

만성 세균성 전립선염 흰쥐 모델에서 셀레늄 함유 온천수 음용의 항염 및 항균효과

가톨릭대학교 의과대학 ¹비뇨기과학교실, ²내과학교실

윤병일¹ · 배웅진¹ · 하유신¹ · 홍성후¹ · 이지열¹ · 윤건호² · 황태곤¹ · 조용현¹ · 김세웅¹

The Anti-inflammatory and Antimicrobial Effects of Selenium-rich Hot Spring Water on a Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model

Byung Il Yoon¹, Woong Jin Bae¹, U-Syn Ha¹, Sung-Hoo Hong¹, Ji Youl Lee¹,
Kun Ho Yoon², Tae-Kon Hwang¹, Yong-Hyun Cho¹, Sae Woong Kim¹

Departments of ¹Urology, ²Internal Medicine, Division of Endocrinology,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

Purpose: The conventional primary therapy for chronic bacterial prostatitis (CBP) is the use of antibiotics. However, the therapy has a low cure rate and long-term use of antibiotics can lead to adverse effects including bacterial resistance. For these reasons, a new therapy for CBP is strongly needed.

Materials and Methods: To evaluate the anti-inflammatory and antimicrobial effects of selenium-rich hot spring water on CBP, rats were divided into four groups and treatment was administered for four weeks as follows: (1) control (n=8), (2) ciprofloxacin (n=8), (3) selenium-rich hot spring water (n=8), and (4) selenium-rich hot spring water with ciprofloxacin (n=8). Drip infusion of bacterial suspension (*E. coli* Z17 O2:K1;H⁻) into Spargue-Dowley rats was then conducted to induce CBP. Four weeks later, the results of prostate tissue and urine culture and histological analysis on the prostate were analyzed in each group.

Results: The use of ciprofloxacin, and selenium-rich hot spring water with ciprofloxacin showed statistically significant decreases in bacterial growth and improvements in prostatic inflammation compared with the control group ($p < 0.05$). The selenium-rich hot spring water with ciprofloxacin group showed a statistically significantly lower rate of bacterial growth and and greater improvements in prostatic inflammation than the ciprofloxacin group ($p < 0.05$).

Conclusions: These results suggest that spring water may be an effective material in the treatment of CBP. Notably, the combination treatment of selenium-rich hot spring water and ciprofloxacin has synergistic effects. Therefore, we can suggest that the combination of selenium-rich hot spring water and ciprofloxacin may be effective in the treatment of CBP, and with a higher success rate than ciprofloxacin alone.

Key Words: Prostatitis, Selenium, Anti-bacterial agents

접수일자: 2012년 2월 2일, 수정일자: (1차) 2012년 3월 9일, (2차) 2012년 3월 27일, 게재일자: 2012년 3월 29일
교신저자: 김세웅, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 비뇨기과, 서울시 서초구 반포대로 222 ☎ 137-701

Tel: 02-2258-6226, Fax: 02-599-7839, E-mail: ksw1227@catholic.ac.kr

*본 연구는 “지식경제부”, “한국산업기술진흥원”, “강원광역경제권 선도산업지원단”의 “광역경제권 선도산업 육성사업”으로 수행된 연구 결과임.

서론

만성 세균성 전립선염은 남성에서 재발성 요로 감염의 가장 흔한 원인 중 하나로 알려져 있으며, 이로 인해 고통받는 환자로 인한 사회, 경제적 비용은 매년 늘어가고 있는 추세이다. 만성 세균성 전립선염은 전립선의 지속적인 병원성 세균을 특징으로 하며 항생제를 이용한 치료법이 최선의 치료법이다. 하지만 그 원인과 병리기전이 매우 다양하여 비뇨기와 의사들과 환자들에게 그 진단과 치료에 어려움을 주고 있다. Quinolone 계통의 약물은 전립선 조직 내로의 침투력이 매우 우수한 약제로 각광을 받았으나, 장기적인 관점에서 볼 때, 치료 효과의 우수성은 아직 입증되지 않은 것으로 알려져 있다.¹ 최근 이러한 항생제의 치료 한계를 극복하기 위해 항생제 약물 요법에 더불어 병합요법이나, 식이 요법 혹은 대증 요법 등의 자연의학에 관심을 갖게 되었다.

