

FİZİKSEL TIP

LOMBER RADİKÜLOPATİ GELİŞİMİNDE MEKANİK VE İMMUNOLOJİK REAKSİYONLAR VE LOMBER EPİDURAL KORTİKOSTEROİD ENJEKSİYONLARIN ETKİSİ

MECHANICAL AND IMMUNOLOGICAL REACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF LOMBER RADICULOPATHY, AND THERAPEUTIC EFFECT OF EPIDURAL INJECTIONS

Bülent HAZNECİ MD*, A. Kenan TAN MD*

* GATA Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Radiküler yayılım gösteren mekanik bel ağrısı tedavisinde tek bir tedavi yöntemi çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Mekanik kökenli kronik bel ve bacak ağrılı hastalarda bu yetersizlik dikkat çekici şekilde daba belirgindir. Mekanik kökenli bel ve bacak ağrısı oluşumunda oluşumunda değişik faktörlerin birlikte rol alması tedaviyi güçleştiren en önemli etkenlerden birisidir. Sinir köklerinde kompresyona bağlı olarak gelişen mikrosirkülasyon yetersizliği sinir kökü beslenmesinin bozulmasına ve sinir disfonksiyonuna yol açar. Diğer taraftan periferik sinir basarı sonrasında ortama salınan sitokinlerin arka kök ganglionunda birikimi glial ve perivasküler hücre aktivasyonu ile nöropatik ağrı gelişimi evrelerini tetiklenmesine neden olur. Lomber radikülopatili olgularda epidural enjeksiyonlara kortikosteroid eklenerek yapılan uygulamalar birbirinden farklı sonuçlar vermekle birlikte özellikle konservatif tedavilere cevapsızlık ve ağrı nedeniyle günlük yaşam kalitesi ileri derecede etkilenmiş olgularda epidural kortikosteroid enjeksiyonu alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler : Lomber radikülopati, lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonlar

SUMMARY

As chronic low back pain is a multifactorial disorder, most of the therapeutic approaches do not give sufficient results. Microcirculation deficiency due to nerve root compression results in dysfunction and deterioration of nerve root nutrition. Peripheral neural injury causes cytokine release and subsequently development of neuropathic pain. Although its effect is controversial, epidural injections can be considered an alternative treatment in persistent low back pain cases.

Key words : Lumbar radiculopathy, lumbar epidural corticosteroid injections

GİRİŞ

Endüstrileşmiş ülkelerde disk herniasyonuna bağlı radikülopati semptomlarının prevalans çalışmaları genel populasyonda tüm yaşam boyunca %1-3 oranında görüldüğünü, erkeklerde %4,8, kadınlarda %2,5 oranında olduğunu bildirmektedir. Çoğu disk hernisi olguları 20 ile 64 yaş arasında olup, en yüksek frekans 35 ve 45 yaşları arasındadır (1,2). Risk faktörlerini inceleyen araştırmalarda, bazı araştırmacılar risk faktörlerini multifaktöryel olarak değerlendirirken (3,4), Kelsey ve ark. (5) ağırlık kaldırma sıklığı ile bel ağrısı ve radikülopati gelişiminde anlamlı ilişki olduğunu, vücudu yana döndürerek veya ağırlığı vücuttan uzak tutacak şekilde yapılan kaldırımların bel ağrısı insidansını 12 kez, radikülopati insidansını ise 4 kez artırdığını bildirmişlerdir.

