

Karbodioksit Pnömooperitoneumun Peritonitin Şiddeti ve İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkisi

Ali UZUNKÖY¹, Mehmet DEMİRCİ¹, İlyas ÖZARDALI², Hakim ÇELİK³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi, ²Patoloji, ³Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Özet

Amaç: Bu çalışma, deneysel peritonitte karbondioksit pnömooperitoneumun inflamatuvar cevaba ve peritonit şiddetine etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılan 21 rat, kontrol, peritonit ve peritonit + CO₂ pnömooperitoneum olarak 3 gruba ayrıldı. İlk gruba (kontrol grubu) hiçbir işlem yapılmadı. İkinci ve üçüncü gruptaki ratlara intraperitoneal *Escherichia coli* verilerek peritonit oluşturuldu. *Escherichia coli* verildikten 24 saat sonra, üçüncü gruba perkütan yolla intraperitoneal CO₂ gazı verilerek 4 cm su basıncında pnömooperitoneum oluşturularak, bu basınçta bir saat bekletildi. Her üç gruptaki tüm ratlar aşırı eter dozu ile sakrifiye edilerek, alınan kan örneklerinde lökosit ve CRP değerlerine bakıldı. Alınan periton biyopsileri, peritonit şiddeti açısından değerlendirildi. Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: CRP ve lökosit değerleri ve peritonit şiddeti peritonit ve peritonit + CO₂ pnömooperitoneum oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede artışı gözlemlendi. Peritonit + CO₂ pnömooperitoneum oluşturulan gruptaki değerler ise, peritonit grubundan anlamlı olarak daha az bulundu.

Sonuç: *Escherichia coli* verilerek peritonit oluşturulan ratlarda CO₂ pnömooperitoneum uygulaması peritonitin şiddetini ve oluşan inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Rat, peritonit, karbondioksit, pnömooperitoneum, lökosit, CRP

Endoskopik Laparoskopik & Minimal Invaziv Cerrahi Dergisi 2005; 12(4): 167-175

Summary

The effect of pneumoperitoneum on peritonitis and inflammatory response

Objective: The aim of the present experimental study was to investigate the effects of carbon-dioxide pneumoperitoneum on inflammatory response and peritonitis severity score in experimental peritonitis.

Materials and Methods: Twenty-one Wistar Albino rats were included. The experiments were assigned into 3 groups. Group 1 (n=7) consisted of control subjects; group 2 (n=7) and 3 (n=7) consisted of subjects with peritonitis and sepsis induced by intraperitoneally injected *Escherichia coli*. In addition, pneumoperitoneum was caused using carbodioxide insufflations in group 3. Peritonitis severity score, C-reactive protein level and white blood cell count were assessed in all groups.

Results: Peritonitis severity score, C-reactive protein level and white blood cell count were significantly higher in group 2 and 3 than group 1 (both, $p<0.05$), while significantly lower in group 3 than group 2 ($p<0.05$).

Conclusion: Carbondioxyde pneumoperitoneum decreases the peritonitis severity and systemic inflammatory response in experiments with *Escherichia coli* peritonitis and sepsis.

Key words: Rat, peritonitis, intraabdominal sepsis, CO₂ pneumoperitoneum, leukocyte, CRP

Turkish Journal of Endoscopic-Laparoscopic & Minimally Invasive Surgery 2005; 12(4): 167-175

Giriş

Abdominal cerrahide laparoskopik girişimler, pek çok avantajları nedeni ile açık cerrahiye tercih edilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlara kadar peritonit varlığı laparoskopik cerrahi için kontrendikasyon sayılmakta idi.¹ Bugün bile hala, jeneralize peritonit varlığında laparoskopik girişimlerin güvenilirliği hakkında kuşklar devam etmektedir. Pnömooperituanın peritonit üzerine etkisi hakkında birbirine karşıt görüşler vardır.² Bazı deneysel çalışmalarda pnömooperituanın endotoksemide bakteriyemi riskini arttırdığı bildirilmiştir.³⁻⁵ Pnömooperitoneum için kullanılan gazlara bağlı artan intraabdominal basıncın ve devamlı olarak uygulanan gaz insüflasyonunun neden olduğu türbülansın peritonitin ve sepsisin şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir.⁶ Ayrıca, CO₂ pnömooperitoneumun peritonitli olgularda malign hiperkapniye ve toksik şok sendromuna neden olabileceği de bildirilmiştir.^{7,8} Peritonitli olgularda karbondioksit absorpsiyonundaki artışa ilaveten intraperitoneal basınç artışından dolayı sirkülasyondaki toksin salınımının fazlaştığının bildirilmesi de bu düşüncüyü destekler niteliktedir.⁷ Bununla birlikte, gangrenöz kolelit ve akut apandisit gibi lokalize peritonit olgularında laparoskopik yöntemin güvenle uygulanabiliyor olması, hatta bu konu ile ilgili yapılan yayınlarda açık yöntemlerden daha olumlu sonuçlar alındığının bildirilmesi, laparoskopik cerrahinin jeneralize peritonitli olgularda da güvenli uygulanabileceğini düşündürmektedir.^{9,10}