인체에서 셀레늄 (selenium)은 필수 미량원소로서 단백질 내의 selenomethionine 또는 selenocysteine으로 존재하며, 세포들이 산화성 손상을 입게 되는 것을 방지하는 glutathione peroxidase 활성화에 필수요소로 작용한다.² 또한 셀레늄은 세포의 항산화방어기제의 중요한 역할을 하며, 후천성면역결핍증 등 염증 질환을 가진 환자에게 효과가 있다고 알려져 있다.

Maehira 등³은 CRP 수치가 높은 급성 혹은 만성 염증 상태에 있는 경우 혈청 셀레늄치가 감소되어 있다고 보고하였다. Severe inflammatory response syndrome (SIRS)은 활성화된 대식세포와 oxidative 손상이나 조직 손상에 의한 reactive oxygen species (ROS)가 급격히 많아져서 생기는 현상으로, 이러한 환자들에서 셀레늄 수치가 낮게 관찰되었다고 보고되었다.⁴

이에 저자들은 만성 세균성 전립선염 동물 모델을

이용하여 만성 세균성 전립선염에서 셀레늄이 주요 미네랄 성분인 온천수의 항염, 항균 작용을 알아보 고자 하였다. 또한 온천수를 항생제와 같이 복용시 상승효과를 평가하여 만성 세균성 전립선염 치료의 보조 수단으로의 가능성을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 동물

실험동물은 체중 250~350 g의 총 32마리 성체 Sprague Dawley (SD) rat ((주)오리엔트 바이오, 성남, 한국)를 이용하였으며, 1주일간의 순응기간을 주었다. 사육실의 온도와 습도는 각각 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, 40~60%로 유지시켰으며, 먹이와 물은 자유로이 섭취토록 하였다.

2. 온천수

저자들이 사용한 온천수는 셀레늄의 양이 480 ug/L로 기존의 온천수보다 더 다량으로 함유되었으며, 그 외에 바나듐 110 ug/L, 칼슘 1,520 mg/L, 마그네슘 990 mg/L 등의 미네랄이 함유되어 있었으며, 이는 한국과학기술연구원 (KIST)과 한국기초과학지원연구원 (KBSI)에 성분분석을 의뢰하여 확인하였다 (Table 1).

3. 실험군 및 처리

전체 32마리의 SD rats를 4개군에 무작위 배정하였다.

1) 대조군 (n=8)

인산염 완충식염수 1 ml (PBS, pH 7.2)를 8F red Rob-Nel 카테터를 통해 하루 두 번씩 4주간 투여하였다.

2) Ciprofloxacin군 (n=8)

체중 1 kg당 ciprofloxacin (Cycin[®]; 일동제약, 서울, 한국) 2.5 mg를 증류수 1 ml에 희석하여 8F red

Table 1. Mineral components of hot-spring water

| Component | mg/L | Component | ug/L | Component | mg/L |
|----------------|------|----------------|------|--|-------|
| Potassium (K) | 201 | Selenium (Se) | 480 | Lithium (Li) | 0.089 |
| Sodium (Na) | 9070 | Vanadium (V) | 110 | Chloride ion (Cl ⁻) | 19394 |
| Calcium (Ca) | 1520 | Germanium (Ge) | 1.4 | Fluorine (F) | 2.6 |
| Magnesium (Mg) | 990 | Manganese (Mn) | 11 | Bromine (Br) | 55.4 |
| Iron (Fe) | 2.3 | Cobalt (Co) | 2.8 | Sulfic acid (So ₄ ²⁻) | 4402 |
| Zinc (Zn) | 8.46 | Titanium (Ti) | 620 | Boron (B) | 1.08 |

Rob-Nel 카테터를 통해 하루 한 번씩 4주간 투여하였다.

3) Selenium-rich hot spring water군 (n=8)

온천수를 24 μg (50 ml)/day (72 $\mu\text{g/kg}$) 용량으로 8F red Rob-Nel 카테터를 통해 하루에 한 번씩 4주간 투여하였다.

4) Selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin군 (n=8)

체중 1 kg당 ciprofloxacin 2.5 mg과 24 μg (50 ml)/day (72 $\mu\text{g/kg}$) 용량의 온천수를 8F red Rob-Nel 카테터를 통해 하루에 한 번씩 4주간 투여하였다.

