

## Επίδραση της λαπαροσκοπησης στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Η λαπαροσκοπική χειρουργική ελαττώνει το χειρουργικό τραύμα και έτσι προκαλεί μικρότερη ανοσολογική αντίδραση. Αυτό μπορεί να συμβάλλει στην ταχεία ανάρρωση που παρατηρείται μετά από πολλές λαπαροσκοπικές επεμβάσεις.

### Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει γίνει αναπόσπαστο μέρος της χειρουργικής πρακτικής, λόγω των πλεονεκτημάτων που έχει σε σύγκριση με την ανοικτή λαπαροτομή, δηλαδή λιγότερο μετεγχειρητικό άλγος, ταχύτερη επιστροφή στη φυσιολογική δραστηριότητα, και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον φαίνεται ότι οι ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις συσχετίζονται με σημαντική μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή, ο βαθμός και η διάρκεια της οποίας εξαρτώνται από το μέγεθος του χειρουργικού τραύματος. Η λαπαροσκοπική χειρουργική λόγω του μικρότερου χειρουργικού τραύματος συσχετίζεται με μικρότερη συστηματική ανοσοκαταστολή. Παρόλα αυτά, ενώ η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει ευνοϊκότερη συστηματική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού είναι διαφορετική, λόγω παραγόντων όπως το είδος του αερίου που χρησιμοποιείται για το πνευμοπεριτόναιο, μηχανικών παραγόντων που συσχετίζονται με την τάση του κοιλιακού τοιχώματος, την πτώση της θερμοκρασίας και την ξήρανση του περιτοναίου. Αυτοί οι παράγοντες είναι ανεξάρτητοι από το μέγεθος του τραύματος.

Η γνώση αυτού του θέματος είναι σημαντική γιατί έχει επιπτώσεις κατά τη διενέργεια εκτομής όγκων ή λαπαροσκοπήσεων παρουσία σήψης.

### Σκοπός

Η παρούσα εργασία είναι μια τυχαίοποιημένη τυφλή μελέτη χειρουργικών περιστατικών, που υποβλήθηκαν σε απλή χολοκυστεκτομή λαπαροσκοπικά ή με λαπαροτομία. Σκοπός της προσπάθειάς μας ήταν να δείξουμε αν η λαπαροσκοπική επέμβαση, επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μικρότερο βαθμό από την περισσότερο τραυματική κλασική χειρουργική, και κατά πόσο το πνευμοπεριτόναιο συμμετέχει σε αυτή την επίδραση, θετικά ή αρνητικά.

### Λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Η λαπαροσκοπική χειρουργική προκαλεί μικρότερο τραύμα από την ανοικτή επέμβαση και έτσι συσχετίζεται με καλύτερη διατήρηση της ανοσοποιητικής απόκρισης. Θεωρείται ότι η διατήρηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ταχύτερη ανάρρωση. Μετά τη συμβατική ανοικτή χειρουργική η ανοσολογική λειτουργία γενικά καταστέλλεται, και υπάρχουν μεταβολές στα επίπεδα των κυτοκινών και αλλαγές στη λειτουργία των κυτταρικών συστατικών της συστηματικής ανοσολογικής ανταπόκρισης.

Κ. Χριστούλου\*, Ι. Μεταλληνός\*, Σ. Γαλάνης\*, Α. Αθανασίου\*, Κ. Κοντοστόνος\*, Κ. Μωραϊτης\*, Π. Χρίστου\*\*, Χ. Χαράλαμπος\*, Ε. Κλώνου\*\*\*.

\* Χειρουργικό Τμήμα

\*\* Αναισθησιολογικό Τμήμα

\*\*\* Εργαστηριακός Τομέας

Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κέρκυρας

Η συνήθης φυσιολογική αντίδραση στο τραύμα, χειρουργικό ή μη, είναι μια ταχεία αύξηση των ορμονών του στρες στο αίμα, ταυτόχρονα με μείωση της κυτταρικής ανοσολογικής ανταπόκρισης. Αυτή η κυτταρική μεταβολή εκδηλώνεται σαν μείωση της αλληλεπίδρασης των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, ελαττωμένη δραστηριότητα των killer cells, ελαττωμένη χημειοταξία των λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφίλων και μείωση της ανταπόκρισης όψιμης υπερευαισθησίας. Συνολικά η μεταβολή του ανοσοποιητικού συστήματος αντανάκλαται στις αλλαγές της λειτουργικότητας των κυτοκινών και του συστήματος κυτταρικής επικοινωνίας.

