

# Perubahan Kadar C-Reactive Protein dengan Pemberian Azitromisin 250 mg Selang Hari pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Meli Yusanti, Yusrizal Chan, Masrul Basyar, Yessy Susanty Sabri

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Rumah Sakit Umum Pusat M.Djamil, Padang

## Abstrak

**Latar Belakang:** Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang bersifat progresif ditandai dengan inflamasi kronik saluran napas disertai efek ekstra paru yang memperberat penyakit. Inflamasi sistemik dapat dideteksi dengan pemeriksaan marker inflamasi. Salah satu marker inflamasi dengan sensitivitas tinggi adalah C-reactive protein (CRP).

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan subjek penderita PPOK stabil 24 orang di Poliklinik Paru RS DR. M. Djamil Padang, Balai Pengobatan Penyakit Paru (BP4) Lubuk Alung Padang Pariaman dan Laboratorium Prodia Padang pada Januari sampai Juli 2014. Pemeriksaan spirometri untuk menegakkan derajat PPOK berdasarkan kriteria GOLD, penilaian sesak napas menggunakan skala MMRC dan pemeriksaan kadar CRP untuk inflamasi sistemik. Kemudian diberi azitromisin 250 mg selang hari selama 8 minggu, selanjutnya pemeriksaan CRP ulangan untuk melihat perubahannya.

**Hasil:** Pada 24 penderita PPOK didapatkan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dan kebanyakan adalah bekas perokok dengan indeks Brinkman berat (54,17%). Berdasarkan derajat PPOK terbanyak ditemukan PPOK derajat berat (62,50%) dengan skala MMRC terbanyak skala 2 (58,33%). Kadar CRP rerata sebelum perlakuan 2,80 (1,17-4,72) mg/L median (25 tahun -75 tahun percentile). Setelah perlakuan selama 8 minggu terjadi perbaikan, kadar CRP turun menjadi 1,11 (0,27-1,19) mg/L,  $p=0,000$ . Skala MMRC juga mengalami perbaikan secara bermakna dengan  $p=0,008$ . Didapatkan korelasi positif lemah tidak bermakna antara kadar CRP dengan skala MMRC sebelum perlakuan  $r=0,203$ ,  $p=0,342$  dan hubungan negatif lemah tidak bermakna setelah perlakuan  $r=-0,093$  dan  $p=0,667$ .

**Kesimpulan:** Terdapat penurunan kadar CRP dan perbaikan sesak napas pada penderita PPOK stabil dengan pemberian azitromisin 250 mg selang hari. (*J Respir Indo. 2014; 34: 191-7*)

**Kata kunci:** PPOK, CRP, skala MMRC

## Effect of 250 mg Azithromycin Alternating Day on C-Reactive Protein in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### Abstract

**Background:** COPD is a progressive respiratory disease with chronic inflammatory of the airway frequently accompanied by extra pulmonary symptoms. C reactive protein was one of the inflammatory marker with high sensitivity in detecting systemic inflammation.

**Methods:** Experimental studies with stable COPD were 24 patients at the Polyclinic Hospital DR. M. Djamil Padang, Center for Lung Disease Treatment (BP4) Lubuk Alung Padang Pariaman and Prodia Laboratory between January to July 2014. Spirometry, GOLD classification, MMRC scale, and CRP levels were evaluated before and after 8 weeks of 250 mg/day Azithromycin. Then given Azithromycin 250 mg a day for 8 weeks, further examination of CRP to see the changes.

**Results:** Out of 24 COPD subjects, are more frequent than woman, and mostly with severe brinkman index former smoker (54,17%). Severe COPD (61,5%) and MMRC scale (58%) were more frequent. Mean CRP level before treatment was 2,80 (1,17-4,72) mg/L (median 25th-75th percentile). Improvement CRP level become 1,11 (0,27-1,19) mg/L, with  $p=0,000$ . MMRC scale also in significant improvement with  $p=0,008$ . Weak positive correlation between CRP level and MMRC scale before treatment  $r=0,203$ ,  $p=0,342$  and weak negative correlation after treatment  $r=-0,093$  and  $p=0,667$ .