4. 실험 모델

흰쥐를 이용한 만성 세균성 전립선염 모델은 10^8 CFU/ml의 *E. coli*를 요도에 주입하는 방법을 사용하였다.⁵⁻⁸ *E. coli* Z17 (O2:K1;H⁻) 균주를 사용하였으며 실험 동물에 주입하기 전에, 영하 70°C의 액화질소에 보관한 다음, 70°C의 배양기 내에서 배양액인 tryptic soy broth (TSB)에서 하루 밤 동안 37°C 온도 하에서 배양하였다. 주입 직전에 TSB에서 정량 채 배양하여 세균수가 10^8 CFU/ml이 되게 하였다.⁹

실험동물 (n=32)을 Ether를 이용하여 마취한 다음 요도 주위를 70% alcohol로 멸균처리하고, 멸균 처리된 polyethylene tube를 실험동물의 요도에 삽입하였다. 인슐린 주사기를 사용하여 실험동물 각각의 전립선 요도에 *E. coli* Z17 (O2:K1;H⁻) 0.2 ml (1×10^8 CFU/ml) 현탁액을 주입 후 쥐의 움직임에 의한 소변의 누출이 없도록 하여 세균이 전립선 내로 침투할 충분한 시간을 유지하도록 마취를 1시간 동안 유지하였다.

5. 조직 검체 및 표본 채취

만성세균성전립선염모델의 확인 검증을 위해서 *E. coli* 현탁액을 주입한 후 4주째에, ketamine (50 mg/kg)과 xylazine (12 mg/kg)을 이용하여 모든 실험 동물을 전신 마취시킨 후, 하복부를 절개하여 전립선을 적출하였다. Ventral 전립선 (VP)을 선택하여 채취하였다. 소변은 방광천자술로 채취하여 McConkey agar 한천 배양검사를 시행하였다. 현미경학적으로 만성 세균성 전립선염은 염증세포의 침윤 및 간질 섬유화, 세엽변화를 특징으로 하므로, 각 표본에서 조직학적으로 만성 세균성 전립선염을 만족하며 배양 검사에서 세균 균주수가 조직의 gram당 20 CFU 이상인 것을 만성 세균성 전립선염 모델로 선택하였다.

6. 미생물학적 검사

세균 배양에 있어서, 각 실험 동물에서 채취한 전립선 조직의 무게를 재고, 정육면체 모양으로 자른 다음, PBS 10 ml에서 15분간 초음파로 처리하였다. 초음파로 처리한 조직을 부어 심기 평판 기법 (pour plate technique)을 이용하여 정량적으로 배양하였고, PBS에서 10배로 희석하였다. 10배로 계단 희석된 균질 현탁액 100 μl 와 뇨 100 μl 를 MacConkey 한천 배양 평판에 바른 후 37°C에서 24시간 동안 배양했다. 집락의 수를 센 다음, 전립선 조직 1그램 당 및 뇨 1 마이크로리터당 CFU로 나타내었다.

7. 조직학적 검사

이전 연구들에서 사용한 방법과 동일한 방법을 이용하여 조직학적 분석을 실시하였으며, 만성세균성전립선염 백서 모델로 조직학적 평가를 실시하였다.^{5,7,8} 각 군에서 무작위로 선택한 복부 전립선 표본들을 10% 완충 포르말린에 고정시키고, 파라핀에 포맷시킨 다음, 5 μm 두께로 절단하였다. 그 다음, 헤마톡실린과 에오신 염색액으로 염색하고 광학 현미경으로 관찰하였다. 실험군을 모르는 병리학자 2명에 의해 만성 염증세포의 침윤, 선 소포 변화, 간질 섬유화의 세 가지 기준에 따라 만성 세균성 전립선염의 정도를 기술하였다. 각 항목정도에 따라 만성 세균성 전립선염의 증거가 없으면 0점, 10% 미만에서 1점, 10~25%에서 2점, 25~50%에서 3점, 50~75%에서 4점, 75~100%에서 5점을 기록하여 전립선염의 정도를 기술하였다.

8. 통계 분석

모든 실험 데이터를 평균 \pm 표준편차로 나타내었으며, 감염률과 세균 수는 Pearson's chi-square test와 ANOVA를 이용하여 분석하였다. 결과의 확인을 위해 Turkey 사후검정을 시행하였고 p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 전립선 조직과 요 세균 배양의 미생물학적 자료

전립선 조직 배양 검사상 각 군별 통계분석 결과 대조군에 비해 selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 투여군에서 통계학적으로 유의하게 세균수의 감소를 보였다 ($p <$

Table 2. Microbiological data of prostate tissue and urine culture in rats

| Group (no. of rats) | Mean (\pm SD) log ₁₀ | Mean (\pm SD) log ₁₀ |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | CFU/g of prostate tissue | CFU/g of urine |
| Control | 6.228 \pm 0.366 | 3.394 \pm 0.283 |
| Ciprofloxacin | 3.391 \pm 0.275* | 1.700 \pm 0.269* |
| Se-rich hot spring water | 5.047 \pm 0.518 | 2.719 \pm 0.235 |
| Se-rich hot spring water + ciprofloxacin | 1.962 \pm 0.344 [†] | 1.069 \pm 0.262 [†] |

SD: standard deviation, CFU: colony-forming units.