Nosisepsiyonda mekanik faktörlere bağlı reaksiyonların rolü:

Radikülopati semptomları ağrı ve sinir disfonksiyonu olarak iki kategoride incelenebilir. Ağrı tipik olarak sinir kökü tutulumuna bağlı olarak uyluk, baldır veya ayağa yayılır. Eğer ağrı dermatomal yayılım gösteriyor ve şiddeti belli belirsiz ise refere ağrı, keskin ve dermatomal yayılım gösteriyor ise radiküler ağrı olarak adlandırılır. Sinir disfonksiyonu, motor ve duyu sinirlerinin her ikisinde de gelişebilir. Fiziopatolojik olarak sinir köklerinin mekanik deformasyonu, intervertebral disklerdeki biyolojik veya biokimyasal aktivite değişikliklerinin sinir kökleri üzerine olan etkisi radikülopati oluşumuna yol açmaktadır (6). Sinir köklerindeki kompresyon, mikrosirkülasyonda yetersizlik oluşturur. Buna bağlı olarak sinirin beslenmesi etkilenerek sinir disfonksiyonu gelişir. Diğer taraftan mevcut kompres-

yon vasküler permeabiliteyi artırarak intranöral ödeme yol açar. Ödem, endonörial sıvı basıncını artırarak endonörial kapiller kan akımında yetersizlik ve sinir kökü beslenmesinde bozulma meydana getirir (7).

Nosisepsiyonda sitokinlerin rolü ve kronik ağrı:

Sitokinler temel olarak 4 ana grupta sınıflandırılırlar; Growth faktörler, interlökinler, interferonlar ve tümör nekrozis faktör. Asıl fonksiyonları proliferasyon, diferansiyasyon, gen ekspresyonu, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi gibi hücre gelişimi ve doku tamiri için önemli olan çeşitli hücre fonksiyonları etkilerler. Yakın dönemlerde yapılan çalışmalar, akut nosisepsiyon ve kronik nörojenik ağrı gelişim safhasında sitokinlerin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Periferik sinir hasarını izleyen dönemde lokal olarak salınan sitokinler periferik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonunda rol oynarlar. Ayrıca periferik sinir sistemi ve santral sinir sisteminde nöropatik ağrının oluşumunda aracı görevi yaparlar. Periferik sinir hasarı sonrası, hasarlanmış bölgedeki polimorf mononükleer lökositler, monositleri etkileyerek makrofajlara farklılaşmasını sağlarlar. Periferik sinir sistemindeki Schwann hücreleri ve glial hücreler sinir hasarına, tahrip olmuş akson etrafındaki miyelin kılıfının yeniden yapımı ve oluşan debrisin fagositozu ile yanıt verirler. Aktive olmuş makrofajlar ve Schwann hücreleri sinir rejenerasyonu için gerekli olan spesifik growth faktörü ve sitokinleri salgırlar (8). Bu dönemden sonra sitokinlerin santral sinir sistemine nasıl ulaştığı ve hangi mekanizmalarla ağrı reaksiyonlarını başlattığı halen tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen salgılanan sitokinler retrograd olarak periferik sinirden aksonlar aracılığı ile arka kök ganglionuna ulaşırlar. Arka kök ganglionunda sitokinlerin birikimi medulla spinaliste glial hücreleri ve perivasküler yapıları aktive ederek nöronal aktiviteyi ve nöropatik ağrı gelişimi evrelerini tetikler (9).

Sitokinler, santral sinir sisteminde aktive olmuş mikroglia ve astrosit hücreleri tarafından da yapılmaktadır. Mikroglia hücreleri morfolojik ve fonksiyonel olarak makrofajlara benzerler. Değişik şekillerde oluşan santral sinir sistemi hasarına yanıt olarak aktive olan ilk hücre tipi olan mikroglialar interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ) ve transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi sitokinlerin salınmasında ve astrosit hücre aktivasyonunda aracı rol oynar. Ayrıca proteaz, reaktif oksijen ara-

maddeleri, nitrik oksit gibi sitotoksik etkili hücrelerin ve inflamatuvar mediatörlerin sentezini sağlarlar (10).