**Conclusion:** There was decreased in CRP level and improvement of breathlessness on stable COPD patients with azithromycin 250 mg alternating day treatment. (*J Respir Indo. 2014; 34: 191-7*)

**Key words:** COPD, CRP, MMRC scale.

---

Korespondensi: Meli Yusanti

Email: meliyusanti@yahoo.com; HP: 08126759745

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan suatu penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati disertai efek ekstra paru yang menambah berat derajat penyakit.<sup>1</sup> Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi paru yang bersifat progresif karena inflamasi kronik saluran napas terutama saluran napas kecil dan alveoli.<sup>2,3</sup> Faktor risiko utama berkembangnya PPOK adalah merokok, selain itu juga akibat polutan karena penggunaan bahan bakar minyak umumnya di negara berkembang.<sup>2,4</sup> Sebanyak 92% perokok di Indonesia menyatakan merokok di rumah ketika bersama anggota keluarga, risiko ini di Indonesia sekitar 20-25%.<sup>5</sup>

Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan inflamasi paru namun juga melibatkan inflamasi sistemik dengan gangguan multiorgan.<sup>6</sup> Inflamasi sistemik PPOK ditandai dengan meningkatnya marker inflamasi dalam sirkulasi darah, seperti sitokin proinflamasi (TNF $\alpha$  dan IL6), *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, *lipopolisaccharide binding protein* (LBP) dan leukosit yang telah dibuktikan oleh beberapa penelitian sebelumnya.<sup>2</sup> Penderita PPOK stabil terbukti mengalami inflamasi sistemik, apalagi pada keadaan penyakit berat atau selama mengalami eksaserbasi yang ditandai dengan peningkatan marker inflamasi dalam darah maupun sputum penderita.<sup>7,8</sup> Selain itu inflamasi sistemik juga dikaitkan dengan penurunan fungsi paru, peningkatan keparahan penyakit dan peningkatan frekuensi eksaserbasi yang membutuhkan rawatan rumah sakit.<sup>8,9</sup>

*C-reactive protein* adalah protein yang disintesis di hepar sebagai respons suatu inflamasi, infeksi maupun trauma,<sup>10,11</sup> di samping diproduksi oleh limfosit dan monosit yang dikeluarkan oleh epitel saluran napas selama mengalami inflamasi.<sup>12</sup> Selain itu juga diinisiasi oleh IL-6 yang dihasilkan makrofag saluran napas yang mengalami inflamasi,<sup>10</sup> sehingga peningkatan kadar CRP tidak hanya selama eksaserbasi tetapi juga pada keadaan stabil, karena proses inflamasi pada PPOK tetap berlangsung walaupun zat iritan sudah dihentikan.<sup>12,13</sup> Fungsi fisiologi CRP adalah protein yang mengaglutinasi bakteri, meningkatkan proses

fagositosis bakteri dan mengikat kromatin sel-sel yang rusak atau mati.<sup>10</sup> Kadar CRP biasanya rendah, konsentrasi normal dalam darah adalah kurang dari 5 mg/L dan pada keadaan akut dapat meningkat mencapai 10.000 kali lipat.<sup>14</sup> Peningkatan CRP dalam darah bermakna secara klinis karena CRP merupakan indikator inflamasi dengan sensitivitas yang tinggi dan dapat turun kembali ke nilai *baseline* dengan membaiknya inflamasi ataupun infeksi.<sup>8,11</sup>

Inflamasi sistemik PPOK ditandai dengan peningkatan marker inflamasi dalam darah, yang dijelaskan dengan *overspill theory* sehingga aktivitas PPOK dapat diukur dengan pemeriksaan marker inflamasi darah.<sup>8</sup> Meningkatnya inflamasi sistemik akan meningkatkan resiko eksaserbasi, penyakit-penyakit kronik seperti penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes.<sup>8</sup>