*p<0.05, compared with the control group, [†]p<0.05, compared with the ciprofloxacin group.

0.05). 하지만 대조군에 비해 selenium-rich hot spring water 투여군은 세균수의 감소를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

Selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 단독 투여군과 비교하였을 때 selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군에서 통계학적으로 유의하게 균수의 감소를 보였다 (p<0.05).

요배양 검사상 각 군별 통계분석 결과 대조군에 비해 selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 투여군에서 통계학적으로 유의하게 세균수의 감소를 보였다 (p<0.05). 하지만 대조군에 비해 selenium-rich hot spring water 투여군은 세균수의 감소를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

Selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 단독 투여군과 비교하였을 때 selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군에서 통계학적으로 유의하게 균수의 감소를 보였다 (p<0.05).

결과적으로 전립선 조직과 요 세균 배양의 세균 수가 selenium-rich hot spring water와 ciprofloxacin 병용 투여군에서 다른 군에 비해 유의하게 감소됨을 알 수 있었다 (Table 2).

2. 전립선 조직의 조직학적 자료

E. coli 현탁액을 주입하고 4주가 지난 다음, 만성 염증성 세포 침투, 세엽 변화, 간질 섬유화에 대해 평가하였다 (Fig. 1, 2). 대조군, ciprofloxacin군, selenium-rich hot spring water군, selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin군에서, 만성 염증성 세포 침투의 중증도 점수는 각각 4.5 \pm 0.5, 2.0 \pm 0.5, 3.7 \pm 0.4, 그리고 1.5 \pm 0.5이었다.

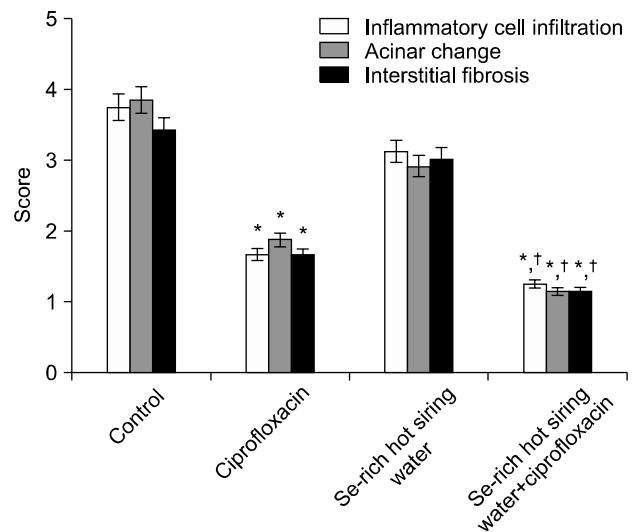


Fig. 1. Severity scores of chronic inflammatory cell infiltrations, acinar changes and interstitial fibrosis in each group. The values, expressed as means \pm SD, are compared with that of the control group. *p<0.05, compared with the control group, [†]p<0.05, compared with the ciprofloxacin group, SD: standard deviation.

대조군과 ciprofloxacin군, selenium-rich hot spring water군, selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin군에서, 세엽변화의 중증도 점수는 각각 4.6 \pm 0.4, 2.2 \pm 0.4, 3.5 \pm 0.5, 그리고 1.3 \pm 0.4이었고, 간질 섬유화의 점수는 각각 4.1 \pm 0.3, 2.0 \pm 0.5, 3.6 \pm 0.4, 그리고 1.3 \pm 0.4이었다 (Fig. 1).

만성 염증성 세포 침투, 세엽 변화, 간질 섬유화 모두 대조군에 비해 ciprofloxacin 단독 투여군과 selenium-rich hot spring water/ciprofloxacin 병용 투여군에서 유의하게 감소하였으나 (p<0.05), selenium-rich hot spring water 단독 투여군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 1, 2A~D).