Η ανταπόκριση της οξείας φάσης και οι κυτοκίνες είναι σημαντικά και απαραίτητα στοιχεία της ανοσολογικής απάντησης. Αν και τα επίπεδα των κυτοκινών δεν αντιστοιχούν ευθέως στην κατάσταση του ανοσοποιητικού, είναι όμως, ένας καλός δείκτης εκτίμησης της δραστηριοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Πάντως, η υπερπαραγωγή κυτοκινών, και η παραγωγή τους σε μη φλεγμονώδη σημεία μπορεί να είναι καταστροφική για τους ιστούς. Συνεπώς η ελαττωμένη παραγωγή κυτοκινών (μειωμένη φλεγμονώδης αντίδραση) μπορεί να είναι ωφέλιμη κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι η περισσότερο μελετημένη πρωτεΐνη της οξείας φάσης μετά το τραύμα και τις χειρουργικές επεμβάσεις, και είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της απόκρισης της οξείας φάσης. Τα επίπεδά της συνήθως ανέρχονται 4-12 ώρες μετά την εγχείρηση με μέγιστο στις 24-72 ώρες, και παραμένουν αυξημένα για περίπου 2 εβδομάδες. Παρόμοιες αλλαγές δεν συμβαίνουν στις άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως το ινωδογόνο και η τρανσφερίνη.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία τα μετεγχειρητικά επίπεδα της CRP είναι σημαντικά χαμηλότερα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ημερών μετά την λαπαροσκοπική επέμβαση σε σύγκριση με την ανοικτή επέμβαση.

Στην οξεία φάση σημαντικό ρόλο παίζουν και οι παράγοντες IL-1 IL-6 και TNF.

Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα παίζουν ρόλο κλειδί στην άμυνα του ξενιστή απέναντι στους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν. Το χειρουργικό στρες επηρεάζει τη λειτουργικότητα των πολυμορφοπυρήνων κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η φαγοκυτταρική και χημειοτακτική δραστηριότητα των ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή, ελαττώνεται μετά το τραύμα και την επέμβαση. Αρκετές μελέτες έχουν εκτιμήσει το συνολικό αριθμό των λευκοκυττάρων καθώς και τους ειδικούς πληθυσμούς και υποπληθυσμούς τους μετά την λαπαροσκοπική και την ανοικτή επέμβαση και έχουν καταδείξει σημαντική αύξηση των αριθμών τους στις δεύτερες. Παροδική αύξηση των κοκκιοκυττάρων έχει παρατηρηθεί μετά από ανοικτή επέμβαση αλλά όχι μετά από λαπαροσκοπική. Αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν σημαντική ελάττωση της φαγοκυτταρικής δραστηριό-

τητας των πολυμορφοπυρήνων.

#### Υλικό

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν δυο ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση χοληδόχου κύστης:

- λαπαροσκοπικά (Ομάδα α)
- ή με κλασική λαπαροτομία (Ομάδα β).

Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα.

Δεν συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη άλλες επεμβάσεις επί των χοληφόρων.

#### Μέθοδος

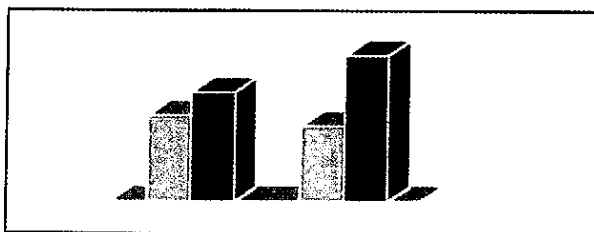
- Αιμοληψία προεγχειρητικά
- Αιμοληψία μετεγχειρητικά στις 24 ώρες
- Παράμετροι υπό μελέτη:
- Γενική αίματος: WBC, NEU, PLT
- Ανοσοσφαιρίνες: IgA, IgM, IgG
- Υποομάδες συμπληρώματος: C3, C4 και CRP.

