



Artikel Penelitian

Article history:

Received 22

December, 2023

Revised 29 January,

2024

Accepted 25 February,

2024

Kata Kunci:Skizofrenia, Clozapine,
Leukositosis, Leukopenia**Keywords:**Schizophrenia, Clozapine,
Leukocytosis, Leukopenia**INDEXED IN**

SINTA - Science and

Technology Index

Crossref

Google Scholar

Garba Rujukan Digital: Garuda

**CORRESPONDING
AUTHOR**Hieronymus Rayi Prasetya
STIKES Guna Bangsa
Yogyakarta**EMAIL**rayi.prasetya@gmail.com**OPEN ACCESS**

E ISSN 2623-2022

Leukositosis pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik

Leukocytosis in Schizophrenia Patients Receiving Antipsychotic Drug Therapy

Hieronymus Rayi Prasetya^{1*}, Arum Nuryati², Sri Murtiningrum³, Rizky Windi Ramadhani⁴

¹⁻⁴STIKES Guna Bangsa Yogyakarta

Abstrak: Latar Belakang: Skizofrenia adalah gangguan pikiran yang disebabkan hiperaktivitas dopaminergik yang ditandai dengan ketidakmampuan berpikir, emosi dan tingkah laku. Tata laksana pengobatan skizofrenia ialah pemberian obat antipsikotik salah satunya Clozapine. Clozapine mampu bekerja dengan menyeimbangkan zat alami kimia otak dengan cara memblokir reseptor dopamin, histamin, dan serotonin. Namun, Clozapine juga memiliki efek samping diantaranya dapat terjadinya leukopenia ataupun leukositosis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui jumlah leukosit pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi obat antipsikotik di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode deskriptif kualitatif, bertujuan untuk mengetahui gambaran jumlah leukosit pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi obat antipsikotik. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis skizofrenia yang dirawat di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang pada bulan Januari – Desember 2022 sejumlah 398 pasien.

Hasil: Dari hasil analisa pasien yang mengalami leukopenia berdasarkan kombinasi obat yaitu pada kombinasi 2 obat (0,25%) dan kombinasi 3 obat terdapat (0,25%). Pasien yang mempunyai jumlah leukosit normal pada obat tunggal (0,50%), kombinasi 2 obat (2,26%), kombinasi 3 obat (7,80%), kombinasi 4 obat (30,40%), kombinasi 5 obat (33,92%), dan kombinasi 6 obat (1,01%). Pasien yang mengalami leukositosis pada obat tunggal (0,25%), kombinasi 2 obat (0,25%), kombinasi 3 obat (4,02%), kombinasi 4 obat (8,04%), kombinasi 5 obat (10,55%) dan kombinasi 6 obat (0,50%).

Kesimpulan : Pasien yang mengalami leukopenia berjumlah 2 orang (0,50%) dengan rata-rata 3.400 sel/ μ l, pasien dengan jumlah leukosit normal berjumlah 302 orang (75,5%) dengan rata-rata 8.558 sel/ μ l dan pasien yang mengalami leukositosis berjumlah 94 orang (24%) dengan rata-rata 13.328 sel/ μ l.

Abstract: Background: Schizophrenia is a thought disorder caused by dopaminergic hyperactivity which is characterized by inability to think, emotion and behavior. The management of schizophrenia treatment is the administration of antipsychotic drugs, one of which is Clozapine. Clozapine is able to work by balancing natural brain chemicals by blocking dopamine, histamine, and serotonin receptors. However, clozapine also has side effects, including the occurrence of leukopenia or leukocytosis. The purpose of this study was to determine the number of leukocytes in schizophrenic patients receiving antipsychotic drug therapy at Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Methods: This study used a qualitative descriptive method, aiming to determine the description of the number of leukocytes in schizophrenia patients who received antipsychotic drug therapy. The sample in this study were all patients diagnosed with schizophrenia who were treated at RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang in January – December 2022, there were 398 patients.