Proses inflamasi dapat ditekan dengan pemberian antiinflamasi. Antiinflamasi yang sudah dikenal luas adalah steroid, namun untuk pemakaian sistemik jangka panjang tidak direkomendasikan karena menimbulkan banyak efek samping seperti osteoporosis, fraktur tulang, gangguan toleransi insulin dan gastritis.<sup>15</sup> Penggunaan makrolid sebagai antiinflamasi banyak diteliti oleh beberapa ahli.<sup>16</sup> Salah satu golongan makrolid terbaru dengan efek samping yang lebih minimal adalah azitromisin.<sup>17</sup> Antiinflamasi terjadi karena makrolid dapat meningkatkan kemampuan fagositosis, menurunkan sel-sel apoptosis, menurunkan produksi sitokin proinflamasi, sel-sel kemotaktik dan produksi radikal bebas.<sup>18</sup> Berdasarkan permasalahan tersebut, dilakukan penelitian mengenai kadar CRP serum penderita PPOK stabil yang diberi terapi Azitromisin 250 mg selang hari sebagai anti inflamasi.

## METODE

Penelitian eksperimental yang bersifat analitik, melihat pengaruh azitromisin 250 mg selang hari terhadap kadar CRP pada PPOK stabil. Penelitian dilakukan di poliklinik Paru RS DR. M. Djamil Padang, Balai Pengobatan Penyakit Paru (BP4) Lubuk Alung Padang Pariaman dan Laboratorium Prodia Padang untuk mengukur kadar *C-reactive protein*. Penelitian

dimulai dari bulan Januari sampai dengan Juli 2014. Subjek penelitian adalah pasien PPOK stabil dengan kriteria inklusi umur lebih dari 40 tahun, PPOK stabil berdasarkan kriteria *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) dan menyetujui ikut penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Pasien yang menyetujui ikut penelitian dilakukan pemeriksaan fungsi paru setelah bronkodilator untuk melihat derajat PPOK menggunakan spirometri merk Minato Seri AS 507. Kemudian dinilai derajat sesak menggunakan skala MMRC dan pemeriksaan CRP serum dengan pengambilan darah sebanyak 3cc menggunakan metode turbidimetri. Pasien diberikan azitromisin generik 1 x 250 mg diminum selang hari selama 8 minggu. Diakhir penelitian diperiksa kembali kadar CRP serum dan derajat sesak napas.

Data yang sudah didapatkan diolah secara komputerisasi. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui karakteristik dasar dan gambaran masing masing variabel yang akan disajikan secara deskriptif. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara variabel, untuk data kategorik menggunakan uji *chi square*, alternatif dengan uji *Fisher exact* dan *kolmogorov smirnov*, untuk melihat perbedaan antara dua kelompok sebelum dan setelah perlakuan digunakan uji statistik *t* berpasangan apabila data berdistribusi normal, dan uji *wilcoxon* apabila data tidak berdistribusi normal. Hubungan antara dua variabel dilakukan dengan analisis korelasi menggunakan uji Pearson untuk yang berdistribusi normal dan uji Spearman untuk yang tidak berdistribusi normal. Kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai  $p \leq 0,05$  signifikan atau bermakna secara statistik.

**HASIL**

Jumlah sampel penelitian adalah 24 orang, terdiri atas 95,83% laki-laki dengan umur rerata 63,13 ± 9,86 tahun. Tingkat pendidikan terbanyak adalah SD sebanyak 14 (58,33%), indeks Brinkman paling terbanyak adalah berat 13 (54,17%). Berdasarkan hasil spirometri, PPOK terbanyak pada derajat 3 yaitu 15 (62,50%). Modified Medical Research Council (MMRC) terbanyak adalah skala 2 yaitu 14 (58,33%) dan kadar CRP adalah 2,80 (1,17-4,72)

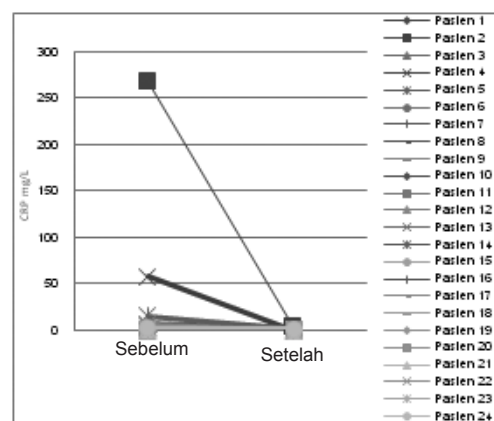
mg/L median persentil. Karakteristik dasar terlihat pada Tabel 1.

Kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan pada setiap sampel dapat dilihat pada gambar berikut. Pada grafik tersebut dapat dilihat penurunan CRP pada setiap sampel penelitian.

Kadar CRP sebelum perlakuan adalah median persentil 2,80 (1,17 - 4,72) mg/L, dengan perlakuan azitromisin 250 mg selang hari selama 8 minggu turun menjadi 1,11 (0,27-1,19) mg/L (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien PPOK stabil

Karakteristik subjek	Nilai
Subjek, jumlah	24 (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	23 (95,83%)
Perempuan	1 (4,17%)
Umur, tahun (rerata ± SD)	63,13 ± 9,86
Tingkat pendidikan	
SD	14 (58,33%)
SMP	3 (12,50%)
SMA	5 (20,83%)
S1	2 (8,33%)
Indeks Brinkman	
Ringan < 200	6 (25,00%)
Sedang 200-600	5 (20,83%)
Berat > 600	13 (54,17%)
Spirometri (rerata ± SD)	
VEP <sub>1</sub> %	49,60 ± 12,25
VEP <sub>1</sub> /KVP	57,34 ± 9,96
Derajat PPOK	
II	8 (33,33%)
III	15 (62,50%)
IV	1 (4,17%)
Skala MMRC	
1	3 (12,50%)
2	14 (58,33%)
3	7 (29,17%)
Kadar CRP (mg/L)	2,80(1,17-4,72)



Gambar 1. Kadar CRP sebelum dan setelah pemberian azitromisin 250 mg pada setiap sampel

Tabel 2. Kadar CRP penderita PPOK stabil sebelum dan setelah pemberian azitromisin 250 mg

Kadar CRP	Median	Rendah	Tinggi	Total
	(25 tahun - 75 tahun percentile)	(<5 mg/L)	(≥5 mg/L)	
Sebelum perlakuan	2,80 ( 1,17 – 4,72)	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)
Setelah perlakuan	1,11 (0,27 – 1,19)	24 (100%)	0 (0)	24 (100%)

\*p= 0,000

Tabel 3. Skala sesak napas MMRC penderita PPOK stabil sebelum dan setelah pemberian azitromisin 250 mg

Skala sesak napas	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan
MMRC 1	3 (12,50%)	8 (33,33%)
MMRC 2	14 ( 58,33%)	11 ( 45,83%)
MMRC 3	7 (29,17%)	5 (20,83%)
Total	24	24

p= 0,008

Apabila dibandingkan dengan kadar CRP normal pada orang sehat (< 5 mg/L), CRP sebelum dan setelah perlakuan berbeda bermakna dengan nilai p=0,000. Seperti tabel di bawah ini. Skala sesak MMRC selama penelitian terlihat pada Tabel 4. Terlihat perbaikan gejala sesak napas dengan pemberian azitromisin 250 mg. Setelah dilakukan analisa statistik menggunakan uji *wilcoxon* dapatkan nilai p sebesar 0,008. Hal ini menunjukkan pemberian azithromisin 250 mg dapat memperbaiki gejala sesak napas pada PPOK secara bermakna.

Hubungan antara sesak napas dengan kadar CRP serum sebelum perlakuan didapatkan korelasi lemah tidak bermakna r=0,203, p=0,342. Sedangkan setelah perlakuan terdapat korelasi negatif lemah juga tidak bermakna r:-0,093, p=0,667.