(Οι μετρήσεις έγιναν με νεφελόμετρο Beckman Array 360)

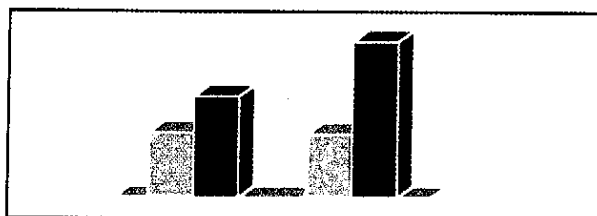
Στη δική μας σειρά περιοριστήκαμε στις παραπάνω παραμέτρους. Άλλοι συγγραφείς στη βιβλιογραφία μελετούν περισσότερες παραμέτρους, όπως τις ιντερλευκίνες: IL-1 IL-6 IL-8 IL-10, TNF, NK Th1, Th2, CD4+/CD8+, ινωδογόνο, ελασάση και αλβουμίνη.

#### Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα παρουσίασαν αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (σχήμα 1) στατιστικά λίαν σημαντική ( $p < 0,001$ ), και κυρίως των ουδετερόφιλων επίσης στατιστικά λίαν σημαντική ( $p < 0,001$ ) (σχήμα 2).



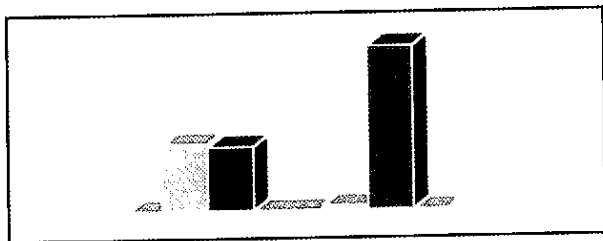
Σχήμα 1. Αύξηση WBC ( $p < 0,001$ )



Σχήμα 2. Αύξηση ουδετεροφίλων ( $p < 0,001$ )

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη κατανάλωση των αιμοπεταλίων στην κλασική χειρουργική επέμβαση σε σχέση με τις λαπαροσκοπικές χολοκυστεκτομές αλλά σε βαθμό στατιστικά μη σημαντικό ( $p > 0,1$ ).

Παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στην ομάδα β στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του ( $p < 0,01$ ) (σχήμα 3).



Σχήμα 3. Αύξηση CRP ( $p < 0,01$ )

Η κατανάλωση του συμπληρώματος στη δεύτερη ομάδα είναι μεγαλύτερη, αλλά σε στατιστικά μη σημαντικό επίπεδο. Η αύξηση των ανοσοσφαιρινών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Οι μέσοι όροι των παραμέτρων που μελετήθηκαν πριν και μετά από τις επεμβάσεις (ανοικτές και

Μέθοδος Παρά- μετροι	LAP		Ανοικτή	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
WBC	6.728	8.434	5.918	11.305
NEU	3.789	5.932	3.697	9.110
PLT	275.933	244.800	254.625	229.625
IgA	234,4	247,2	248,6	217,6
IgM	121,6	109,97	166,7	177,6
IgG	1.070	1.098	1.317	1.223
C3	138,5	143	152,3	134,95
C4	32,8	30	34,7	29,2
CRP	2,96	2,8	0,2	7,1

λαπαροσκοπικές) αναγράφονται στον πίνακα 1.

#### Πίνακας 1. Μέσοι όροι τιμών Συζήτηση

Στα περιστατικά που υποβλήθηκαν σε ανοικτή χολοκυστεκτομή υπήρχε περιστατικό με προηγηθείσα σπληνεκτομή. (ρήξη σπληνός, ρήξη αριστερού νεφρού, θλάση αριστερού πνεύμονα από αναφερόμενο ξυλοδαρμό). Κατά την εξαίρεση του περιστατικού από τη σειρά των αποτελεσμάτων η στατιστική σημαντικότητα της μεταβολής της CRP αυξήθηκε από το επίπεδο του  $p < 0,05$  στο επίπεδο του  $p < 0,01$ .