Bu çalışmamız, intraperitoneal *Escherichia coli* (*E. coli*) verilerek peritonit oluşturulan ratlarda, karbondioksit (CO₂) pnömooperitoneumun perito-

nitin şiddeti üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmada Wistar Albino cinsi (250-300 gr) 21 rat kullanıldı. Tüm deneysel çalışmalar aseptik koşullar altında gerçekleştirildi. Ratlar, kontrol grubu (grup 1), bakteriyel peritonit oluşturulan grup (grup 2) ve peritonit + CO₂ pnömooperitoneum oluşturulan grup (grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı. Çalışma sonunda aşırı eter dozu ile sakrifiye edilen bu ratlardan intrakardiyak girilerek 5 cc kan alındı. İkinci gruptaki ratlara %10 povidon-iyodin (Baticon solüsyon, Baxter) solüsyonu ile gerekli cilt antiseptisi sağlandıktan sonra, *E. coli* basiline H110 şuşu (105/ml) periton içerisine 1 cc verildi. 24 saat sonra aşırı eter dozu ile sakrifiye edilen bu ratlardan da 5 cc kan alındı. Üçüncü gruptaki ratlara da aynı şekilde cilt antiseptisini takiben, *E. coli* şuşundan 1 cc (105/ml) intraperitoneal verilerek 24 saat bekletildi. Eter anestezisi altında uyutulan ratlara CO₂ gazı verilerek pnömooperitoneum oluşturularak 4 cm su basıncı altında bir saat bekletildi. Aşırı eter dozu ile sakrifiye edilen bu ratlardan da diğer gruplarda uygulanan yöntemle 5 cc kan alındı. İşlem sonunda her üç gruptaki ratların karın ön duvarından 1 cm² ebadında periton dokusu eksize edildi ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Pnömooperitoneum oluşturma düzeneği

CO₂ tüpünün başlığına, CO₂ gazını nakledecek plastik bir hortum bağlandı Bu hortumun diğer

ucuna üçlü musluk yerleştirildi. Üçlü musluğun diğer iki ucundan birine intraabdominal basıncı ölçmek için bir manometre (Cuff Pressure Gauge) yerleştirildi. Üçlü musluğun kalan ucuna G18 numara bir kanül bağlandı. Bu kanül yardımı ile, CO₂ gazı perkütan olarak intraperitoneal alana verildi. Ratların intraabdominal basıncı, sisteme adapte edilmiş olan manometre ile ölçülerek 4 cm su seviyesinde tutuldu

Biyokimyasal analiz

Alınan kan örneklerinde total lökosit sayısına ve CRP (C-reaktif protein) değerlerine bakıldı. Lökosit sayımı Cell-Dyne 3700 cihazı (Abbott) ve CRP Cobas Integra 800 (Roche) analizatör cihazı ile değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme

Periton biyopsi örnekleri %10'luk formalin ile tespit edilerek ince kesitler ayrıldı. Preparatlar hematoksilen-eosin boyası ile boyandı. Histopatolojik peritonit şiddet skorlaması Tablo 1'de gösterilen bulguların varlığına göre 0, 1, 2 ve 3 üzerinden değerlendirildi.^{5,6}