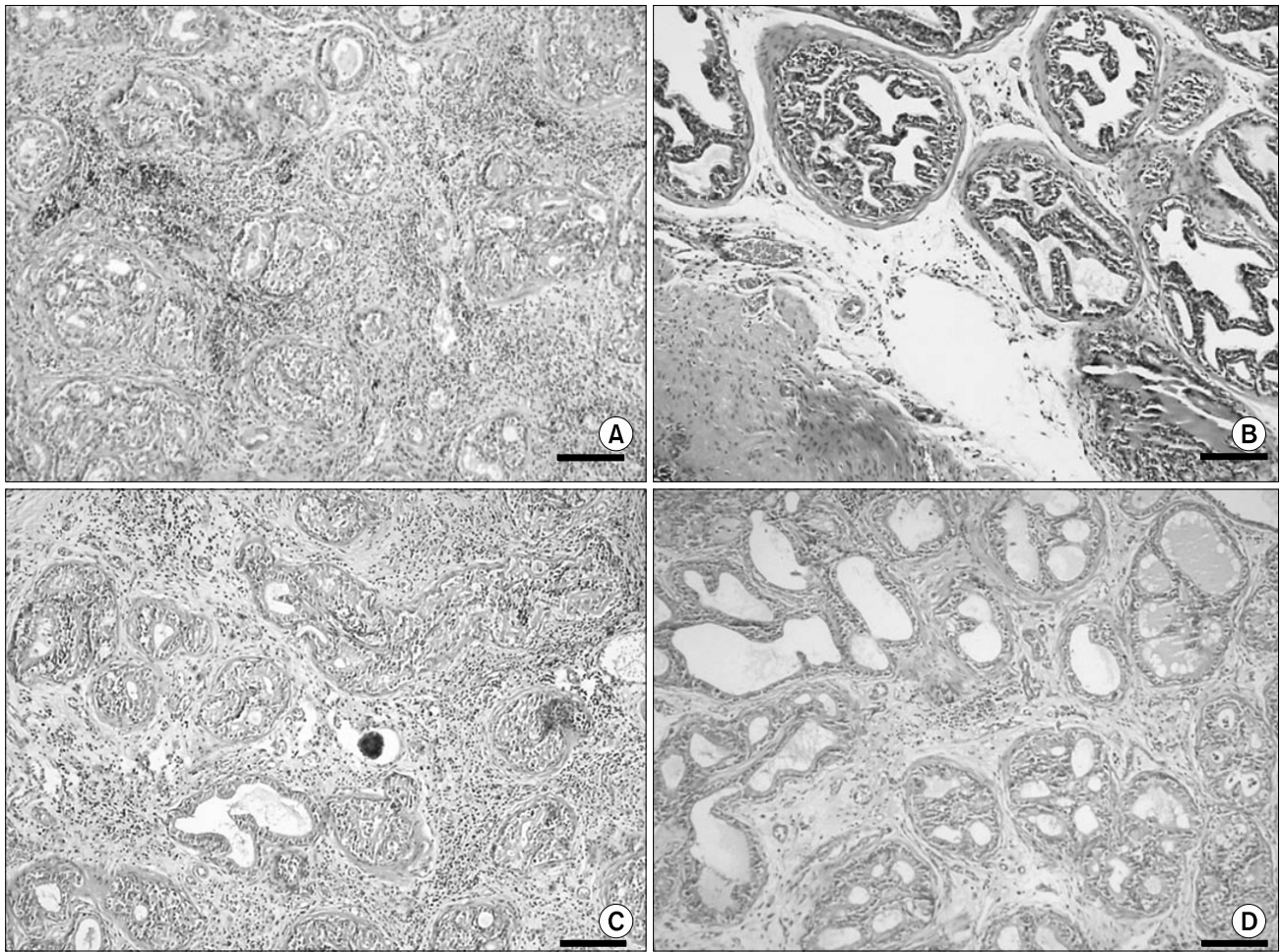


Fig. 2. Prostate section of a chronic bacterial prostatitis rat, obtained 2 weeks after each treatment (H&E, Bar=100 μ m). (A) The acinar structures are severely atrophied and obliterated. Marked chronic inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis are seen (Control group). (B) The acinar structures are mildly shrunken, with mild lymphocytic infiltration and fibrosis in the interstitial space (Ciprofloxacin group). (C) The acinar structures are moderately atrophied and obliterated. Moderate chronic inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis are seen (Se-rich hot spring water group). (D) The acinar structures have a nearly normal appearance, with mild lymphocytic infiltration and focal fibrosis in the interstitial space (Se-rich hot spring water/Ciprofloxacin group).

