

C-reaktyvusis baltymas – komplikacijų po laparoskopinės storosios žarnos rezekcijos prediktorius

C-reactive protein is a predictor of complications after elective laparoscopic colorectal surgery

Eligijus Poškus¹, Gintarė Andreikaitė², Ignas Karnuševičius²

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius*
El. paštas: Ignas.karnusevicius@gmail.com

¹ *Gastroenterology, Nefrourology and Surgery Clinic, Vilnius University Faculty of Medicine*

² *Vilnius University, Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*
E-mail: Ignas.karnusevicius@gmail.com

Tikslas

Įvertinti ir nustatyti C-reaktyviojo baltymo prognozinės savybės, diagnozuojant ankstyvas pooperacines komplikacijas po laparoskopinės storosios žarnos rezekcijos.

Ligoniai ir metodai

Tai perspektyvusis pacientų, kuriems VUL SK Pirmajame pilvo chirurgijos skyriuje atlikta laparoskopinė storosios žarnos rezekcija, tyrimas. Pagal tai, ar pacientai turėjo komplikacijų ar ne, juos suskirstėme į dvi grupes. C-reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje buvo matuojama antrą, ketvirtą ir šeštą pooperacinę parą. Apskaičiuoti abiejų grupių C-reaktyviojo baltymo vidurkiai minėtomis dienomis ir palyginti tarpusavyje taikant Stjudento (t) kriterijų nepriklausomoms imtims. Siekdami nustatyti šio baltymo koncentracijos slenkstinę ribą, geriausiai prognozuojančią komplikacijų išsivystymo tikimybę, apskaičiavome jo tyrimo jautrumą, specifiškumą, teigiamą ir neigiamą prognozinę vertę.

Rezultatai

Tyrimo dalyvavo 90 pacientų, iš jų 11 išsivystė komplikacijos. Nustatytos didžiausiu jautrumu ir neigiama prognozinė vertė pasižymintios slenkstinės C-reaktyviojo baltymo koncentracijos: antrą pooperacinę dieną – 90 mmol/l, ketvirtą – 60 mmol/l, šeštą – 60 mmol/l. Taigi kiekvieną dieną galime vis tiksliau prognozuoti, ar komplikacijos išsivystys ar ne.

Išvados

Stebėdami C-reaktyviojo baltymo koncentraciją antrą, ketvirtą ir šeštą pooperacinę dieną, galime anksti diagnozuoti besivystančias komplikacijas.

Reikšminiai žodžiai: C-reaktyvusis baltymas, laparoskopinė storosios žarnos rezekcija, pooperacinės komplikacijos

Objective

To study the evaluation and determination of the predictive characteristics of C-reactive protein when diagnosing early postoperative complications after elective laparoscopic colorectal surgery.

Materials and methods

A prospective study included patients who have undergone a laparoscopic colorectal surgery in 2010–2013. The patients were divided into two groups – with and without complications. C-reactive protein concentrations in their blood serum were measured on the 2nd, 4th and 6th day after surgery. We estimated the mean values of CRP in both groups and compared them using the independent sample test, the Student criteria (t). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for different CRP concentration cut-offs (40–130 mmol/l) were also calculated.

Results

Ninety patients were included into the trial; 11 of them had complications. The cut-off values of CRP which had the highest sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values were 2 POD – 90 mmol/l, 4 POD – 60 mmol/l, and 6POD – 60 mmol/l. Thus, we can predict the risk of evolving complications more accurately each day after the operation.

Conclusions

Measuring CRP values on the 2nd, 4th and 6th postoperative day, we can diagnose the evolving complications early, i.e. after an elective laparoscopic colorectal surgery.