Tablo 1

Periton biyopsisinin peritonit şiddet skoru açısından değerlendirilmesi

Peritonit şiddet skoru	Histopatolojik değerlendirme kriterleri
0	İnflamasyon ve doku değişikliği yok.
1	Subserozal kapiller damarlarda dilatasyon, peritoneal yüzeyde kalınlaşma, mezotelial hücrelerde şişme.
2	Mezotel hücrelerinde fokal deskuamasyon ve eksudatif fibrin varlığı, bir sahada 10 lökositten daha az bulunması.
3	Yoğun eksudatif fibrin ve mezotel hücrelerinde diffüz deskuamasyon bir sahada 10 lökositden fazla bulunması veya fokal mikroabseler bulunması.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, SPSS for Windows bilgisayar programının 10.0 standart versiyonda Mann -Whitney U testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Gruplarda gözlenen lökosit, CRP ve peritonit şiddeti değerleri Tablo 2, Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir. CRP ve lökosit değerleri peritonit oluşturulan grup ile peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artışı gözlemlendi (p<0.05). Peritonitli grup ile peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grup kendi aralarında karşılaştırıldığında ise peritonit + CO₂ pnömoperitoneum grubunda anlamlı olarak daha az bulundu (p<0.05). Periton biyopsisi değerlendirilmesine ait histopatolojik görüntüler Resim 2, 3 ve 4'de gösterilmektedir. Grupların karşılaştırılmasında peritonit şiddeti birinci grupta 0.4286 ± 0.53452 , ikinci grupta 2.7143 ± 0.46795 ve üçüncü grupta 1.5714 ± 0.5352 olarak bulundu. Grupların karşılaştırılmasında ikinci ve üçüncü gruplarda peritonitin şiddeti kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı (p<0.05). Peritonit oluşturulan grup ile peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan gruplar karşılaştırıldığında gözlenen peritonitin şiddeti peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grupta anlamlı olarak daha az bulundu (p<0.05).

Tablo 2

Gruplarda gözlenen lökosit, CRP ve peritonit şiddeti

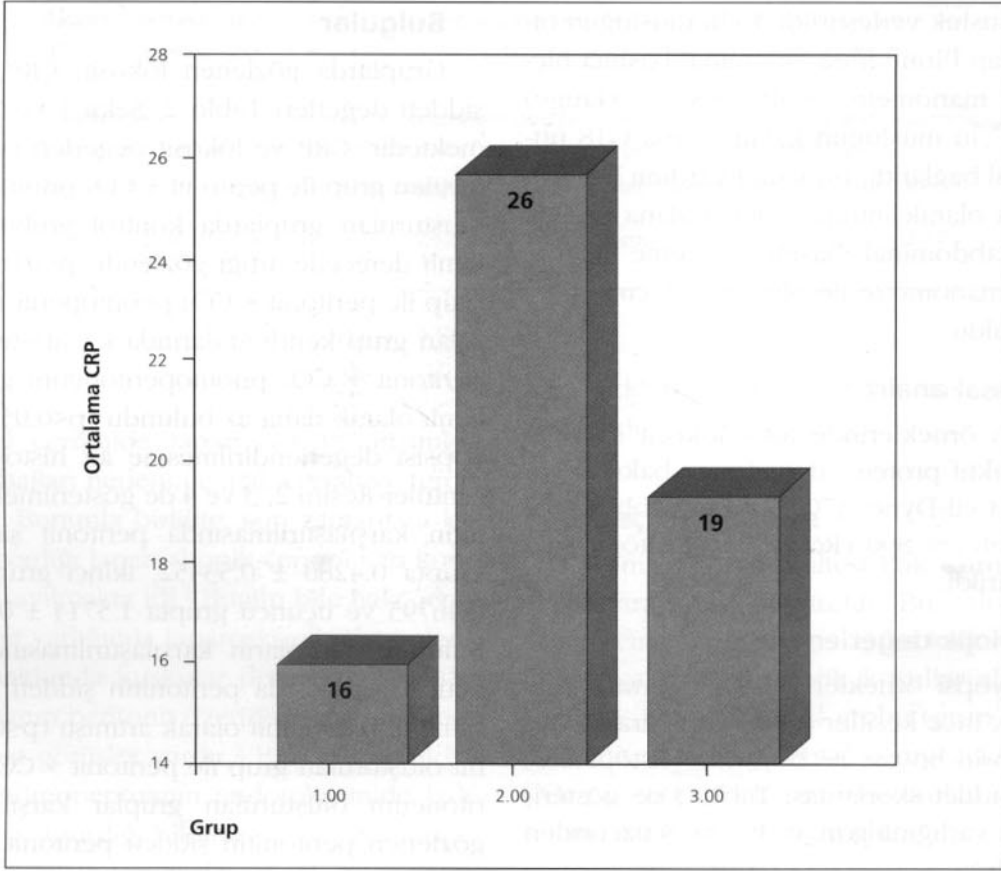
Gruplar	Lökosit Ortalama±SS	CRP Ortalama±SS	Peritonit şiddeti Ortalama±SS
Grup 1	419±146	0.16±0.05	0.42±0.53
Grup 2	918±315	0.35±0.12	2.7±0.4
Grup 3	716±308	0.18±0.11	1.5±0.53

SS: Standart sapma

Tartışma

Çalışmamızın sonuçları, *E. coli* ile oluşturulan peritonit varlığında CO₂ pnömoperitoneumun peritonitin şiddeti üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığı, hatta daha az inflamatuvar yanıt ve peritonit şiddetinde daha az artışa neden olduğu gözlemlendi.