Results: From the results of the analysis of patients with leukopenia based on drug combinations, there were 2 drug combinations (0.25%) and 3 drug combinations (0.25%). Patients who had a normal leukocyte count on a single drug (0.50%), a combination of 2 drugs (2.26%), a combination of 3 drugs (7.80%), a combination of 4 drugs (30.40%), a combination of 5 drugs (33.92%), and a combination of 6 drugs (1.01%). Patients who experienced leukocytosis on a single drug (0.25%), a combination of 2 drugs (0.25%), a combination of 3 drugs (4.02%), a combination of 4 drugs (8.04%), a combination of 5 drugs (10.55%) and a combination of 6 drugs (0.50%).

Conclusion: There were 2 patients who experienced leukopenia (0.50%) with an average of 3,400 cells/ μ l, patients with normal leukocyte counts were 302 people (75.5%) with an average of 8,558 cells/ μ l and patients who experienced leukocytosis were 94 people (24%) with an average of 13,328 cells/ μ l.

Jurnal Kolaboratif Sains (JKS)

Doi: 10.56338/jks.v2i1.667

Pages: 958-966

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan mental yang ditandai dengan ketidakmampuan dalam berpikir, emosi, persepsi, dan tingkah laku (Yudhantara & Istiqomah, 2018). Skizofrenia juga didefinisikan sebagai kondisi mental yang mengubah persepsi realitas, membuat pasien kesulitan untuk membedakan antara dunia nyata dan imajinasi mereka. Gangguan ini dapat mengakibatkan berbagai masalah yang dapat mempengaruhi fungsi dan kesejahteraan sehari-hari seseorang (Harris, 2018).

Angka kejadian skizofrenia sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia. Angka ini adalah 1 dari 222 orang (0,45%) di antara orang dewasa (WHO, 2022). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan, prevalensi skizofrenia / psikosis di Indonesia sebanyak 6,7% per 1000 rumah tangga. Penyebaran prevalensi paling tinggi terletak di Bali dan DI Yogyakarta dengan masing-masing sebesar 11% dan 10,4% serta prevalensi terendah di Kepulauan Riau sebesar 2,8%. Persentase pengidap skizofrenia di Jawa Tengah sebesar 8,7% yang menjadikan Jawa Tengah menjadi salah satu provinsi dengan urutan kelima jumlah pengidap paling banyak (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

Tata laksana skizofrenia salah satunya dengan menggunakan pengobatan antipsikotik. Obat antipsikotik merupakan andalan pengobatan farmakologis pada fase akut, dalam terapi pemeliharaan jangka panjang dan dalam pencegahan kekambuhan skizofrenia (Aydin et al., 2016). Obat antipsikotik digunakan sebagai terapi pilihan pertama untuk menangani skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Semua antipsikotik dicirikan oleh kemampuan untuk memblokir reseptor dopamin D-2. Salah satu obat antipsikotik yaitu Clozapine, karena obat ini mampu bekerja dengan menyeimbangkan zat alami kimia otak (neurotransmitter) dengan cara memblokir reseptor dopamin, histamin, dan serotonin yang ada di otak, sehingga dengan lebih seimbangnyanya kadar neurotransmitter, maka keluhan atau gejala skizofrenia akan mereda (Kusuma et al., 2021).

Terlepas dari keefektifannya, Clozapine juga memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor dopamin D2 sehingga menimbulkan efek samping yang cukup berbahaya dan sering ditemukan, salah satunya efek samping hematologik yaitu terjadinya neutropenia, agranulositosis, trombositopenia, leukositosis, yang termasuk dalam diskrasia darah (Kusuma et al., 2020). Leukositosis adalah manifestasi umum dari infeksi, dan faktor-faktor yang dapat menyebabkan leukositosis meliputi pembedahan, olahraga, trauma, dan stres emosional. Etiologi leukositosis lain yang mungkin termasuk obat-obatan tertentu, asplenia, merokok, obesitas dan kondisi peradangan kronis (Kirsavoglu dan Odabasi, 2022). Clozapine juga memiliki efek pada sistem kekebalan tubuh termasuk meningkatkan tingkat reseptor IL-4 dan IL-2 dan dapat mengurangi tingkat IL-10 serta interferon- γ . Hal ini menunjukkan bahwa Clozapine dapat mengerahkan efek ini dengan mengikat reseptor neurotransmitter di dalam sumsum tulang dan sel hematologi perifer (Blackman, 2021).