## PEMBAHASAN

Sampel penelitian didapatkan 95,83% berjenis kelamin laki-laki. Hal yang sama juga didapatkan oleh Arslan dkk.<sup>19</sup> di Istanbul Turki, sebanyak 80% PPOK stabil berjenis kelamin laki-laki sedangkan Aksu dkk.<sup>20</sup> mendapatkan 86,5%. Secara epidemiologi PPOK lebih sering ditemukan pada laki-laki dibanding perempuan.<sup>21</sup> Hal ini karena secara kumulatif laki-laki lebih sering terpajan oleh zat atau partikel berbahaya dari lingkungan kerja, walaupun penelitian di beberapa negara maju menunjukkan bahwa prevalensi PPOK laki-laki hampir sama dengan perempuan. Hal ini

Tabel 4. Korelasi antara kadar CRP serum dengan skala MMRC sebelum dan setelah pemberian azitromisin 250 mg

Korelasi antara	r	Nilai p
Kadar CRP sebelum dengan MMRC sebelum	0,203	0,342
Kadar CRP setelah dengan MMRC setelah	-0,093	0,667

disebabkan peningkatan penggunaan rokok dan tingkat kerentanan perempuan terhadap rokok.<sup>2,7</sup> Umur rerata pasien PPOK pada penelitian ini adalah 63,13 ± 9,86 tahun. Hampir sama dengan temuan beberapa peneliti yaitu Aksu<sup>20</sup> mendapatkan 60,6 ± 8,5 tahun, sedangkan Torres<sup>22</sup> mendapatkan 65 ±10 tahun dan Pinto Plata<sup>13</sup> 66 tahun. Kepustakaan menyebutkan bahwa prevalensi PPOK lebih banyak terjadi pada usia dekade keenam atau lebih.<sup>3</sup>

Merokok dengan indeks Brinkman terbanyak adalah indeks Brinkman berat yaitu 54,20%, diikuti dengan indeks Brinkman sedang. Asap rokok merupakan risiko utama berkembangnya PPOK yaitu 50%-80%.<sup>2,3</sup> Asap rokok dengan kebiasaan merokok 10 *pack years* atau lebih yang setara dengan indeks Brinkman sedang lebih berisiko untuk berkembangnya PPOK apabila dibandingkan merokok dengan indeks Brinkman ringan.<sup>2</sup>

Hasil penelitian ini didapatkan pasien PPOK stabil terbanyak adalah derajat 3 yaitu 62,50%, diikuti derajat 2 yaitu 33,33% dan derajat 4 hanya 4,17%. Hal yang sama juga didapatkan oleh Albert dkk.<sup>23</sup> dengan derajat PPOK terbanyak ditemukan adalah derajat 3 yaitu 40%. Berbeda dengan penelitian Ferrari<sup>12</sup> dkk. subjek PPOK terbanyak ditemukan berada pada derajat 2. Pasien PPOK derajat 2 atau lebih, banyak ditemukan pada PPOK derajat 2 akan mulai merasakan gejala, sehingga mereka akan memeriksakan kesehatannya ke sarana kesehatan.<sup>1</sup>

Modified Medical Research Council (MMRC) terbanyak pada pasien PPOK stabil adalah skala 2 yaitu 58,33%. Penelitian Pinto–Plata dkk.<sup>13</sup> juga mendapatkan rerata skala MMRC pada PPOK adalah skala 2. Setelah pemberian azitromisin sebagai anti inflamasi didapatkan perbaikan skala MMRC secara bermakna dengan nilai p=0.008. Pemberian makrolid dapat memperbaiki gejala klinis pada penderita PPOK



terutama pada derajat berat.<sup>18,24</sup> Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa pemberian azitromisin 250 mg sebagai anti inflamasi dapat memperbaiki gejala sesak napas pada penderita PPOK.