Peritonit ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda peritonite karşı oluşan inflamatuvar yanıtın şiddeti lökosit sayımı, CRP gibi akut faz reak-



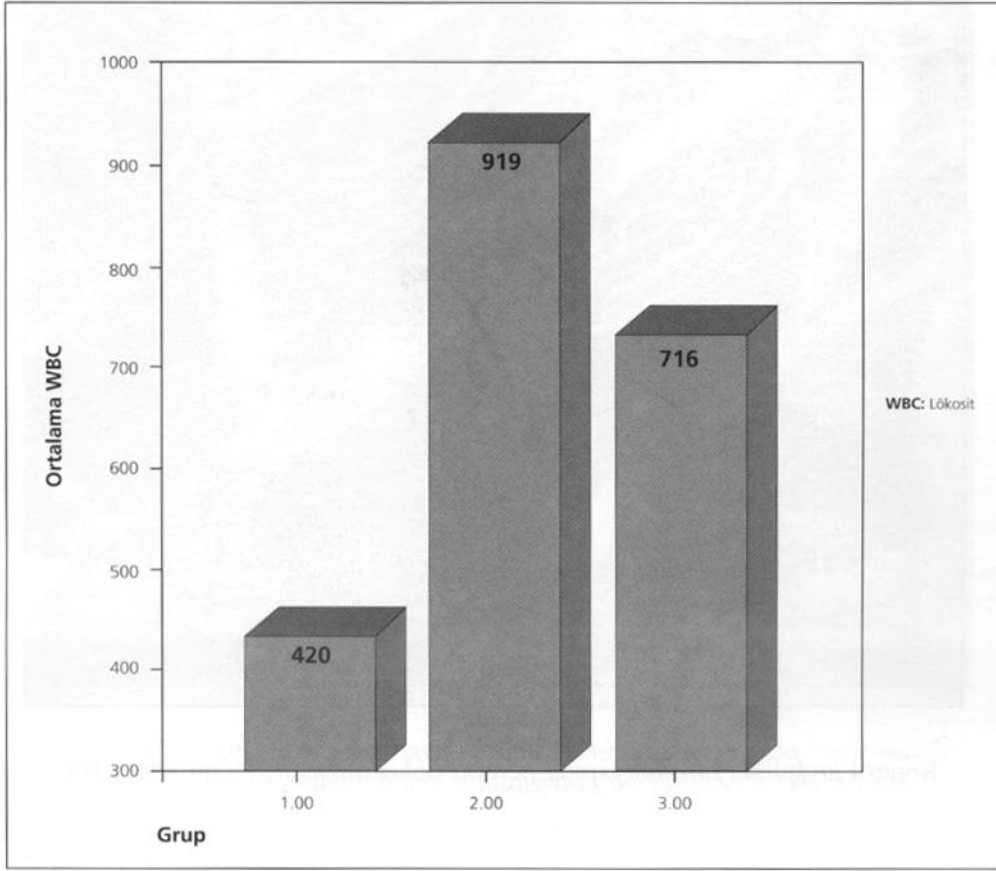
Şekil 1

Kontrol (grup1), peritonit (grup 2), peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan gruplarda CRP değerleri

tanları ve histopatolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir.^{5,6,11,12} Bu parametrelerin kullanıldığı bizim çalışmamızda, total lökosit sayısının peritonit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Ancak, peritonit ve CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grupta sepsis grubuna göre lökosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. Lökosit sayısının peritonit + CO₂ pnömoperitoneum grubunda, peritonit grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması, peritonitli ratlarda CO₂ pnömoperitoneumun enfeksiyon şiddetinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Literatür verileri incelendiğinde CO₂ pnömoperitoneum gruplarında laparotomi gruplarına göre lökosit sayısının daha az yükseldiği rapor edilmiştir.^{11,13} Eric ve arkadaşları, çekal ligasyon ve perforasyon yöntemi ile peritonit oluşturarak, 3 mm Hg basınç altında CO₂

pnömoperitoneumun etkilerini araştırmışlar ve postoperatif 24 saat sonra ratlardan alınan kan örneklerinde lökosit ve nötrofil sayısının, sepsis + CO₂ pnömoperitoneum grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Sonuçta CO₂ pnömoperitoneumun, sepsis durumunda akut faz inflamatuvar cevabı azalttığını bildirmişlerdir.¹¹