Leukositosis pada pasien skizofrenia yang mengkonsumsi obat antipsikotik merupakan respon dari adanya reaksi peradangan atau stres dari dalam tubuh. Leukositosis merupakan respon normal terhadap tubuh jika terjadi peradangan, namun leukositosis dapat dikaitkan dengan masalah kesehatan lainnya. Peradangan dari dalam tubuh yang dikaitkan dengan leukositosis diantaranya penyakit autoimun karena efek sampingnya dapat berupa nyeri, pembengkakan, ataupun gangguan fungsional pada organ dan jaringan. Selain itu, leukositosis juga dapat meningkatkan resiko komplikasi penyakit lainnya (Capllonch et al., 2018)

Leukositosis yang terkait dengan pengobatan Clozapine merupakan kondisi asimtomatik dan bersifat jinak atau sementara karena tidak ada efek samping yang terkait dengan leukositosis (Paribello et al., 2021). Jumlah sel memuncak pada minggu ke-3 sampai ke-4, namun pada minggu ke-12 pengobatan jumlah sel tidak berbeda secara signifikan dari awal, hal ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan sel secara sementara (Blackman, 2021).

Selain menyebabkan leukositosis obat antipsikotik juga dapat menyebabkan leukopenia. Mekanisme leukopenia timbul karena Clozapine 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 biphospate (PIP2) menjadi DAG (Diasil gliserol) dan IP3. DAG inilah yang akan mengawali proses regulasi (Legge dan Walters, 2019). Leukopenia yang terjadi akan menimbulkan beberapa efek samping diantaranya pasien lebih rentan terkena infeksi terhadap bakteri, virus, maupun jamur. Selain itu, peningkatan resiko efek samping juga dapat terjadi karena beberapa obat antipsikotik berkontribusi yang akan menimbulkan gangguan irama jantung ataupun masalah pada sistem saraf (Tunsirimas et al., 2019).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah deskriptif. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis skizofrenia yang dirawat di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang pada bulan Januari – Desember 2022 sejumlah 398 pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang

Karakteristik	Frekuensi (pasien)	Jumlah (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	249	62,6
Perempuan	149	37,4
Usia		
Anak-anak (5-11 tahun)	1	0,3
Remaja (12-25 tahun)	72	18,0
Dewasa (26-45 tahun)	232	58,3
Pra lansia (45-55 tahun)	65	16,3
Lansia (56-65 tahun)	21	5,3
Manula (>65 tahun)	7	1,8

Berdasarkan pada tabel 1, jumlah pasien skizofrenia yang paling banyak terdapat pada kategori usia dewasa (26-45 tahun) yaitu berjumlah 232 pasien (58,3%), sedangkan berdasarkan kategori jenis kelamin paling banyak pada laki-laki yaitu 249 pasien (62,6%).

Tabel 2. Persentase dan Rata-Rata Jumlah Leukosit pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik Berdasarkan Nilai Normal pada Jenis Kelamin dan Usia

Karakteristik	Jumlah Leukosit		
	Leukopenia (%)	Normal (%)	Leukositosis (%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	1 (0,25)	205 (51,5)	43 (11)
Perempuan	1 (0,25)	97 (24)	51 (13)
Jumlah	2 (0,50)	302 (75,5)	94 (24)