Το περιστατικό με την προηγηθείσα σπληνεκτομή (37 Θήλυ), είχε τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα, προ και μετά τις επεμβάσεις:

- WBC: 5.730 - 10.900
- NEU: 2.850 (49.8%) - 7.990 (73%)
- PLT: 242.00 - 219.000
- IgA: 76.1 - 75.9
- IgM: 173-165
- IgG: 928-887
- C3: 89.6 - 101
- C4: 19.8 - 21.9
- CRP:  $< 0.01$  - 0.79

#### Συμπέρασμα

Είναι γνωστό ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική προκαλεί μικρότερο τραύμα στους ιστούς από την κλασική χειρουργική και με καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν και κάποιες

αντιφατικές αναφορές στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική επηρεάζει λιγότερο το ανοσοποιητικό σύστημα του πάσχοντος. Η επίδραση του ψυχρού πνευμοπεριτόναιου, λόγω της χρήσης του CO<sub>2</sub> η οποία θεωρείται στρεσογόνος, επιδρά στην τοπική ανοσολογική απόκριση του περιτοναίου, ενώ η συστηματική ανοσολογική απόκριση παραμένει σημαντικά αμετάβλητη. Παρά το γεγονός ότι το όφελος στη συστηματική ανοσολογική απόκριση δεν επεκτείνεται και στο περιτόναιο, θεωρείται ότι η τοπική ανοσία χρειάζεται περισσότερες μελέτες λόγω της πολυπλοκότητας των παραγόντων που την καθορίζουν. Ακόμη περισσότερη διερεύνηση χρειάζεται η επίδραση του διοξειδίου του άνθρακα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, που οφείλονται στη χρήση του.

#### Βιβλιογραφία

1. Lennard TWf, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *BrJSurg* 1985; 72: 771-6.
2. Cruickshank AM, Fraser WD, Bums HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5.
3. Auendorf JD, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MD et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg Endosc* 1997; 11: 427-30.
4. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier - Hayes D. Immune function in patients undergoing open v laparoscopic cholecystectomy. *ArchSurg* 1994; 129: 1240-6.
5. Collet C, Vitale GC, Reynolds M, Klar E, Cheadle WG. Peritoneal host defenses are less impaired by laparoscopy than by open operation, *Surg Endosc* 1995; 9: 1059-64.
6. 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. *Eur Jsurg* 1992; 158: 541-4.
7. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *BrJSurg* 1997; 84: 467-71
8. Jakeways MS, Mitchel U V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br Jsurg* 1994; 81: 127-31.
9. Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R, Lavi R, Negri M, Evans S et al. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *SurgEndosc* 1995; 9: 280-2.
10. Squirrell DM, Majeed AW, Troy G, Peacock JE, Nichol UJP, Johnson AG. A randomized, prospective, blinded comparison of postoperative pain, metabolic response, and perceived health after laparoscopic and