Steroid etkisinin temelleri:

1950' de Lindahl ve Rexed (11) lomber disk dejenerasyonu nedeniyle laminektomi operasyonu uygulanan 10 hastanın posterior sinir köklerinden aldıkları biopsi örneklerinde 7 hastada inflamasyon, ödem, proliferatif veya dejeneratif değişiklikler tespit ettiklerini bildirdiler. Saal ve ark. (12) akut herniye disk patolojisi gelişen lomber yapılarda hücrel immunolojik reaksiyonların geliştiğini, makrofaj ve T lenfosit agregatlarının herniye nükleer materyal ve epidural aralık arasında reaksiyona girdiğini, semptomların başlangıcından cerrahiye kadar olan sürenin uzun olduğu hastalarda bu reaksiyonların daha az olduğunu bildirmiştir.

Kortikosteroidler, pasif diffüzyon yolu ile hücre içine girerek sitoplazmada bulunan ve inaktif olan tip II reseptörlerine bağlanırlar. Oluşan kompleks nükleusa girerek kromozom DNA' sına bağlanır. Bunun sonucu olarak mRNA sentezi artar ve immün yanıtta rol oynayan proteinler yapılır (13).

Kortikosteroidler, spesifik lökosit fonksiyonlarını etkileyerek gerek inflamasyonun erken dönem histolojik belirtilerini (ödem, fibrin birikimi, kapiller dilatasyon, lökosit agregasyonu, fagositoz) gerekse geç dönem belirtilerini (kapiller ve fibroblast proliferasyonu, kollajen depolanması, skatris dokusu oluşumu) önler. Bir diğer etkileri de hücrede proteolitik enzimlerin depo edildiği lizozomlarda membran stabilizasyonu sağlayarak lizozomların parçalanmasını ve içerdikleri enzimlerin hücre içine yayılımını önlerler (14).

Diğer taraftan kortikosteroidler, lipokortin adı verilen makrokortin, lipomodulin gibi maddelerin yapım hızını artırır. Lipokortinler, fosfolipaz A2' yi inhibe ederek membran fosfolipidlerinden arşidonik asit yapımını ve sonuç olarak prostoglandin ve lökotrien oluşumunu engellerler. Lipokortin yapımının stimülasyonu ile IL-1, IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını inhibe eder. Benzer şekilde IL-3 gibi çeşitli koloni stimüle edici faktörleri (13,15) ve çok düşük konsantrasyonlarda bile kollagenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörü gibi değişik pro-inflamatuvar enzimlerin sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (16).

Epidural steroid uygulaması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar:

Bel ağrısı ve radikülopati tedavisinde uygulanan epidural enjeksiyonlara kortikosteroidlerin eklenmesi 1953 yılında gerçekleşmiş olup 1960 yılında Brown ve Goebert lomber radikülopati semptomları olan hastalara, epidural kortikosteroid enjeksiyonu uyguladıklarını ve elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir. Bu dönemden sonra epidural kortikosteroid kullanımı radikülopati tedavisinde çeşitli araştırmacılar tarafından uygulamaya başlanmıştır (17). Epidural steroid enjeksiyonları ile ilgili çalışmaları, kontrolsüz ve kontrollü çalışmalar olarak iki grupta incelemek mümkündür.

Kontrolsüz çalışmalar:

Swerdlow ve Sayle-Creer (18) lumbosiyatik sendrom tanısı ile epidural enjeksiyon uygulanan bel ve bacak ağrısı olan 325 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Çalışmada yer alan hastalar akut ağrı, kronik ağrı ve tekrarlayan ağrı şeklinde semptomlara göre kabaca gruplandırılmış olup, lokal anestetik, serum fizyolojik, metil prednizolon + lokal anestetik ve metil prednizolon + serum fizyolojik şeklinde 4 farklı epidural enjeksiyon olarak uygulanmıştır. Tedavi sonuçları semptomların hafiflemesi veya semptomlara etkisiz şekilde değerlendirilmiştir. Sonuç olarak akut ağrılı hastalarda tüm enjeksiyon şekillerinde gruplar arasında fark bulunmadığını, metil prednizolon ilave edilen lokal anestetik ve serum fizyolojik uygulamasının kronik ağrılı hastalarda daha iyi sonuçlar sağladığını, tekrarlayan ağrı grubunda yer alan hastalarda ise kronik ağrılı hastalara oranla daha az iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Bush ve ark. (19) triamsinolon ve prokain kombinasyonunu epidural enjeksiyon şeklinde uygulamışlar, kontrol grubu olmayan bu çalışmada enjeksiyon yapılan hastaların %14'ünde düzelme olmadığını ve cerrahi dekompresyona ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir. Ancak yazarlar bu çalışmada disk rezorbsiyonunun objektif bulguları ile klinik düzelmeyen subjektif ölçüm sonuçlarının korrelasyonunu belirtmemişlerdir. Kontrolsüz diğer çalışmalardan Power ve ark. (20) siyatik semptomları olan 16 hastaya epidural bupivakain ve metil prednizolon enjeksiyonu, Berman ve ark. (21) ise bacak ağrısı olan 367 hastaya multidisipliner ağrı tedavi programı içinde epidural steroid enjeksiyonu uygulamışlardır. Power ve ark.'nın yaptığı çalışmada 10 hastada ilk 24 saat içinde başlayan ve 3 aya ka-

dar süren iyileşme olmasına rağmen daha sonraki dönemlerde cerrahi girişimi önlemediğini, 6 hastada ise ilk 24 saat içinde gözlemlenen iyileşme bulgusu olmadığı için yine cerrahi uygulandığını, yapılan enjeksiyonun siyatik semptomlarına hiçbir etkisi olmadığını, hatta kelimenin tam anlamıyla fiyasko olduğunu ve bu tedavinin etik olmadığını bildirmişlerdir. Ancak araştırmacılar çalışmaya alınan hastaların hepsinde komputeriye tomografi ve myelografi ile tespit edilmiş geniş disk protrüzyonları veya sekestrasyonların olmasının elde ettikleri sonuçlara etkisini belirtmemişlerdir. Berman ve ark. çalışmaya aldıkları tüm hastalara enjeksiyon öncesi 2 hafta süre ile konservatif tedavi programı uygulamışlar ve konservatif tedavi ile semptomlarında gerileme olmayan hastaları iki gruba ayırarak epidural metil prednizolon veya hidrokortizon enjeksiyonu uygulamışlardır. Kontrolsüz ve retrospektif düzende olan bu çalışmada hastaların %70'inde enjeksiyon sonrası ağrı şiddetinde azalma, işe geri dönme, başka bir tedaviye gereksinim gibi parametrelerde iyi ile mükemmel arasında değişen sonuçlar elde edildiğini, 1 yıl sonraki gözlemde ise aynı sonucun hastaların %60'ında devam ettiğini bildirmişlerdir.

Kontrollü çalışmalar:

Dilke ve ark. (22) randomize, kontrollü ve çift kör olarak tek taraflı siyatik ağrısı olan 100 hastayı iki gruba ayırmışlar ve tedavi grubunda yer alan hastalara 80 mg metil prednizolon epidural enjeksiyonu, kontrol grubunda yer alan hastalara ise interspinöz ligament içine 2 ml serum fizyolojik enjeksiyonu uygulamışlar ve 3 ay süre ile takip etmişlerdir. Klinik düzelme gözlenmeyen hastalara aynı maddeler ikinci kez enjekte edilmiştir. Tedavi grubunda yer alan hastalarda günlük analjezik kullanımında anlamlı azalma, işe dönme hızında artış ve ağrıda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak gözlem süresinin 3 ay olması nedeniyle bu çalışmanın uzun dönem etkileri açık değildir. Buna karşın Snoek ve ark. (23) lomber kök basısı olan 51 hastayı 2 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada tedavi grubuna epidural 80 mg metil prednizolon, kontrol grubuna ise epidural 2 ml serum fizyolojik vermişlerdir. Enjeksiyon sonrası ilk 24-48 saat içinde siyatik germe testi, alt ekstremité kas gücü değerlendirmesi, günlük analjezik kullanımı ve ağrı şiddeti açısından tedavi grubunda yer alan hastalarda kontrol grubuna oranla daha fazla düzelme olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, 6 günlük gözlem süresinde aynı bulguların tespit edilerek sonuç olarak kortikosteroide yanıtın olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonucu Benzon (17) yap-