Rata-rata	3.400 sel/ μ l	8.558 sel/ μ l	13.328 sel/ μ l
Usia			
Anak-anak (5-11 tahun)	0	1 (0,25)	0
Remaja (12-25 tahun)	0	56 (14,07)	16 (4,02)
Dewasa (26-45 tahun)	0	175 (43,97)	57 (14,32)
Pra lansia (45-55 tahun)	0	51 (12,81)	14 (3,52)
Lansia (56-65 tahun)	1 (0,25)	15 (12,81)	5 (1,26)
Manula (>65 tahun)	1 (0,25)	4 (1,01)	2 (0,50)
Jumlah	2 (0,50)	302 (75,88)	94 (23,62)

Berdasarkan pada tabel 2, paling banyak pasien dengan jumlah leukosit normal yaitu 302 pasien (75,5%), sedangkan yang mengalami leukositosis berjumlah 94 pasien (24%). Jumlah pasien paling banyak berdasarkan usia yaitu pada kategori usia dewasa dengan jumlah leukosit normal terdapat 175 pasien (43,97%), sedangkan pada kategori leukositosis.

Tabel 3. Kombinasi Obat Antipsikotik di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang

Kombinasi	Obat yang Digunakan
Tunggal	CLO
Kombinasi 2 Obat	CLO + HLP
	CLO + RSP
	CLO + THP
	CLO + DZM
Kombinasi 3 Obat	CLO + HLP + RSP
	CLO + HLP + THP
	CLO + HLP + DZM
	CLO + HLP + CBZ
	CLO + RSP + THP
	CLO + RSP + DZM
	CLO + THP + DZM
	CLO + THP + TRF
	CLO + THP + LOR
Kombinasi 4 Obat	CLO + HLP + RSP + THP
	CLO + HLP + RSP + DZM
	CLO + HLP + RSP + TRF
	CLO + HLP + THP + DZM

	CLO + HLP + THP + TRF
	CLO + HLP + DZM + TRF
	CLO + RSP + THP + DZM
	CLO + RSP + THP + TRF
	CLO + RSP + THP + LOR
	CLO + THP + FZM + TRF
Kombinasi 5 Obat	CLO + HLP + RSP + THP + DZM
	CLO + HLP + RSP + THP + TRF
	CLO + HLP + RSP + THP + CPZ
	CLO + HLP + RSP + DZM + LOR
	CLO + HLP + RSP + DZM + TRF
	CLO + HLP + RSP + DZM + CBZ
	CLO + HLP + THP + DZM + TRF
	CLO + HLP + THP + TRF + CBZ
	CLO + RSP + THP + DZM + LOR
	CLO + RSP + THP + DZM + CBZ
Kombinasi 6 Obat	CLO + HLP + RSP + THP + DZM + TRF
	CLO + HLP + RSP + THP + DZM + LOR
	CLO + HLP + RSP + THP + DZM + CPZ

Keterangan : **CLO**: Clozapine; **HLP**: Haloperidol; **RSP**: Risperidone; **THP**: Trihexyphenidyl; **DZM**: Diazepam; **TRF**: Trifluoperazin; **CBZ**: Clobazam; **LOR**: Lorazepam; **CPZ**: Chlorpromazine

Tabel 4. Persentase Jumlah Leukosit pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik Berdasarkan Kombinasi Obat

Kombinasi	Jumlah Leukosit			Rata-rata (sel/ μ l)
	Leukopenia (%)	Normal (%)	Leukositosis (%)	
Tunggal	Tidak ada	2 (0,50)	1 (0,25)	10.400
Kombinasi 2 Obat	1 (0,25)	9 (2,26)	1 (0,25)	8.236
Kombinasi 3 Obat	1 (0,25)	31 (7,80)	16 (4,02)	9.765
Kombinasi 4 Obat	Tidak ada	121 (30,40)	32 (8,04)	9.660
Kombinasi 5 Obat	Tidak ada	135 (33,92)	42 (10,55)	9.668
Kombinasi 6 Obat	Tidak ada	4 (1,01)	2 (0,50)	10.133

Berdasarkan pada Tabel 4, jumlah paling banyak pada pasien dengan jumlah leukosit normal yang mengkonsumsi 5 kombinasi obat yaitu 135 pasien (33,92%), sedangkan pada leukositosis jumlah

paling banyak pada pasien dengan kombinasi 5 obat yaitu 42 pasien (10,55%) dengan rata-rata jumlah leukosit pada kombinasi 5 obat yaitu 9.668 sel/ μ l.