Key words: C-reactive protein, laparoscopic colorectal surgery, complications

Įvadas

Tobulėjant laparoskopinės chirurgijos galimybėms, dienos chirurgija tampa kasdienybe. Dėl to pooperacinės komplikacijos išsivysto jau išrašius pacientus į namus. Jos padidina pacientų sergamumą ir mirtingumą, o tai lemia pakartotinės hospitalizacijos poreikį, ilgesnį sveikimo laikotarpį bei didesnes gydymo išlaidas [1–4]. Atlikti moksliniai tyrimai, parodantys tiesioginę laparoskopinių storosios žarnos rezekcijos operacijų naudą, lyginant su atviromis [5–8]. Minėtos komplikacijos išsivysto iškart po laparoskopinių operacijų arba praėjus tam tikram laiko tarpui, taigi gali likti nepastebėtos ir laiku nediagnozuotos. Tiek atviros, tiek laparoskopinės storosios žarnos rezekcinės operacijos yra trauma organizmui, provokuojanti imuninį atsaką. Tačiau laparoskopinių operacijų metu organizmo atsakas yra mažesnis, ir tai leidžia mums identifikuoti komplikacijų sukeltus imuninius pokyčius, kurie dėl audringo organizmo imuninio atsako atvirų operacijų metu lieka nepastebėti [9, 10, 11]. Išsiskyrusių kraujo serumo žymenų tyrimas yra pakankamai jautrus ir leidžia prognozuoti anksti besivystančias komplikacijas. Operacijos metu, esant audinių pažeidimui, išsiskiria citokinai: TNF- α , IL-6, IL-1 β . Citokinių kiekis koreliuoja su operacijos dydžiu [12–14]. Minėtieji citokinai skatina C-reaktyviojo baltymo sintezę kepenyse. Dėl trumpo šio baltymo gyvavimo pusperiodžio jis yra naudingas diagnostinis rodiklis, nustatant

ligų aktyvumą, uždegimo atsaką ir pooperacinę eigą, o šis tyrimas yra nebrangus ir lengvai prieinamas [15, 16]. C-reaktyvusis baltymas yra laikomas nepageidaujamos pooperacinės eigos, kuri apima tiek chirurgines, tiek ne chirurgines komplikacijas, rodikliu [17]. Atliekamo tyrimo tikslas buvo įvertinti C-reaktyviojo baltymo jautrumą ir specifiškumą bei jo predikcines savybes diagnozuojant anksti besivystančias komplikacijas po laparoskopinės storosios žarnos rezekcijos. Nepavėluota šių komplikacijų diagnostika ir gydymas padėtų išvengti gyvybei pavojingų situacijų.

Tyrimo metodai

Stebėjome pacientus, kuriems 2010–2013 metais VUL SK I pilvo chirurgijos skyriuje buvo atlikta elektyvi laparoskopinė storosios žarnos rezekcija. Komplikacijos buvo diagnozuojamos ir vertinamos gydančio pacientą gydytojo naudojantis Clavien–Dindo chirurginių komplikacijų klasifikacija. Vertintos šios komplikacijos: infekcija, fistulė/pratekėjimas, kraujavimas/hematoma, sutrikusi VT motorika/pykinimas/vėmimas, kardipulmoninės, kepenų nepakankamumas, neurologinės, skausmas, alergija, pankreatitas, kitos. Pagal jas visi pacientai buvo suskirstyti į grupes – su komplikacijomis ir be komplikacijų. C-reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje buvo matuojama antrą, ketvirtą ir šeštą pooperacinę dieną. Apskaičiuoti abiejų grupių šio baltymo

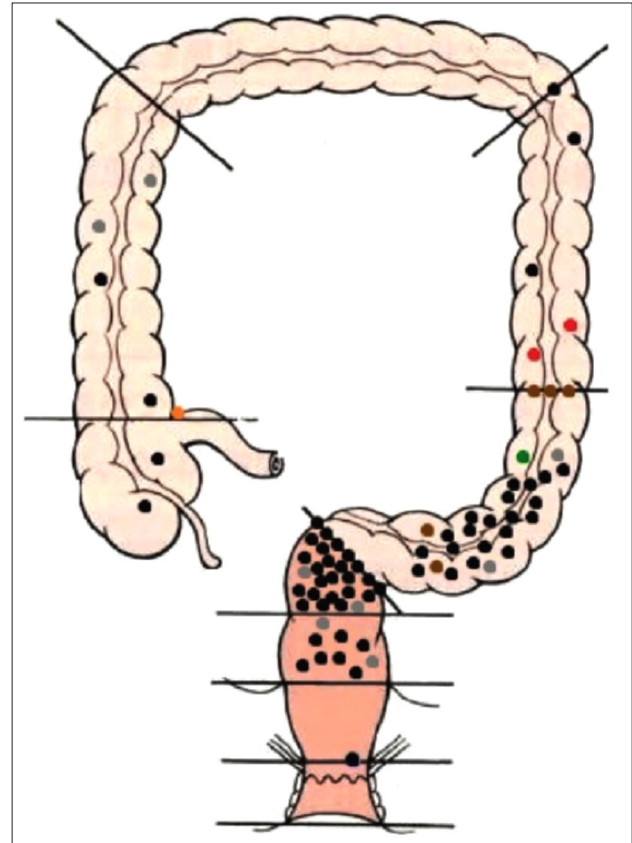
vidurkiai minėtomis dienomis ir palyginti tarpusavyje, taikant Stjudento (t) kriterijų nepriklausomoms imtims. Norėdami nustatyti C-reaktyviojo baltymo koncentracijos slenkstinę ribą, geriausiai prognozuojančią komplikacijų išsivystymo tikimybę, apskaičiavome šio baltymo tyrimo jautrumą (J), specifškumą (S), teigiamą ir neigiamą prognozes vertes. Taip pat pacientai buvo suskirstyti į pogrupius pagal lytį, amžių, hospitalizacijos trukmę, pagrindinę ligą, gretutines ligas. Vertinti ir operacijos apimtį rodikliai: trukmė, rezekcijos dydis bei lokalizacija, netekto kraujo kiekis.