Ure ve arkadaşlarının peritonit oluşturmadan yaptıkları deneysel çalışmada 2. ve 48. saatlerde ölçülen lökosit sayılarının laparotomi grubunda, CO₂ pnömoperitoneum grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada lökosit sayısı CO₂ pnömoperitoneum grubunda, hava pnömoperitoneum grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹² Elde edilen bu sonuç, CO₂'in peri-



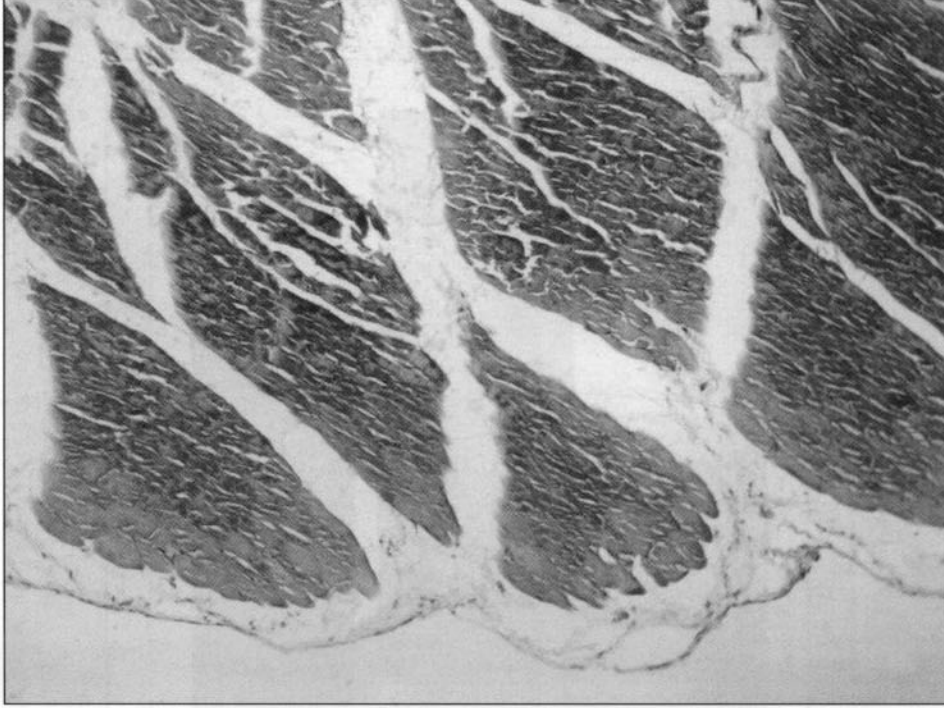
Şekil 2

Kontrol (grup 1), peritonit (grup 2), peritonit + CO₂ pnömooperitoneum oluşturulan grublarda lökosit değerleri

tonitte daha az şiddette lökositöz gözlenmesinin karın içi basınç artışı veya insuflasyonun oluşturduğu türbülansın ziyade CO₂'in direkt etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda CO₂'in bakterisitik veya bakterisidal etkisinin gösterilmesi de bu düşüncemizi desteklemektedir.¹⁴⁻¹⁷