Berdasarkan pada tabel 2, pada kategori berdasarkan nilai normal jumlah pasien paling banyak terdapat pada jumlah leukosit yang normal yaitu 302 pasien (75,5%) dengan rata-rata 8.558 sel/ μ l, pada pasien yang mengalami leukositosis yaitu 94 pasien (24%) dengan rata-rata 13.328 sel/ μ l, sedangkan jumlah pasien yang mengalami leukopenia yaitu 2 pasien (0,50%). Nilai normal hitung jumlah leukosit pada jenis kelamin laki-laki yaitu 4.000-12.000 sel/ μ l, sedangkan pada jenis kelamin perempuan yaitu 4.000-10.000 sel/ μ l.

Mekanisme dari Clozapine dapat menyebabkan leukositosis yaitu karena obat dapat merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi leukosit. Hal ini terjadi karena obat mempengaruhi faktor-faktor pertumbuhan sel darah, seperti hormon-stimulasi koloni (CSF), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) dan GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) sehingga terjadi peningkatan produksi leukosit yang menyebabkan jumlah leukosit dalam darah meningkat. Selain itu, beberapa obat juga dapat menyebabkan hipersensitivitas atau alergi terhadap beberapa individu. Salah satu respon imun terhadap alergen adalah peningkatan produksi dan pelepasan leukosit sebagai bagian dari respon inflamasi (Paribello et al., 2021).

Leukopenia terkait dengan Clozapine juga dapat terjadi, hal ini karena obat dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel darah putih, baik dengan menyebabkan kerusakan seluler atau mengaktifkan respon imun yang merusak sel-sel darah putih. Hal ini yang mengakibatkan proses hematopoiesis terganggu sehingga terjadi penurunan jumlah sel darah putih. Selain itu, faktor autoimunitas juga dapat terjadi karena sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel darah putih itu sendiri sehingga terjadinya leukopenia (Pushpakumara et al., 2015).

Pada tabel 2 juga didapatkan jumlah leukosit berdasarkan kategori usia, paling banyak terdapat pada jumlah leukosit normal dengan usia dewasa (26-45 tahun) yaitu sebanyak 175 pasien (43,97%), pada pasien yang mengalami leukositosis paling banyak juga terjadi pada usia dewasa (26-45 tahun) yaitu 57 pasien (14,32%). Pada pasien yang mengalami leukopenia pada usia lansia 1 pasien (0,25%) dan usia manula (>65 tahun) yaitu 1 pasien (0,25%).

Gambaran jumlah leukosit pada pasien skizofrenia tidak berhubungan dengan usia karena hubungannya terkait pada diagnosis skizofrenia, namun terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya leukositosis maupun leukopenia berdasarkan usia. Salah satu faktor yang dapat berpengaruh terhadap leukositosis pada usia dewasa yaitu adanya interaksi dari obat-obatan lain dan lamanya pasien menjalani terapi pengobatan karena tidak jarang pasien yang mengalami skizofrenia juga memiliki penyakit lain dan memungkinkan mengalami reaksi alergi atau hipersensitivitas terhadap obat. Reaksi ini dapat memicu pelepasan substansi kimia dalam tubuh yang merangsang produksi leukosit. Selain itu, terdapat juga faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya leukopenia pada usia lansia ataupun manula diantaranya adanya perubahan dalam sistem kekebalan tubuh dan respons peradangan yang terjadi (Siddiqui et al., 2016).