tuğı değerlendirmede Snoek' in enjeksiyonları dilue etmeden ve sadece bir kez yapmış olmasının tedavinin muhtemel etkisini sınırlandırmış olabileceği şeklinde değerlendirmiştir.

Diğer çalışmalarda ise Beliveau (24) akut ve kronik siyatik ağrısı olan hastalara epidural metil prednizolon + prokain ve sadece prokain şeklinde iki farklı enjeksiyon uygulamış ve her iki grupta yer alan hastaların %75' inde enjeksiyon sonrası semptomlarda düzelme olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, akut siyatik ağrısı olan hastaların her iki enjeksiyon tipinden fayda gördüğü, kronik siyatik ağrısı olan hastaların ise sadece kortikosteroid enjeksiyonundan fayda gördüğünü bildirmiştir.

Yates (25) akut ve subakut siyatik ağrısı olan 20 hastaya epidural triamsinolon+lidokain, sadece serum fizyolojik, sadece lidokain, serum fizyolojik+triamsinolon olarak 4 farklı enjeksiyon uygulamış; kortikosteroid verilen hastalarda düz bacak kaldırma testi ve ağrılı alt ekstremitenin sağittal planda hareket kısıtlılığında anlamlı olarak düzelme olduğunu bildirmiştir.

Ridley ve ark. (26) tek taraflı siyatik ağrısı olan 39 hastayı randomize olarak 2 gruba ayırmışlar ve tedavi grubunda yer alan hastalara epidural 80 mg metil prednizolon, kontrol grubundaki hastalara ise interspinöz ligament içine 2 ml serum fizyolojik enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre 2' nci hafta sonunda ağrının anlamlı olarak azalmakla birlikte kortikosteroid etkisinin daha sonraki dönemlerde ortadan kalkarak 6' ncı ayın sonunda her iki grup arasında başlangıca göre belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bush ve Hillier (27) tek taraflı siyatik ağrısı olan 23 hastayı çift kör randomize olarak iki gruba ayırmışlar ve tedavi grubuna epidural triamsinolon + prokain hidroklorid enjeksiyonu, kontrol grubuna ise plasebo epidural serum fizyolojik enjeksiyonu uygulamışlardır. Enjeksiyon sonrası 4'nc haftada, tedavi grubunda yer alan hastalarda kontrol grubuna oranla ağrı şiddetinde azalma ve ağrılı alt ekstremitte mobilitesinde anlamlı olarak iyileşme olduğunu, tedavi grubundaki tüm hastaların enjeksiyon sonrası yaşam kalitelerinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. 1 yıl sonunda ise tedavi grubundaki hastalarda daha fazla olmakla birlikte her iki grupta yer alan hastalarda iyileşme olduğunu ancak anlamlı iyileşmenin tedavi grubu lehine sadece siyatik sinir germe testinde tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Epidural kortikosteroid enjeksiyonu yapılan bel ve/veya bacak ağrılı hastalarda, araştırmacılar elde ettikleri sonuçlara göre birbirinden farklı sonuçlar bildirmişlerdir. Bu sonucu çeşitli faktörler etkilemekte, özellikle akut siyatik ağrısı olan hastalarda enjeksiyon sonrası ilk 24-48 saat içinde araştırmacılar tarafından belirgin oranda başarı beklenmesi (20,23,26) lomber kortikosteroid enjeksiyonlarının terapötik etkisinin olmadığı veya kontrol grubuna oranla anlamlı fark tespit edilmediği şeklinde değerlendirilmesine neden olmuştur. Diğer taraftan uygulanan tüm konservatif tedavi yöntemlerine rağmen, aylar içinde devam eden inatçı bel ve/veya bacak ağrılı hastalarda epidural kortikosteroid enjeksiyonu ile %60-70 oranında iyi veya mükemmel sonuçların alındığının bildirilmesi (18,21,24) bu yöntemi cazip hale getirebilmektedir.