Rezultatai

Tyrime dalyvavo 90 ligonių, kuriems atlikta laparoskopinė storosios žarnos rezekcija. Komplikacijos išsivystė 11 ligonių (12,2 %). Kitiems 79 ligoniams komplikacijų nebuvo (87,8 %). Amžiaus vidurkis grupėje be komplikacijų ($64,7 \pm 12,4$) buvo šiek tiek didesnis nei grupėje su komplikacijomis ($57,7 \pm 8,7$). Moterų tarp tiriamųjų buvo beveik du kartus daugiau (62,2 % moterų ir 37,8 % vyrų), tačiau grupėje su komplikacijomis vyrų ir moterų santykis buvo atvirkščias (63,6 % vyrų ir 36,4 % moterų). Pagrindinės rezekcijos priežastys buvo adenokarcinoma (78,9 %), tubuloviliozinė adenoma (8,9 %) bei divertikulozė (6,7 %), kitos ligos sudarė 5,5 %. Daugiausia tai buvo riestinės žarnos (34,4 %), tiesiosios žarnos viršutinio trečdaliao (23,3 %) bei tiesiosios žarnos vidurinio trečdaliao (11,1 %) ligos, likusios lokalizacijos sudarė 31,1 % (žr. 1 pav.). Dažniausios komplikacijos buvo šešios operacinės žaizdos infekcijos (6,6%), trys (3,3%) anastomozės nesandarumo atvejai bei dvi kitos komplikacijos (2,2%).

Abiejų grupių C-reaktyviojo baltymo koncentracijos vidurkių kitimas ligos metu pateikiamas 1 lentelėje. Visomis nagrinėtomis dienomis (antrą, ketvirtą ir šesštą) gautas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp grupių vidurkių. Imant skirtingas C-reaktyviojo

baltymo koncentracijos ribas, nustatytas jų jautrumas, specifškumas, teigiama ir neigiama prognozinė vertė (2, 3 ir 4 lentelės). Nustatytos didžiausiu jautrumu (J) bei neigiama prognozinė vertė (NPV) pasižymėjusios slenkstinės koncentracijos ribos: 90 mmol/l – antrą pooperacinę dieną; 60 mmol/l – ketvirtą, 60 mmol/l – šesštą. Didėjant šio baltymo koncentracijos ribai, smarkiai mažėjo tyrimo jautrumas, o tyrimo specifškumas ir teigiama prognozinė vertė didėjo.