Antipsikotik merupakan *first line therapy* yang efektif mengatasi skizofrenia dengan cara memodulasi neurotransmitter yang terlibat. Antipsikotik merupakan antagonis pada berbagai sistem neurotransmitter termasuk sistem dopaminergik, adrenergik, serotonergik, histaminergik dan sub tipe reseptor muskarinik (Kusuma et al., 2020). Antipsikotik yang digunakan di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang jumlahnya terbatas, sehingga tidak semua jenis antipsikotik yang digunakan untuk terapi pengobatan pasien skizofrenia. Pada penelitian ini pasien menggunakan terapi obat antipsikotik tunggal maupun kombinasi. Antipsikotik yang paling umum digunakan di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang adalah Clozapine dengan Haloperidol. Namun secara keseluruhan terdapat 9 jenis

antipsikotik yang digunakan yaitu Clozapine, Haloperidol, Risperidon, Trihexyphenidyl, Diazepam, Trifluoperazin, Clobazam, Lorazepam, dan Chlorpromazine.

Pada tabel 4 persentase jumlah leukosit pada pasien skizofrenia yang mengkonsumsi obat antipsikotik berdasarkan kombinasi obat paling banyak pada kombinasi 5 obat antipsikotik dengan hasil jumlah leukosit normal yaitu 135 pasien (33,92%). Pasien yang mengalami leukositosis paling banyak pada kombinasi 5 obat yaitu berjumlah 42 pasien (10,55%), sedangkan pasien yang mengalami leukopenia pada kombinasi 2 obat dan kombinasi 3 obat. Penggunaan kombinasi antipsikotik akan menghasilkan target reseptor yang bervariasi sehingga dapat meningkatkan khasiat antipsikotik dengan meningkatnya antagonis reseptor D2 dopaminergik secara aditif dan diharapkan dapat mengurangi efek samping yang terkait dengan dosis masing-masing obat. Antipsikotik Haloperidol dan Clorpromazin merupakan antagonis reseptor D2 paling kuat tetapi pada efek antikolinergik dan efek samping sedatif paling lemah. Antipsikotik lain seperti Trihexyphenidyl dapat mengatasi distonia akut, akathisia, dan parkinson, sedangkan lorazepam hanya dapat mengurangi gejala akathisia (Handayani *et al.*, 2017).

Pada dasarnya obat yang dikonsumsi oleh pasien skizofrenia mempunyai efektivitas yang sama dalam tubuh, namun Clozapine merupakan salah satu obat yang dianggap paling efektif untuk mengobati skizofrenia khususnya pada pasien yang resisten terhadap antipsikotik lain. Clozapine dapat memberikan efek terapeutik yang superior dan insiden gangguan ekstrapiramidal yang lebih rendah yang merupakan efek merugikan dari antipsikotik. Clozapine dikenal sebagai faktor resiko efek samping hematologis, seperti agranulositosis dan neutropenia namun diskrasia darah seperti leukositosis dapat terjadi (Siddiqui *et al.*, 2016).

Sehubungan dengan efek samping dari Clozapine yang menyebabkan leukositosis maupun leukopenia maka perlu dilakukan pemantauan dosis obat pada saat terapi pengobatan. Selain itu, pemantauan kondisi pasien secara berkala juga dapat mengetahui apakah obat efektif dalam mengurangi gejala pada pasien skizofrenia. Jika terjadi peningkatan jumlah leukosit pada saat terapi pengobatan maka dapat dilakukan penurunan dosis obat yang sesuai dengan kondisi pasien. Sebelum pemberian terapi pengobatan dengan Clozapine juga perlu dilakukan pemeriksaan hitung jumlah leukosit untuk memantau apakah terjadi peningkatan ataupun penurunan jumlah leukosit selama menjalani terapi pengobatan (Blackman, 2021).