Mevcut literatürlerdeki farklı uygulamalar ile elde edilen sonuçları karşılaştırmak imkansız gibidir. Benzon (17) yapılan çalışmaların bir veya daha fazla hata içerdiğini belirterek bir çok çalışmada tedavi grubu ile karşılaştırma yapabilecek kontrol grubunun olmayışının ve epidural kortikosteroid uygulaması ile eř zamanlı olarak başka tedavilerin uygulanmasının temel hatalar olduğunu belirtmiştir. Bunun yanında çoğu çalışmada uygulanan steroid dozu, tipi, birlikte verilen lokal anestetik madde ve takipte kullanılan parametreler konusunda standart olmamasının sonuçların değerlendirilmesini güçleştirdiğini bildirmektedir.

Bowman ve ark. (28) bu görüşe ek olarak, epidural kortikosteroid enjeksiyonu yapılan hastalarda;

1. Bel ağrısı, bacak ağrısı veya her ikisinin birlikte olması, bazı araştırmacıların bel ağrısı ve siyatik ağrısı terminolojilerini birbirinin yerine kullanmış olmaları,
2. Bazı çalışmalarda bel ağrısı nedeniyle daha önce cerrahi operasyon uygulanan hastaların epidural kortikosteroid tedavi grubunda yer almış olmaları,
3. Bir çok çalışmada hastaların ağrı süresi yönünden kabaca akut, subakut ve kronik olarak tanımlanması, semptomların süresi bakımından kronik hastalar bel ağrısı- siyatik olarak tanımlanırken akut semptomları olan hastaların siyatik tanısı ile değerlendirilmesi,
4. Tedavinin sonuç değerlendirme kriterlerinin çok farklı olması ve iyileşme belirtisi olarak bazı araştırmacıların ağrı gibi subjektif semptomları, bazı araştırmacıların ise düz bacak kal-

dırma testi ve işe geri dönme gibi kabaca yapılan ölçümleri kullanmış olması,

5. Hastaların sonuç değerlendirmelerinin tedaviden sonra 3 aydan 2 yıla kadar değişen sürelerde herhangi bir zamanda yapılmış olmasının epidural kortikosteroid enjeksiyonun karşılaştırma ve etkinlik değerlendirmesinin yapılabilmesini zorlaştıran faktörler olarak değerlendirmişlerdir.