- small incision cholecystectomy. *Surgery* 1998; 123: 485-95.
11. Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QA, Beelen RH, van Leeuwen PA, von Blomberg BM et al. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen Fundoplication. *Surgery* 1999; 126: 5-9.
  12. Holub Z, Jabor A, Fischlova D, Palasek V, Shomani A. Evaluation of perioperative stress after laparoscopic and abdominal hysterectomy in premalignant and malignant disease of the uterine cervix and corpus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 12-15.
  13. Fornara P, Coehn C, Seyfarth M, Jocham D. Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 2000; 37: 241-50.
  14. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF et al. Systemic cytokine response after laparoscopic - assisted resection of rectosigmoid carcinoma. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 506-11.
  15. Kuntz C, Wunsch A, Bay F, Windeler J, Glaser F, Herfarth C. Prospective randomized study of stress and immune response after laparoscopic vs conventional colonic resection. *Surg Endosc* 1998; 12: 963-7.
  16. Kishi D, Nezu R, Ito T, Taniguchi E, Momiyama T, Obunai S et al. Laparoscopic - assisted surgery for Crohn's disease: reduced surgical stress following ileo-colectomy. *Surg Today* 2000; 30: 219-22.
  17. Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QA, van Leeuwen PA, Beelen RH, Meijer S et al. The influence of laparoscopic surgery on postoperative polymorphonuclear leukocyte function. *Surg WoJc* 2000; 14: 812-16.
  18. AuendorfJD, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MB et al. Better preservation of immune function after laparoscopic - assisted vs open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (Suppl): S67-72.
  19. Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA, Ahmad SA, Pegoli WJr, Paidas CN. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery* 2000; 127: 65-71.
  20. Di Vita G, Sciume C, Lauria G, Stella C, Di Bella G. Cell-mediated immunity after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14: S17(Abtract).
  21. Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, Boylston A, Richards SJ, Scott CS et al. Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell mediated immunity. *Br J Surg* 1995; 82: 677-80.
  22. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Feussner H, Hoizmann B, SiewertJR, Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery. *Surg Endosc* 1998; 12: 1020-4.
  23. Kloosterman T, von Blomberg BM, Borgstein P, Cuesta MA, Scheper RJ, Meijer S. Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1994; 115: 424-8.
  24. Sietses C, Havenith CE, Eijsbouts QA, van Leeuwen PA, Meijer S, Beelen RH et al. Laparoscopic surgery preserves monocyte - mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach. *Surg Endosc* 2000; 14: 456-60.
  25. Gutt CN, Heinz P, Kaps W, Paolucci V. The phagocytosis activity during conventional and laparoscopic operations in the rat. A preliminary study. *Surg Endosc* 1997; 11: 899-901.
  26. Gleason NR, Blanco I, AuendorfJD, Lee SW, Zhai C, Bessler M et al. Delayed type hypersensitivity response is better preserved in mice following insufflation than after laparotomy. *Surg Endosc* 1999; 13: 1032-4.
  27. Decker D, Lindemann C, Springer W, Low A, Himer A, von Ruecker A. Endoscopic vs conventional hernia repair from an immunologic point of view. *Surg Endosc* 1999; 13: 35-9.
  28. Lee SW, SouthallJC, Gleason NR, Juang EH, Bessler M, Whelan RL. Time course of differences in lymphocyte proliferation rates after laparotomy versus CO-2 insufflation. *Surg Endosc* 2000; 14: 145-8.
  29. AuendorfJD, Bessler M, Horvath KD, Marvin MR, Laird DA, Whelan RL. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 1999; 13: 233-5.
  30. Grace PA, Quereshi A, ColemanJ, Keane R, McEntee G, Broe P et al. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. *BrJSurg* 1991; 78: 160-2.
  31. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry M, DwyerJ, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 1986; 121: 1000-5.
  32. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immuno-depression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 636-72.
  33. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-9.
  34. Decker D, Lindemann C, Low A, Bidlingmaier F, HimerA, von Ruecker A. Changes in the cytokine concentration (IL-6, IL-8, IL-1ra) and their cellular expression of membrane molecules (CD25, CD30, HLA-DR) after surgical trauma. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 157-64.
  35. van Dijk WC, VerbrughHA, van RijswijkRE, VosA, Verhoef J. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* 1982; 92: 21-9.
  36. Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998; 227: 326-34.
  37. Mayers I., Johnson D. The nonspecific inflammatory response to injury. *CanJAnaesth* 1998; 45: 871-9.
  38. Pike GK, Bessell JR, Mathew G, Watson DI, Mitchel PC, Jamieson GG. Changes in fibrinogen levels in patients undergoing open and laparoscopic Nissen fundoplication. *AustNZJSurg* 1996; 66: 94-6.