Penelitian ini juga memperlihatkan penurunan kadar CRP dengan pemberian azitromisin 250 mg selang hari. Kadar median persentil CRP sebelum diberikan azitromisin adalah 2,80 (1,17-4,72) mg/L. Berbeda dengan Dahl<sup>25</sup> mendapatkan kadar CRP pada PPOK stabil adalah 3,4 (1,7-7,5) median persentil. Setelah diberi perlakuan kadar CRP mengalami penurunan secara bermakna menjadi 1,11 (0,27-1,19) mg/L dengan nilai  $p=0,000$ . Sama dengan penelitian Seemungel dkk.<sup>19</sup> mendapatkan pemberian eritromisin jangka panjang menurunkan kadar CRP dan frekuensi eksaserbasi pada penderita PPOK. Albert dkk.<sup>23</sup> mendapatkan penurunan frekuensi eksaserbasi dengan pemberian azitromisin 250 mg perhari selama satu tahun pada PPOK. Pemberian azitromisin 250 mg dapat menurunkan kadar CRP pada semua subjek. Penurunan kadar CRP dapat mencapai *range* normal dan bermakna secara statistik dengan  $p=0,000$ . Azitromisin 250 mg dapat menurunkan inflamasi sistemik PPOK yang ditandai dengan penurunan kadar CRP dalam darah. Azitromisin 250 mg berfungsi sebagai anti inflamasi karena dapat menekan produksi sitokin proinflamasi, sel-sel kemotaktik dan produksi radikal bebas.<sup>26</sup> Penurunan kadar CRP diharapkan dapat menekan angka kematian penderita PPOK.

Kadar CRP sebelum perlakuan bervariasi pada semua sampel, kadar tertinggi adalah 269,21 mg/L dan terendah 0,29 mg/L, setelah perlakuan semuanya mengalami penurunan. Satu orang pasien dijumpai kadar CRP yang sangat tinggi yaitu 269,21 mg/L dan setelah perlakuan turun menjadi 4,69 mg/L. Pasien ini adalah PPOK derajat 3 dan skala MMRC 3. Hal ini mungkin karena beratnya derajat penyakit. Kadar CRP serum penderita PPOK sebanding dengan derajat penyakit dan tingkat obstruksi saluran napas.<sup>27</sup>

Pada pasien lain penelitian ini dengan PPOK derajat 4, skala MMRC 3, justru memiliki CRP yang lebih rendah. Hal ini disebabkan tingkat inflamasi

yang berbeda-beda dipengaruhi oleh faktor fenotip,<sup>13</sup> namun tidak tertutup kemungkinan ada keinsiden dengan infeksi, inflamasi ataupun trauma ditempat lain. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan penunjang untuk mendukung analisa ini, oleh karena itu diharapkan adanya penelitian lebih lanjut.

Dijumpai korelasi antara sesak napas dengan kadar CRP serum sebelum dan setelah perlakuan. Sebelum perlakuan didapatkan hubungan lemah antara sesak napas dengan kadar CRP serum namun tidak bermakna secara statistik yaitu  $r=0,203$  dan  $p=0,342$ . Setelah diberi perlakuan korelasinya adalah negatif lemah tidak bermakna yaitu  $r= -0,093$  dan  $p=0,667$ . Hal ini memperlihatkan bahwa derajat berat sesak napas pada penderita PPOK berkorelasi dengan kadar CRP dalam darah dan penurunan kadar CRP akan memperbaiki derajat sesak napas. Hal ini dibuktikan dengan korelasi negatif yang didapatkan setelah perlakuan namun secara statistik tidak bermakna. Halvani dkk.<sup>28</sup> di Iran juga mendapatkan korelasi antara kadar CRP serum dengan derajat berat sesak napas. Shameem dkk.<sup>27</sup> juga mendapatkan korelasi positif kuat dan bermakna antara kadar CRP dengan derajat sesak napas. Hanya saja mereka korelasi bermakna, perbedaan ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel yang berbeda.

Selama penelitian berlangsung tidak satupun subjek mengeluhkan efek samping, hal ini disebabkan dosis azitromisin yang digunakan adalah dosis rendah yaitu 250 mg selang hari. Efek samping utama adalah efek gastrointestinal akan meningkat jika diberikan dalam dosis lebih besar.<sup>28</sup> Ototoksitas dan kardiotoxikitas dapat terjadi tetapi jarang.<sup>23</sup> Efek samping lain adalah *rash* dan kolestatik biliar namun jarang dilaporkan.<sup>17</sup>

Keutamaan dari penelitian ini adalah pertama didapatkan kadar CRP pada penderita PPOK stabil di wilayah Sumatera Barat. Kedua kadar CRP dalam darah penderita PPOK berkorelasi dengan sesak napas. Ketiga CRP merupakan marker inflamasi sistemik yang memiliki sensitivitas tinggi, namun kurang spesifik untuk inflamasi PPOK. Keterbatasannya adalah pertama CRP merupakan

marker inflamasi yang kurang spesifik untuk inflamasi PPOK. Kedua jumlah sampel sedikit dan ketiga penelitian ini tidak mengekskusi penyakit-penyakit yang juga meningkatkan kadar CRP.