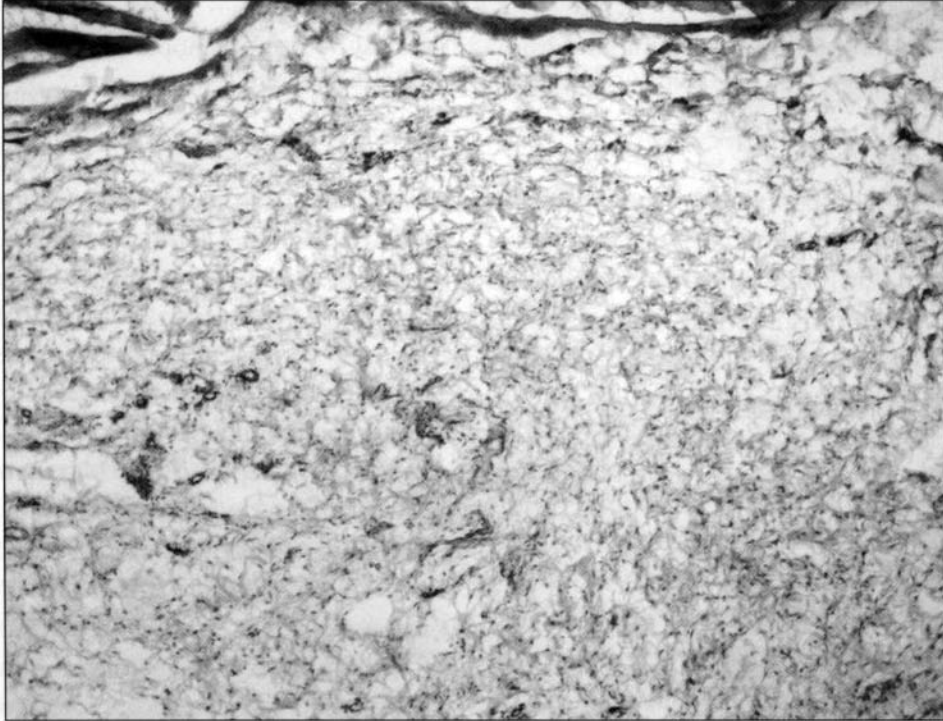
Çalışmamızda peritonit + CO₂ pnömooperitoneum grubundaki CRP değerlerinin peritonit grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunması, CO₂ pnömooperitoneumun peritonite karşı oluşan akut faz cevabını azalttığını göstermektedir. Are ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, CO₂ pnömooperitoneumun sepsiste akut faz cevabını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.¹⁶ In vitro koşullarda ya-

pılan çalışmalarda da CO₂ pnömooperitoneumun lökosit ve makrofajların metabolik cevabını baskılandığı gösterilmiş olması sonuçlarımızı desteklemektedir.^{13,18,19} Peritonit oluşturulan sıçanlarda laparotomi ile CO₂ pnömooperitoneumun peritoneal cevap üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 1 ml *E. coli* süspansiyonu intraperitoneal olarak verilmiş ve inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için IL-6 ve CRP ölçülmüştür. Bu değerlerin CO₂ pnömooperitoneum oluşturulan grupta anlamlı düşük olarak olduğu gözlenmiş ve CO₂ pnömooperitoneumun sepsiste, açık cerrahiye göre daha az oranda peritoneal inflamatuvar yanıtı neden olduğu bildirilmiştir.²⁰ Domuzlarda yapılan başka bir çalışmada da, CO₂ pnömooperitoneum grubunda, hava pnömooperitoneum ve laparotomi gruplarına göre lökosit ve



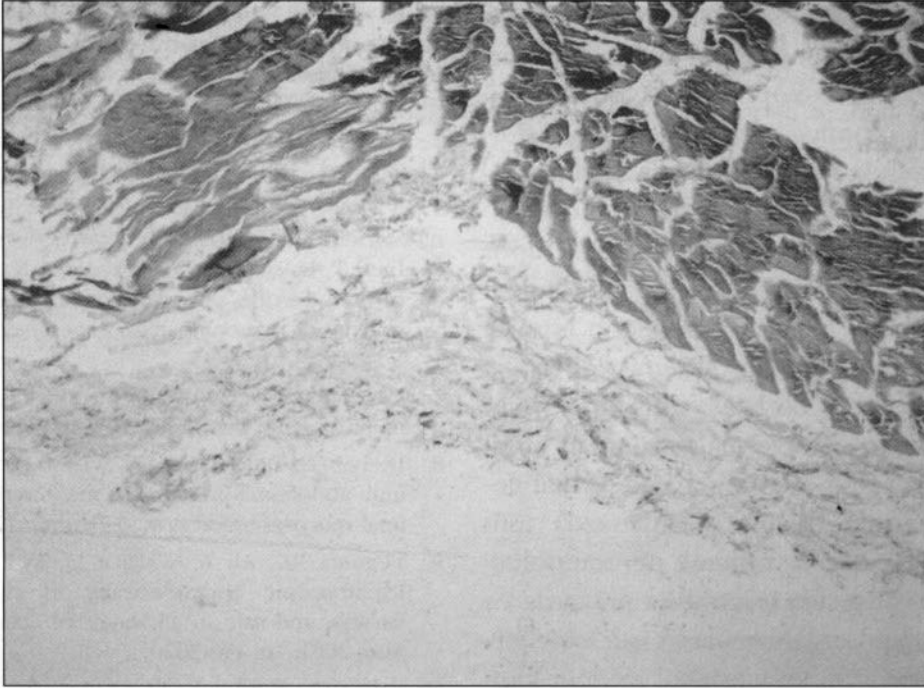
Resim 1

Kontrol grubunda düzenli yapıda periton dokusu izlenmektedir (HE x100)