39. VanderVelpen G, Penninckx F, Kerremans R, Van Damme J, Arnout J. Interleukin-6 and coagulation fibrinolysis fluctuations after laparoscopic and conventional cholecystectomy. *SurgEndosc* 1994; 8: 1216-20.
40. McMahon AJ, O'Dwyer PJ, Cruikshank AM, McMillan DC, O'Reilly DS, Lowe GD et al. Comparison of metabolic responses to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *BrJSurg* 1993; 80: 1255-8.
41. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372-80.
42. Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *BrJAnaesth* 1992; 69: 341-5.
43. Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic response to open and laparoscopic cholecystectomy. *BrJSurg* 1992; 79: 1061-4.
44. Perlmutter DH, DinareUoCA, Punsal PI, Colten HR. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 1986; 78: 1349-54.
45. van Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor- $\alpha$  in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4845-9.
46. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181-6.
47. Cosgrove JM, Cai S, Korman J, Rao S. Serum cytokine (IL-6) response in open and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10: 228 (Abstract).
48. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Bohm B, Muller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections—results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 2-9.
49. Johnson DRE, Spencer MP, Cerra FB, Konstantinides F, Rothenberger DA, Madoff RD. Laparoscopic versus open colectomy: a comparative study of systemic stress response. *Surg Endosc* 1994; 8: 447 (Abstract).
50. Stage JG, Schuize S, Moller P, Overgaard H, Anderson M, Rebsdorf-Pedersen VB et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *BrJSurg* 1997; 84: 391-6.
51. Hill AD, Banwell PE, Darzi A, Menzies-Gow N, Monson JRT, Guillou PJ. Inflammatory markers following laparoscopic and open hernia repair. *Surg Endosc* 1995; 9: 695-8.
52. Akhtar K, Kamalky-asi ID, Lamb WR, Laing I, Walton L, Pearson RC et al. Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and open inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80: 125-30.
53. Hildebrandt U, Kessler K, Pistorius G, Lindemann W, Ecker KW, Feifel G et al. Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopic-assisted and open resections in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1480-6.
54. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
55. Stallmach A, Strober W, MacDonald TT, Lochs H, Zeitz M. Induction and modulation of gastrointestinal inflammation. *Immunol Today* 1998; 19: 438-41.
56. Polk HC Jr, George CD, Hershman MJ, Wellhausen SR, Cheadle WG. The capacity of serum to support neutrophil phagocytosis is a vital host defense mechanism in severely injured patients. *Ann Surg* 1988; 207: 686-92.
57. Cohen IR, Sciutto MS, Brown GL, Polk HC Jr. Failure of opsonization as a sign of lethal sepsis. *J Infect Dis* 1984; 149: 651.
58. Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin-6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. A comparison of serum IL-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *SurgEndosc* 1995; 9: 882-5.
59. Gal I, Lantos L, Roth E. Changes of PMN elastase and C-reactive protein following traditional and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10: 552 (Abstract).
60. Freyer DR, Morganroth ML, Rogers CE, Arnaut MA, Todd RF et al. Modulation of surface CD 11/CD 18 glycoproteins (MO 1, LFA-1, P 150,95) by human mononuclear phagocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 46: 272-83.
61. Carey PD, Wakefield CH, Thayeb A, Monson JR, Darzi A, Guillou PJ. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils. *BrJSurg* 1994; 81: 557-60.
62. Nies C, Krack W, Lorenz W, Kaufmann T, Sitter H, Celik I et al. Histamine release in conventional versus minimally invasive surgery: results of a randomized trial in acute cholecystitis. *Inflamm Res* 1997; 46 (Suppl 1): S83-4.
63. Tsilibary EC, Wissig SL. Lymphatic Absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata. *Microwasc Res* 1983; 25: 22-39.
64. Little D, Regan M, Keane RM, Bouchier-Hayes D. Perioperative immune modulation. *Surgery* 1993; 114: 87-91.
65. Gutt CN, Kuntz C, Schmandra T, Wunsch A, Heinz P, Bouvy N et al. Metabolism and immunology in laparoscopy. First workshop on experimental laparoscopic surgery, Frankfurt, 1997. *Surg Endosc* 1998; 12: 1096-8.
66. Shafir M, Bekesi JG, Papatestas A, Slater G, Aufses AH Jr. Preoperative and postoperative immunological evaluation of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1980; 46: 700-5.
67. Nakata Y, Nabeya K, Hanaoka T, Kaku C, Kimura O, Kobayashi H. Influence of surgical stress on