1 pav. Patologinių židinių išsidėstymas storajoje žarnoje: juoda – adenokarcinoma, pilka – adenoma, raudona – divertikulozė, ruda – mechaninis žarnyno nepraeinamumas, žalia – endometriozė, oranžinė – *v. Bauhini* neuroendokrininis navikas

1 lentelė. C-reaktyviojo baltymo koncentracijų palyginimas tiriamosiose grupėse

Laikas nuo ligos pradžios	Vidutinė CRB reikšmė mg/l		Pasikliaujamieji intervalai	P reikšmė (Stjudento kriterijus)
	Komplikacijos +	Komplikacijos -		
2	91,1	49,9	6,6 – 157,2	0,009
4	148,8	44	7,9 – 269,9	0,004
6	170,6	21	2,2 - 300	0,000

2 lentelė. C-reaktyviojo baltymo tyrimo jautrumo, specifiškumo, teigiamos ir neigiamos prognozinės vertės palyginimas priklausomai nuo pasirinktos koncentracijos ribos antrą pooperacinę parą

CRB koncentracija, mg/l	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Teigiama prognozinė vertė, %	Neigiama prognozinė vertė, %
40	72,7	44,3	15,4	92,1
50	72,7	59,5	20	94
60	72,7	68,4	24,2	94,8
70	72,7	75,9	29,5	95,2
80	72,7	81	34,7	95,5
90	72,7	87,3	44,3	95,8
100	36,4	94,9	49,9	91,5
110	36,4	96,2	57,1	91,6
120	36,4	97,5	66,9	91,7
130	18,2	97,5	50,3	89,6

3 lentelė. C-reaktyviojo baltymo tyrimo jautrumo, specifiškumo, teigiamos ir neigiamos prognozinės vertės palyginimas priklausomai nuo pasirinktos koncentracijos ribos ketvirtą pooperacinę parą

CRB koncentracija, mg/l	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Teigiama prognozinė vertė, %	Neigiama prognozinė vertė, %
40	90,9	59,5	23,6	97,9
50	81,8	68,4	26,5	96,4
60	81,8	72,2	33,3	96,6
70	72,7	81	34,7	95,5
80	63,6	82,3	33,3	94,2
90	54,5	93,7	54,6	93,7
100	54,5	94,9	59,8	93,8
110	54,5	97,5	75,2	93,9
120	54,5	97,5	75,2	93,9
130	54,5	98,7	85,4	94

4 lentelė. C-reaktyviojo baltymo tyrimo jautrumo, specifiškumo, teigiamos ir neigiamos prognozinės vertės palyginimas priklausomai nuo pasirinktos koncentracijos ribos šeštą pooperacinę parą

CRB koncentracija, mg/l	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	Teigiama prognozinė vertė, %	Neigiama prognozinė vertė, %
40	90,9	84,8	45,4	98,5
50	90,9	93,7	66,7	98,7
60	90,9	96,2	76,9	98,7
70	81,8	96,2	74,9	97,4
80	81,8	97,5	82	97,5
90	81,8	98,7	89,7	97,5
100	81,8	100	100	97,5
110	81,8	100	100	97,5
120	72,7	100	100	96,4
130	72,7	100	100	96,4

Diskusija

Atlikti moksliniai tyrimai rodo, kad laparoskopinių storosios žarnos rezekcijos operacijų ilgalaikiai rezultatai yra tokie pat kaip ir atviros operacijos, tačiau po laparoskopinių operacijų ankstyvieji rezultatai yra geresni [18, 19]. Besivystant laparoskopinei chirurgijai, pagreitėjo pacientų sveikimas ir sutrumpėjo stacionarizavimo trukmė. Tačiau išrašant ligonius anksčiau, gali likti nepastebėtos besivystančios komplikacijos. Ankstyva šių komplikacijų diagnostika yra pagrindinis uždavinys, siekiant sumažinti komplikacijų padarinius, tačiau kasdienėje praktikoje jų diagnostika dažnai yra pavėluota. Ypač svarbu laiku nustatyti besivystantį anastomozės nesandarumą. Tai yra sunki komplikacija, kurią reikia diagnozuoti kuo anksčiau, kad išvengtume su ja susijusio sergamumo ir mirtingumo [20, 21]. Reikalingas greitas ir patikimas diagnostikos metodas, leidžiantis anksti pastebėti ir įvertinti besivystančias komplikacijas, kad pacientai būtų saugiai išrašomi namo ir išvengtų ligų, susijusių su minėtomis komplikacijomis.