Sonuç olarak epidural steroid uygulaması sonuçlarını, uygun hasta seçimi, uygulanan steroid tipi ve dozu gibi değişkenlerin önemli oranda etkilediğini diğer taraftan tedavinin etkinliğini ortaya koymak amacıyla kullanılan ölçüm ve/veya değerlendirme kriterlerinin standart olmamasının da yorum güçlüklerine yol açtığını görmekteyiz. Bununla birlikte lomber radikülopatili olgularda yapılan tüm konservatif tedavilere cevapsızlık, ağrının hastanın günlük yaşam kalitesini önemli derecede etkilemesi gibi istenmeyen durumların varlığında epidural enjeksiyon uygulamasının tedavide gözardı edilmemesi gereken bir alternatif yaklaşım olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- Weber H. The natural history of disc herniation and the influence of intervention. *Spine* 1994; 19: 2234-2238.
- Kelsey JL, Hardy RJ. Driving of motor vehicles as a risk factor for acute herniated lumbar intervertebral disc. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 63-73.
- Wickstrom G, Hanninen K. Determination of sciatica in epidemiologic research. *Spine* 1987; 12: 692-698.
- Heliövaara M. Body weight, obesity and risk of herniated lumbar intervertebral disc. *Spine* 1987; 12: 469-472.
- Kelsey JL, Golden AL, Mundt DJ et al. Low back pain-prolapsed lumbar intervertebral disc. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 699-716.
- Olmarker K, Hasue M. Classification and pathophysiology of spinal pain syndromes, In Weinstein JN, Rydevik BL, Sonntag VKH. *Essentials of the Spine*. New York: Raven Press, 1995: 11-25.
- Olmarker K, Rydevik BL, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression: An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989; 14: 569-573.
- Bruck W, Bruck Y, Maruschak B et al. Mechanisms of macrophage recruitment in Wallerian degeneration. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 363-367.
- Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia; Intrinsic immunoreceptor cell of the brain. *Brain Res Rev* 1995; 20: 269-287.
- Lindahl O, Rexed B. Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica. *Acta Orthop Scand*. 1951; 20: 215-225.
- Saal JS, Sibley R, Dobrow R et al. Cellular response to lumbar disc herniation: An immunohistologic study. *Orthop Trans* 1991; 15: 316.
- Krane SM. Some molecular mechanisms of glucocorticoid action. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (Suppl 2): 3-5.
- Behrens TW, Goodwin JS. Glucocorticoids. In: McCarty JD. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia, London: Lea (Febiger, 1989: 604-621.
- Grabstein K, Dower S, Gills S et al. Expression of interleukin-2, interferon-gamma and IL-2 receptor by human peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 1986; 136(12): 4503-4508.
- Werb Z. Biochemical actions of glucocorticoids on macrophages in culture-specific inhibition of elastase, collagenase and plasminogen activator secretion and effects on other metabolic functions. *J Exp Med* 1978; 147(6): 1695-1712.
- Benzon HT. Epidural steroid injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy. *Pain* 1986; 24: 277-295.
- Swerdlow M, Sayle-Creer WS. A study of extradural medication in the relief of the lumbosacral syndrome. *Anesthesia* 1970; 25: 341-345.
- Bush K, Cowan N, Katz DE et al. The natural history of sciatica associated with disc pathology: A prospective study with clinical and independent radiologic follow-up. *Spine* 1992; 17: 1205-1212.
- Power RA, Taylor GJ, Fyfe IS. Lumbar epidural injection of steroid in acute prolapsed intervertebral discs. A prospective study. *Spine* 1992; 17: 453-455.
- Berman AT, Garbarino JL, Fisher SM et al. The effects of epidural injection of local anesthetics and corticosteroids on patients with lumbosacral pain. *Clin Orthop* 1984; 188: 144-151.
- Dilke TF, Burry HC, Grahame R. Extradural corticosteroid injection in management of lumbar nerve root compression. *Br Med J* 1973; 2: 635-637.
- Snoek W, Weber H, Jorgensen B. Double blind evaluation of extradural methylprednisolone for herniated lumbar discs. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 635-641.
- Beliveau P. A comparison between epidural anesthesia with and without corticosteroid in the treatment of sciatica. *Rheumatol Phys. Med* 1971; 11: 40-43.

25. Yates W. A comparison of the types of epidural injections commonly used in the treatment of low back pain and sciatica. *Rheumatol Rehabil* 1978; 17: 181-186.
 26. Ridley MG, Kingsley GH, Gibson T et al. Outpatient lumbar epidural corticosteroid injection in the management of sciatica. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 295-299.
 27. Bush K, Hillier S. A controlled study of caudal epidural injections of triamcinolone plus procaine for the management of intractable sciatica. *Spine* 1992; 17: 453-455.
 28. Bowman SJ, Wedderburn L, Whaley A et al. Outcome assesment after epidural corticosteroid injection for low back pain and sciatica. *Spine* 1993; 18: 1345-1350.
-
-