- sophageal cancer on cell mediated immunity: comparison with surgical stress of gastric cancer. *JpnJ GastroenterolSurg* 1993; 26: 1204-10.
68. Brune IB, Wike W, Hensler T, Hoizmann B, SiewertJR. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 55-60.
69. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T et al. Influence of surgical stress on immunological stress. *Surgery* 2000; 127: 329-36.
70. Kase H, Kabayashi K, Honda R, Washizawa N, Satoh Y, Nagasawa S et al. Influence of surgical stress on immunological activity in patients with gastric cancer and an attempt on the effect of early recovery by pre-operative immunotherapy. *J/wJ Gastroenterol Surg* 1991; 24: 1938-46.
71. Katano M, Nagumo F, Yamamoto H, Hisatsugu T, Tadano L. Effect of operation on host cellular immunity. *Biotherapy* 1993; 7: 711-13.
72. Romagnani S. Induction of T(H)1 and T(H)2 responses: a key role for natural immune response? *Immunol Today* 1992; 13: 379-81.
73. Banchereau J, Blanchard D, Briere F, Liu YJ. Molecular control of B-cell immunopoiesis. *Ann NY AcadSci* 1994; 725: 22-33.
74. Decker D, SchondorfM, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type 1/type 2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119: 316-25.
75. Evrard S, Falkenrodt A, Park A, Tassetti V, Mutter D, MarescauxJ. Influence of CO2 pneumoperitoneum on systemic and peritoneal cell-mediated immunity. *World J Surg* 1997; 21: 353-7.
76. Cristaldi M, Rovati M, Elli M, Gerlinzani S, Lesma L, Balzarotti L et al. Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients. *Surg LaparoscEndosc* 1997; 7: 255-61.
77. Vallina VL, VelascoJM. The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient. *Surg Endosc* 1996; 10: 481-4.
78. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N et al. Effect of surgical trauma of laparoscopic vs open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 471-6.
79. HansbroughJF, Bender EM, Zapata-Sirvent R, Anderson J. Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients. A measure of postoperative immuno-suppression. *AmJSurg* 1984; 148: 303-7.
80. Johnson RB Jr. Current concepts: immunology. Monocytes and macrophages. *NenglJMed* 1988; 303-7.
81. Klava A, Windsor A, Boylston AW, Reynolds JV, Ramsden CW, Guillou PJ. Monocyte activation after open and laparoscopic surgery. *BrJSurg* 1997; 84: 1152-6.
82. RogoffTM, Lipsky PE. Role of the Kupffer cells in local and systemic immune responses. *Gastroenterology* 1981; 80: 854-60.
83. Gallery MP, Kamei T, Flye MW. Endotoxin stimulates interleukin-6 production by human Kupffer cells. *Circ Shock* 1992; 37: 185-8.
84. Decker T, Lohmann-Matthes ML, Krack U, Peters T, Decker K. Comparative study of cytotoxicity, tumor necrosis factor, and prostaglandin release after stimulation of rat Kupffer cells, murine Kupffer cells, and murine inflammatory liver macrophages. *J Leukoc Biol* 1989; 45: 139-46.
85. Vittimberga FJ, Nolan B, Perugini RA, Spector L, Gallery AIP. Laparoscopic surgery and Kupffer cell activation. *Surg Endosc* 2000; 14: 1171-6.
86. Sandoval BA, Robinson AV, Sulaiman TT, Shenk RR, Stellato TA. Open versus laparoscopic surgery: a comparison of natural antitumoral immunity in a small animal model. *Am Surg* 1996; 62: 625-31.
87. Lee SW, Southall JC, Gleason NR, Huang EH, Bessler M, Whealan RL. Lymphocyte proliferation in mice after a full laparotomy is same whether performed in a sealed carbon dioxide chamber or in room air. *SurgEndosc* 2000; 14: 235-8.
88. AuendorfJD, Bessler M, Kayton ML, Oesterling SD, Treat MR, Nowygrod R et al. Increased tumor establishment and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model. *Arch Surg* 1995; 130: 649-53.
89. Bouvy ND, Marquet RL, Hamming JF, Jeekel J, Bonjer HJ. Laparoscopic surgery in the rat. Beneficial effect on body weight and tumor take. *Surg Endosc* 1996; 10: 490-4.
90. Watson RW, Redmond HP, McCarthy J, Burke PE, Bouchier-Hayes D. Exposure of the peritoneal cavity to air regulates early inflammatory responses to surgery in a murine model. *BrJ Surg* 1995; 82: 1060-5.
91. Neuhas SJ, Watson DI, Ellis T, Rofe AM, Jamieson GG. The effect of immune enhancement and suppression on the development of laparoscopic port site metastases. *Surg Endosc* 2000; 14: 439-43.
92. Redmond HP, Hofmann K, ShouJ, Leon P, Kelly CJ, Daly JM. Effects of laparotomy on systemic macrophage function. *Surgery* 1992; 111: 647-55.
93. BadiaJM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RC, Thompson JN. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *BrJSurg* 1996; 83: 347-8.
94. Jackson PG, Evans SRT. Intraperitoneal macrophages and tumor immunity: a review. *J SurgOncol* 2000; 75: 146-54.
95. Rofe AM, Bourgeois CS, Coyle P. Beneficial effects of endotoxin treatment on metabolism in tumour-bearing rats. *Immunol Cell Biol* 1992; 70: 1-7.
96. Jones AL, Selby P. Clinical applications of tumour necrosis factor. *Prog Growth Factor res* 1989; 1: 107-22.
97. Puttick MI, Nduka C, Yong L, Darzi A.