Kraujo serumo laboratoriniai žymenys gali suteikti informacijos apie besivystančius uždegimo procesus organizme. C-reaktyvusis baltymas buvo nagrinėtas kaip galimas po atvirų storosios žarnos operacijų besivystančių sepsinių komplikacijų rodiklis [17, 22–24]. Pirmojo tyrimo duomenimis, C-reaktyviojo baltymo koncentracija >145 mg/l ketvirtą pooperacinę parą po tiesiosios ir gaubtinės žarnos operacijų pasižymi didžiausiu specifiškumu ir jautrumu besivystančioms sepsinėms komplikacijoms. *Kiørner* ir bendraautorių atlikto tyrimo [25] duomenimis, gautos C-reaktyviojo baltymo koncentracijos, pasižeminčios didžiausiu jautrumu (82 %) ir specifiškumu (73 %), buvo trečią pooperacinę parą, baltymo koncentracijai esant >190 mg/l. Dar vieno atlikto tyrimo [23] duomenimis, pacientai, kurių C-reaktyviojo baltymo koncentracija trečią pooperacinę parą buvo >125 mg/l, neturėtų būti išleisti namo. Trečią parą baltymo koncentracijos reikšmė pasižymėjo 81,2 % jautrumu ir 95,8 % neigiama prognozinė verte. Minėtieji tyrimai nagrinėjo C-reaktyviojo baltymo koncentracijas tik po atvirų storosios žarnos rezekcijos operacijų. Mes neaptikome duomenų apie atliktus tyrimus, vertinančius šio baltymo dinamiką vystantis pooperacinėms komplikacijoms tik po laparoskopinės storosios žarnos rezekcijos [26]. Taigi,

matome reikšmingą C-reaktyviojo baltymo koncentracijų skirtumą esant komplikacijoms ir jų nesant.

C-reaktyvusis baltymas yra kepenyse sintetinamas ūmios fazės baltymas, kurio gamybą provokuoja organizme pasigaminę citokinai. Svarbu paminėti, kad šio baltymo koncentracija kraujo serume pradeda didėti 4–12 val. nuo mikropatofiziologinių procesų organizme pradžios. Naudojant C-reaktyviojo baltymo tyrimą sepsinių komplikacijų vystymosi pradžiai nustatyti, reikia žinoti diagnostinę šio baltymo vertę kraujo serume. Minėtuose straipsniuose jo reikšmės svyravo nuo 125 iki 190 mg/l. Mūsų atliktame tyrime gautos CRB reikšmės yra gerokai mažesnės, nes į tyrimą buvo įtrauktos tik laparoskopinės storosios žarnos rezekcijos operacijos. Antrą pooperacinę dieną, C-reaktyviojo baltymo koncentracijai esant 90 mg/l, buvo nustatytas didžiausias jautrumas (72,2 %), specifiškumas (87,3 %), neigiama prognozinė vertė (95,8 %). Ketvirtą pooperacinę dieną tyrimas pasižymėjo didžiausiu jautrumu (81,8 %), specifiškumu (72,2 %) ir neigiama prognozinė verte (96,6 %), kai baltymo koncentracija 60 mg/l. Šeštą pooperacinę dieną, šio baltymo koncentracijai esant 60 mg/l, buvo nustatytas didžiausias jautrumas (90,9 %), specifiškumas (96,2 %) ir neigiama prognozinė vertė (98,7 %). Taigi kiekvieną dieną galime vis tiksliau prognozuoti, ar komplikacijos išsivystys ar ne.

Tačiau prognozuodami besivystančias komplikacijas negalime remtis vien tik C-reaktyviojo baltymo koncentracijos nustatymu. Reikia nepamiršti, kad baltymo koncentracija gali padidėti kaip atsakas į mechaninį audinių pažeidimą, taip pat jo koncentracija auga sergant įvairiomis kitomis ligomis (onkologinėmis, jungiamojo audinio ligomis, reumatu, tuberkulioze, patologiniu nutukimu) [17, 18]. Padidėjusi minėto baltymo koncentracija po laparoskopinių storosios žarnos operacijų rodytų būtinumą atlikti tolesnę detalesnę paciento ištyrimą (endoskopija, MRT ir kiti) – tai leistų išvengti galimų neigiamų pooperacinių komplikacijų padarinių.

Išvados

Stebint C-reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujo serume antrą, ketvirtą ir šeštą parą po operacijos galima anksti diagnozuoti besivystančias pooperacines komplikacijas.