## KESIMPULAN

Pemberian makrolid yaitu azitromisin 250 mg selang hari selama 8 minggu dapat menekan inflamasi sistemik pada PPOK stabil ditandai dengan penurunan kadar CRP secara bermakna. Pemberian makrolid sebagai anti inflamasi dapat menurunkan derajat sesak napas secara bermakna pada penderita PPOK stabil yang dinilai menggunakan skala MMRC. Hubungan antara kadar CRP berbanding lurus dengan derajat beratnya sesak napas pada penderita PPOK stabil.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis), Diagnosis dan penatalaksanaan. PDPI. Jakarta. 2011
2. Brashier BB, Kodgule R. Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Jur Association of Physicians of India*. 2012;60:17-21.
3. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Fourth Edition ed. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008:707-27.
4. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM*. 2009;36:2445-54.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronis*. Jakarta; 2008.
6. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006;61:17-22.
7. Chelvanathan A, Nadarajah T, McIvor A. Treating inflammation in chronic obstructive pulmonary disease-are we doing enough? *US Respiratory Disease*. 2011;7:93-7.
8. Uzun S, Djamin RS, Hoogsteden HC, Aerts JGJV, Eerden MMVD. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Kayembe JM, editor. *Oncogenesis, Inflammatory and Parasitic*. Netherland. 2013. p 77-98.
9. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-47.
10. Anderson GP. COPD, asthma and C-reactive protein. *Eur Respir J*. 2006;27:874-6.
11. Clos TWD, Mold C. Pentraxins (CRP, SAP) in the process of complement activation and clearance of apoptotic bodies through Fcγ receptors. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;1:11.
12. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease what we know and what we don't know (but should) *Proc. Am Thorac Soc*. 2007;4:522-5.
13. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006;61(1):1-3.
14. Youssef HA, Nasseh S, Hafiz HA, Gawesh A. Evaluation of diagnostic and prognostic value of high sensitivity C reactive protein (Hs-CRP) in community acquired pneumonia. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62:301-4.
15. King PT, MacDonald M, Bardin PG. Bacteria in COPD; their potential role and treatment. *Springer Open Journal* 2013;1(13):1-9.
16. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2006; 28: 486-95.
17. Rianto S. Antimikroba lain. In: Gan GY, Rianto S, Nafrialdi, *Farmakologi dan terapi*. edisi kelima. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007:723-6.

18. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2008;3:331–50.
19. Arslan RS, Ozdemir L, Yilmaz B, Unal O, Akkaya E. CRP Association between C Reactive Protein and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Jour Clin Anal Med*. 2013;4:120-3.
20. Aksu F, Çapan N, Aksu K, Ofluoglu R, Canbakan S, Yavuz B, et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *Jour Thorac Dis*. 2013;5(4):414-21.
21. Devereux G. Definition, epidemiology and risk factors. In: Currie GP, ed. *ABC of COPD*; Blackwell; 2007. p.1142-4.
22. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lo'pez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27:902-7
23. Albert RK, Onnett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
24. Babu KS, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotic in chronic respiratory diseases. *Respiratory medicine*. 2013;20:1-16.
25. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-5.
26. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57:212–6.
27. Shameem M, Bhargava R, Ahmad Z, Saad T, Fatima N, Malik A. Association between serum c-reactive protein levels and other important predictive markers of outcome in COPD. *Acta Medica Iranica*. 2011;49:18-20.
28. Halvani A, Nadooshan HH, Shoraki FK, Nasiriani K. Serum C-Reactive Protein Level in COPD Patients and Normal Population. *Tanaffos*. 2007;6(2):51-5.