Macrophage activation and anti-tumour cytotoxicity is impaired following exposure to a carbon dioxide pneumoperitoneum. *SurgEndosc* 1998; 12 (Suppl): S40 (Abstract).

98. West MA, Baker J, Bellingham J. Kinetics of decreased LPS-stimulated cytokine release by macrophage exposed to Co<sub>2</sub>. *J Surg Res* 1996; 62: 269-74.

99. Mathew G, Watson DI, Ellis TS, Jamieson GG, Rofe AM. The role of peritoneal immunity and the tumor-bearing state on the development of wound and peritoneal metastases after laparoscopy. *AustNZJSurg* 1999; 69: 14-18.

100. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Rofe AM, Mathew G, Jamieson GG. Influence of gases on intraperitoneal immunity during laparoscopy in tumor-bearing rats. *World J Surg* 2000; 24: 1227-31.

101. West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg* 1997; 226: 179-90.

102. Hajri A, Mutter D, Wacks S, Bastien C, Gury JF, Marescaux J et al. Dual effect of laparoscopy on cell-mediated immunity. *Eur Surg Res* 2000; 32: 261-6.

103. Nduka C, Coates P, Capel M, Mansfield A, Darzi A. Carbon dioxide pneumoperitoneum enhances postoperative tumour growth. *BrJSurg* 1997; 84 (Suppl I): 25 (Abstract).

104. Puttick MI, Scott-Coombes DM, Dye J, Nduka CC, Menzies-Gow NM, Mansfield AO et al. Comparison of immunologic and physiologic effects of CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum at room and body temperatures. *Surg Endosc* 1999; 13: 572-5.

105. Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumour surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 166-8.

106. Jacobi CA, Sabat R, Bohm B, Zieren HU, Volk HD, MuUer JM. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 1997; 121: 72-8.

107. Mathew G, Watson DI, Rofe AM, Baigrie CF, Ellis T, Jamieson GG. Wound metastases following laparoscopic and open surgery for abdominal cancer in a rat model. *BrJSurg* 1996; 83: 1087-90.

108. Mathew G, Watson DI, Rofe AM, Baigrie CF, Ellis T, Jamieson GG. Adverse impact of pneumoperitoneum on intraperitoneal implantation and growth of tumour cell suspension in an experimental model. *AustNZJSurg* 1997; 67: 289-92.

109. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ. Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumour growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996; 224: 694-701.

110. Jacobi CA, Wenger F, Sabat R, Volk T, Ordemann J, MuUer JM. The impact of laparoscopy with carbon dioxide versus helium on immunologic function and tumour growth in a rat model. *Dig Surg* 1998; 15: 110-16.

111. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Rowland R, Rofe AM, Pike GK et al. Wound metastasis after laparoscopy with different insufflation gases. *Surgery* 1998; 123: 579-83.

112. Volz J, Koster S, Weiss M, Schmidt R, Urbaschek R, Melchert F et al. Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. *AmJ Obstet Gynecol* 1996; 174: 132-40.

113. Volz J, Koster S, Melchert F. The effects of pneumoperitoneum on intraperitoneal tumour implantation in nude mice. *Gynaecol Endosc* 1996; 5: 193-6.