Resim 2

Peritonit grubunda periton biyopsisinin histopatolojik görüntüsünde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HE x100)

**Resim 3**

Peritonit + CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grubda periton biyopsisinde hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (**HE x100**)

makrofaj yüzdesindeki artış, anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnflamatuvar yanıtın daha az olmasının yanında, CO₂ pnömoperitoneumun akut peritonitte bakteriyemiye artırmadığı veya metabolik ve hemodinamik bozukluk oluşturmadığı bildirilmiştir.¹³

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve literatürde bildirilen veriler, CO₂ pnömoperitoneumun inflamatuvar yanıt ve peritonit şiddetinde azalmaya neden olduğunu göstermekte ve bu etkinin pnömoperitoneumun direk etkisinden ziyade, CO₂ gazının etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. CO₂ pnömoperitoneumda bakteriyeminin şiddetinin azaltması, CO₂'in bizzat kendisinin bakterisit ve bakteriyostatik etkisine bağlanmaktadır.^{6,7,12,16} Gill ve arkadaşları CO₂'in *E. coli* üzerine bakterisidal ve bakteriyostatik etkisini göstermişlerdir.²¹

Çalışmamızda periton biyopsi ile değerlendirilen peritonit şiddet skorunun peritonit + CO₂ pnömoperitoneum grubunda, peritonit grubuna göre

anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. İpek ve arkadaşları, bakteriyemi ve peritonitin şiddeti üzerine CO₂ pnömoperitoneumun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, peritonun histopatolojik incelenmesinde peritonit şiddet skorlarının çekostomi oluşturulduktan bir saat sonra CO₂ pnömoperitoneum yapılan grupta kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, ancak, çekostomiden 3 ve 6 saat sonra yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir.⁶ Jacobi ve arkadaşları da peritonit varlığında, laparoskopik işlemlerin bakteriyemi ve endotoksemiye artırıp artırmadığını araştırmak amacı ile yaptıkları deneysel çalışmalarında, laparoskopinin peritonitli olgularda bakteriyemi ve abse durumunu artırmadığını bildirmişlerdir.²²

Peritonitli ratlarda CO₂ pnömoperitoneumun laparotomiye göre daha olumlu sonuçlara neden olduğunu bildiren çalışmalara karşın, aksini iddia eden çalışmalar da vardır. Blochle ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada peptik ülser perforasyonu yaptıkları ratlarda kontrol grubu ile karşı-

laştırıldığında laparoskopi sonrası bakteriyemi ve peritonitin şiddeti ve genişliğinin arttığını bildirmişlerdir.²³ Yine, laparoskopi sonrası pozitif kan kültürlerinde laparotomiye göre anlamlı artış bildirilmiştir. Bu çalışmada laparoskopi sonrası bakteriyemi insidansının daha yüksek olduğu, ancak sistemik inflamatuvar yanıtın hafifçe arttığı rapor edilmiştir.¹⁴ Bakteriyemideki artış intraabdominal basıncın artışına bağlı lenfatik açıklıkların artması ve peritoneal sıvının bu yolla sistemik dolaşıma geçişine bağlanmıştır.^{5,24} Bu çalışmanın dizaynının bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olması sonuçların farklı çıkmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda tüm gruplara eşit sayıda *E. coli* verilerek peritonit oluşturulmuşken, bu çalışmada kontrolsüz miktarda ve değişik türlerde mikroorganizmaların işin içine girmesi yanında mide asidi ve intestinal içeriğin kimyasal etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca, peritonitin şiddetini etkileyen başka faktörler de bulunabilir. Nitekim bakteriyeminin şiddetini arttırmada kullanılan gazın yalnızca minör bir rol oynadığını bildiren çalışmalar da vardır.²⁵