KESIMPULAN

Pasien yang mengalami leukopenia berjumlah 2 orang (0,50%) dengan rata-rata 3.400 sel/ μ l, pasien dengan jumlah leukosit normal berjumlah 302 orang (75,5%) dengan rata-rata 8.558 sel/ μ l dan pasien yang mengalami leukositosis berjumlah 94 orang (24%) dengan rata-rata 13.328 sel/ μ l.

Pasien yang mengalami leukopenia berdasarkan kombinasi obat yaitu dengan kombinasi 2 obat terdapat 1 orang (0,25%) dan kombinasi 3 obat terdapat 1 orang (0,25%). Pasien dengan jumlah leukosit normal pada obat tunggal terdapat 2 orang (0,50%), kombinasi 2 obat terdapat 9 orang (2,26%), kombinasi 3 obat terdapat 31 orang (7,80%), kombinasi 4 obat terdapat 121 orang (30,40%), kombinasi 5 obat terdapat 135 orang (33,92%) dan kombinasi 6 obat terdapat 4 orang (1,01%). Pasien yang mengalami leukositosis pada obat tunggal terdapat 1 orang (0,25%), kombinasi 2 obat terdapat 1 orang (0,25%), kombinasi 3 obat terdapat 16 orang (4,02%), kombinasi 4 obat terdapat 32 orang (8,04%), kombinasi 5 obat terdapat 42 orang (10,55%) dan kombinasi 6 obat terdapat 2 orang (0,50%).

DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A., & Puspitasari, P. (2019). Buku Ajar Mata Kuliah Hematologi. Umsida Press, 1–56. <https://doi.org/10.21070/2019/978-623-7578-00-0>
- Aydin, M., Ilhan, B. C., Calisir, S., Yildirim, S., & Eren, I. (2016). Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: Brief review of

- literature with case reports. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.03.002>
- Blackman, G. et al. (2021). Clozapine Response in Schizophrenia and Hematological Changes. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(1), 19–24. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001329>
- Capllonch, A., de Pablo, S., de la Torre, A., & Morales, I. (2018). Increase in White Cell and Neutrophil Counts During the First Eighteen Weeks of Treatment with Clozapine in Patients Admitted to A Long Term Psychiatric Care Inpatient Unit. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 11(2), 94–100.
- Ekafitria Asrat, D., Hasan, F. E., & Darmayani, S. (2016). Perbedaan Hasil Pemeriksaan Hitung Jumlah Leukosit Antara Metode Manual Improved Neubauer Dengan Metode Automatic Hematology Analyzer Pada Pasien Rawat Jalan Di Rsud Kota Kendari. Tesis. Poltekkes Kemenkes Kendari.
- Handayani, D. S., Cahaya, N., & Srikartika, V. M. (2017). Pengaruh pemberian kombinasi antipsikotik terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Farmaka*, 15(3), 86–95.
- Harris, M. (2018). *Schizophrenia: When Reality Becomes Distorted*. Greenhaven Publishing LLC. New York
- Idayati, I., & Suci, N. W. (2023). Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kekambuhan Pada Pasien Skizofrenia Di Poliklinik Rumah Sakit Jiwa Daerah Provinsi Lampung Tahun 2022. *HealthCare Nursing Journal*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.35568/healthcare.v5i1.2890>
- Ikawati, Z. (2018). *Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat Dan Mekanisme Molekulernya*. UGM Press. Yogyakarta
- Infolabmed. (2017). Metode Pengukuran Pada Hematologi Analyzer | Elektrikal Impedance, Fotometri, Flowcytometry, dan Histogram/Kalkulasi. <https://www.infolabmed.com/2017/04/metode-pengukuran-pada-hematologi.html>. Diakses pada tanggal 22 Februari 2023
- JDIH BPK RI. (2014). UU No. 18 Tahun 2014 tentang Kesehatan Jiwa. <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/38646/uu-no-18-tahun-2014>. Diakses ada tanggal 12 Januari 2023
- Kelly, D. L. (2013). Leukocytosis in All Cloapine Treated Patients: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 6(73), 839–844. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07356>
- Kementrian Kesehatan RI. (2013). *Risikesdas 2013 Kesehatan Jiwa*. www.litbang.kemkes.go.id. Diakses pada tanggal 12 Januari 2023
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf. Diakses pada taggal 12 Januari 2023
- Kirsavoglu, B., & Odabasi, O. O. (2022). An Unexpected Side Effect Related To The Use Of Clozapine: Neutrophilic Leukocytosis And Brief Review Of The Literature. *Psychiatry Research Case Reports*. (2) 1–3.
- Kusuma, I. Y., Dm, P. O., Fasha, A. A., & Apriliansa, E. P. (2020). Gambaran Kadar Glukosa, Leukosit dan Trombosit Pasien Schizophrenia Rawat Jalan dengan Terapi Clozapine di RSUD Banyumas, Indonesia. *Journal of Pharmacopolium*. 3(3) : 121-130.
- Kusuma, I. Y., Octaviani, P., Oktavia, G. A., Fauqina, A. A., & Piri, P. A. (2021). Pengaruh Penggunaan Clozapin Terhadap Kadar Leukosit, Trombosit, Dan Glukosa darah Pada Pasien Skizofrenia Di RSU Banyumas. *Jurnal Farmasi dan Sains (JFSP)*. 7 (3) : 374-383.