LITERATŪRA

1. Arnaud Alves, MD, PhD; Yves Panis, MD, PhD; Pierre Mathieu, MD; Georges Mantion, MD; Fabrice Kwiatkowski, MD; Karem Slim, MD; Association Française de Chirurgie. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Arch Surg.* 2005; 140(3): 278-283.
2. Graham Branagan M.S., F.R.C.S., Derek Finnis F.R.C.S. (Engl.), FRCSC. Prognosis After Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum.* May 2005; 48 (5): 1021-1026.
3. Abraham NS1, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. [Article first published online: 26 MAY 2004].
4. Liang JT1, Shieh MJ, Chen CN, Cheng YM, Chang KJ, Wang SM. Prospective evaluation of laparoscopy-assisted colectomy versus laparotomy with resection for management of complex polyps of the sigmoid colon. *World Journal of Surgery.* March 2002; 26 (3): 377-383.
5. Monson JR, Darzi A, Carey PD, Guillou PJ. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unselected group of patients. *The Lancet.* 1992 October; 340 (8823): 831-833.
6. Zucker KA, Pitcher DE, Martin DT, Ford RS. Laparoscopic-assisted colon resection. [Surgical Endoscopy. 1994 January; 8 (1): 12-18.
7. Marco Braga, MD, Andrea Vignali, MD, Luca Gianotti, MD, ScD, Walter Zuliani, MD, Giovanni Radaelli, PhD, Paola Gruarin, PhD, Paolo Dellabona, MD, PhD, and Valerio Di Carlo, MD. Laparoscopic Versus Open Colorectal Surgery A Randomized Trial on Short-Term Outcome. *Ann Surg.* 2002 Dec; 236(6): 759-767.
8. Dr Antonio M Lacy, MDa, Juan C García-Valdecasas, MDa, Salvadora Delgado, MDa, Antoni Castells, MDb, Pilar Taurá, MDc, Josep M Piqué, MDb, Josep Visa, Mda. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *The Lancet.* 2002 June; 359 (9325): 2224-2229.
9. Vittemberg, FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, and Caltery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg.* 1998 Mar; 227(3): 326-334.
10. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stösslein R, Müller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surgical Endoscopy.* 2001 June; 15 (6): 600-608.
11. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, Doorman J, Balli JE, Glass J, Gonzalez J-J, Bessler M, Xie H, Treat M. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques.* 2003 June; 17 (6): 972-978.
12. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Science.* 1990; 79: 161-165. Roumen RM, Van Meurs PA, Kuypers HH, Kraak WA, Sauerwein RW. Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica* 1992; 158(10): 541-544.
13. Kraghsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein in patients undergoing major operations. [The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica 1995; 161(1): 17-22.
14. Robert A. Mustard Jr, MD, FRCS(C); John M. A. Bohnen, MD, FRCS(C); Sabeha Haseeb, MD; Rafal Kasina, MD. C-Reactive Protein Levels Predict Postoperative Septic Complications. *Arch Surg.* 1987; 122(1): 69-73.
15. William R. Hart, MD, Section Editor and Sharad D. Deodhar, MD, PhD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Journal of Medicine* March 1989; 56 (2): 126-130.
16. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease.* 2007 Dec; 22 (12): 1499-1507.
17. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet col.* 2009 Jan; 10(1): 44-52.
18. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM, MRC CLASICC trial group. Short-term of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005 May; 365 (9472): 1718-1726.
19. den Dulk M1, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Menon AG, Steup WH, van de Velde CJ. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2009 April; 35 (4): 420-426.
20. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *British Journal of Surgery.* 2001 March; 88 (3): 400-404.
21. MacKay GJ1, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Disease.* 2011

May; 13 (5): 583–587. Ortega-Deballon P1, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010 Apr; 34(4): 808–814.

22. Platt JJ1, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec; 19(13): 4168–4177.

23. Kørner H1, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg.* 2009; Sep; 13(9): 1599–1606.

24. Schwenk W1, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections -results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2000 Jan; 385(1): 2–9.

25. Visser M1, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999 Dec 8; 282(22): 2131–2135.

26. Dixon JB1, Hayden MJ, Lambert GW, Dawood T, Anderson ML, Dixon ME, O'Brien PE. Raised CRP levels in obese patients: symptoms of depression have an independent positive association. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Sep; 16(9): 2010–2015.

27. Irving Kushner MD. C-reactive protein in rheumatology. Article first published online: 9 DEC 2005.