Sonuç olarak, peritonitli ratlarda CO₂ pnömo-peritoneum, laparotomiye göre inflamatuvar yanıtı ve peritonitin şiddetini daha az arttırmaktadır. Bu nedenle jeneralize peritonitli olgularda CO₂ pnömo-peritoneum kullanılarak tanı ve tedavi amaçlı cerrahi prosedürlerin gerçekleştirilebileceğini ve bu amaçla yapılacak randomize kontrollü klinik çalışmalarla bu konunun daha fazla aydınlanacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. De Watteville JC, Testas P. La coelioscope dans les urgences digestives. In: Testas P, Delaitre B, eds. Chirurgie Digestive par Voie Coelioscopique. Paris: Maloine, 1991: 170-86.
2. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1121-43.
3. Bloechle C, Kluth D, Holstein AF, et al. A pneumoperitoneum perpetuates severe damage to the ultrastructural integrity of periatel peritoneum in gastric perforation-induced peritonitis in rats. *Surg Endosc* 1999; 13: 683-8.
4. Bloechle C, Emmermann A, Strate T, et al. Laparoscopic vs open repair of gastric perforation and abdominal lavage of associated peritonitis in pigs. *Surg Endosc* 1998; 12: 212-8.
5. Bloechle C, Emmermann A, Treu H, Achilles E, Mack D, Zornig C, Broelsch CE. Effect of a pneumoperitoneum on the extent and severity of peritonitis induced by gastric ulcer perforation in the rat. *Surg Endosc* 1995; 9: 898-901.
6. İpek T, Paksoy M, Çolak T, Polat E, Uygun N. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on bacteremia and severity of peritonitis in an experimental model. *Surg Endosc* 1998; 12: 432-5.
7. Navez B, Tasseti V, Scohy JJ et al. Laparoscopic management of acute peritonitis. *Br J Surg* 1998; 85: 32-6.
8. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33: 45-9.
9. Vegunta RK, Ali A, Wallace LJ, Switzer DM, Pearl RH. Laparoscopic appendectomy in children: technically feasible and safe in all stages of acute appendicitis. *Am Surg* 2004; 70: 198-202.
10. Ball CG, Kortbeek JB, Kirkpatrick AW, Mitchell P. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis: an evaluation of postoperative factors. *Surg Endosc* 2004; 18: 969-73.
11. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO₂ Pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg* 2003; 237: 343-50.
12. Jacobi CA, Ordemann J, Zieren HU, et al. Increased systemic inflammation after laparotomy vs laparoscopy in animal model of peritonitis. *Arch Surg* 1998; 133: 258-62.
13. Ure BM, Niewold TA, Bax NM, et al. Peritoneal, systemic and distant organ inflammatory responses are reduced by laparoscopic approach and carbon dioxide versus air. *Surg Endosc* 2002; 16: 836-42.
14. Odeberg S, Ljungqvist O, Sollevia A. pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy is not associated with compromised splanchnic circulation. *Eur J Surg* 1998; 164: 843-8.
15. Romeo By C, Impellizzeri P, Antonuccio P et al: Peritoneal macrophage activity after laparoscopy or laparotomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 97-1001.
16. Are C, Talamini A, Murata K, De Maio A. Carbon dioxide pneumoperitoneum alters acute phase response induced by lipopolysaccharide. *Surg Endosc* 2002; 16: 1464-7.
17. Persson M, Svenarud P, Flock JI, van der Linden J. Carbon dioxide inhibits the growth rate of *Staphylococcus aureus* at body temperature. *Surg Endosc* 2005; 19: 91-4.
18. Kopernik G, Avinoach E, Grossman Y, et al. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells-relevance to carbon dioxide pneumoperitoneum. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179; 6: 1503-10.

19. 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.
20. Balague C, Targarona EM, Pujol M, et al. Peritoneal responses to septic challenge. Comparison between open laparotomy, pneumoperitoneum laparoscopy, and wall lift laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13: 792-6.
21. Gill CO, DeLacy KM. Growth of Escherichia Coli and Samonella typhimurium on high pH beef packed under vacuum or carbondioxide. *Int J Food Microbial* 1991; 13: 21-30.
22. Jacobi CA, Ordeman J, Bohm B, et al. Does laparoscopy increas bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model? *Surg Endosc* 1997; 11:3, 235-8.
23. Bloechle C, Emmermann A, Treu H, et al. Effect of a pneumoperitoneum on the extent and severity of peritonitis induce by gastric ulser perforation in rat. *Surg Endosc* 1995; 9: 898-90.
24. Tsifibary EC,Wissing SL. Lymphatic Absorption from the peritoneal cavity:regulation of patecy of mixed anerobic surgical infections. *Antibiot Khimioter* 1995; 40: 46-60.
25. Halverson A,Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc* 1998; 12: 266-9.