- Legge, S. E., & Walters, J. T. (2019). Genetics of Clozapine Associated Neutropenia: Recent Advances, Challenges and Future Perspective. *Pharmacogenomics*, 20(4):279–290.
- National Institute of Mental Health. (2021). *Schizophrenia* (2nd ed.). NIH Publication No. 21-MH-8082. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia>. Diakses pada tanggal 9 Januari 2023.
- Nugraha, Badrawi, G. (2018). *Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium Klinik*. Trans Info Media. Jakarta
- 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(8), 816. <https://doi.org/10.3390/medicina57080816>
- Polat, A., Cakir, U., & Gunduz, N. (2016). Leukocytosis After Clozapine Treatment In a Patient With Chronic Schizophrenia. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 53(1), 87. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.9855>
- Pushpakumara, J., Karunarathna, P., Sivathiran, S., Liyanage, A., & Indrakumar, J. (2015). Clozapine induced pancytopenia leading to severe sepsis: An unusual early complication. *BMC Research Notes*, 8(1), 792. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1777-5>
- Santosa, B. (2014). Diferensial Counting Berdasarkan Zona Baca Atas Dan Bawah Pada Preparat Darah Apus. *Universitas Muhammadiyah Semarang*, 55–59.
- Siddiqui, J. A., Qureshi, S. F., Hamdi, M., & Alzahrani, A. (2016). Leukocytosis Associated with Clozapine in Ederly Patient. *Journal of Geriatric Mental Health*, 3(2), 182.
- Siska, A. (2020). Perbedaan Hasil Pemeriksaan Jumlah Leukosit Antara Metode Improved Neubauer Dengan Metode Automatic Hematologi Analayzer Di RSUD M.Natsir Solok. *Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Perintis*.
- Sutejo. (2018). *Keperawatan Kesehatan Jiwa: Prinsip Dan Praktik Asuhan Keperawatan Jiwa* (cetakan pertama). Penerbit Pustaka Baru Press. Yogyakarta
- Tunsirimas, N., Pariwatcharakul, P., Choovanichvong, S., & Ratta-Apha, W. (2019). Clozapine Induced Agranulocytosis and Leukopenia: Incidence, Associated factors, and Rate of Hematologic Adverse Effects Monitoring in Psychiatric Out Patient Services in Thailand. *Asian Journal of Psychiatry*, (41):13–16.
- WHO. (2022). *Schizophrenia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Diakses pada tanggal 18 januari 2023
- Yayuningsih dkk, D. (2018). *HEMATOLOGI*. EGC. Jakarta
- Yudhantara, D. S., & Istiqomah, R. (2018). *Sinopsis Skizofrenia*. Universitas Brawijaya Press. Malang