고 찰

만성 세균성 전립선염은 임상에서 흔히 접하는 질환으로서 지속적으로 연구되고 있는 질환 중 하나이다. 임상 양상이 비특이적이며 병인에 대해서도 아직까지 뚜렷이 밝혀진 바는 없어 이에 대한 여러 가지 병인론이 제기되고 있다. 만성 세균성 전립선염은 확진이 어렵고 치료 후에도 재발하는 경우가 흔하다. 그래서 Stamey는 전립선염을 “임상적인 무지의 쓰레기통 (a wastebasket of clinical ignorance)”이라 표현하여, 전립선염의 정확한 원인과

치료를 알지 못한다는 것을 강조하였고, 또한 Nickel은 “전립선에 발생하는 질환 중에서 검은 양 (black sheep of the prostate family of disease)”이라고 표현하여, 만성 전립선염 환자의 특성과 비뇨기과 의사의 정신적인 고통을 강조하였다.¹⁰⁻¹²

만성세균성전립선염은 그 발생률이 감소하기는 했으나, 아직도 임상에서는 흔히 볼 수 있으며, 임상적 문제를 야기하는 많은 요소를 내포하고 있다. 특히, 만성세균성전립선염의 병원성 세균은 전립선에 존재하고, 요도염을 포함한 하부요로감염을 유발할 수 있기 때문에, 많은 임상자들은 세균성 전립선염을 치료하는 것이 쉽지 않으며 또한 치료 효과

도 임상적으로도 한계가 있다. 그 이유는 혈액과 전립선 사이에 장벽이 있기 때문인데, 이런 장벽이 항생제가 전립선에 들어가는데 커다란 제한요소로 작용하고 있는 것으로 알려져 있다.¹³ 따라서, 전신적인 항균제 치료를 하려면 장기간 고용량을 사용해야 하고 세심한 관찰을 해야만 세균을 확실히 박멸할 수 있다. 결과적으로 혈액과 전립선 사이의 장벽 때문에 만성세균성전립선염의 치료율은 예상보다 낮은 편이며 계속 재발하게 된다. 이런 문제를 해결하기 위해서, 저용량의 항생제를 지속적으로 사용하거나 증상이 관찰될 때 마다 항생제를 투여하게 된다. 하지만, 항생제를 장기간 사용하게 되면 부작용이나 세균의 내성이 생기는 경우가 자주 있으며, 이러한 경우 치료가 더 어려워지게 된다.

이런 문제를 극복하기 위해, 만성세균성전립선염 백서 모델을 이용한 많은 연구가 최근에 실시되었으며, 항생제의 효과를 향상시키기 위한 방법에 관한 연구도 보고되고 있다.⁵⁻⁸

인체에서 셀레늄은 필수 미량원소로서 단백질 내의 selenomethionine 또는 selenocysteine으로 존재하며, 세포들이 산화성 손상을 입게 되는 것을 방지하는 glutathione peroxidase 활성화에 필수요소로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 세포의 고사 (apoptosis)를 유도하여 과증식을 억제할 수도 있고 자유라디칼 (free radical)에 의해 손상된 세포의 복구를 촉진시켜 암발생 억제 효과도 보고되고 있다.² 이는 지속적 염증이나 자극의 과정의 해소가 암 발생의 초기과정을 억제하는 것으로 해석할 수 있으며, 셀레늄이 염증에 의해 손상된 조직의 복구에 관여할 수 있어 전립선염의 치유과정에도 효과가 있을 가능성을 추정해 볼 수 있다. 실제 Pei 등¹⁴은 셀레늄의 투여가 transforming growth factor β (TGF β), vascular endothelial growth factor (VEGF) interleukin-6 (IL-6)의 분비를 억제하여 전립선의 염증반응을 억제할 수 있다고 보고하였다.

항염작용으로의 셀레늄의 역할은 대식세포에 의한 면역작용과 연관이 있으며, Zamamiri-Davis 등¹⁵은 셀레늄이 MAP kinase pathways를 억제하여 tumor necrosis factor- α (TNF- α), 그리고 cyclooxygenase-2 (COX-2)의 발현을 촉진함으로써 bacterial endotoxin lipopolysaccharide (LPS)를 의미있게 감소시켰다고 보고하였다.

저자들의 실험 결과 Selenium-rich hot spring water와 ciprofloxacin으로 병용 투여한 군에서 세균수의

의미있는 감소 및 염증변화의 개선을 볼 수 있었으며 특히 ciprofloxacin 단독 투여한 군과 비교하여도 세균수의 의미있는 감소 및 염증 변화의 의미있는 개선을 볼 수 있었다. 즉, 만성 세균성 전립선염 모델을 이용한 저자들의 실험에서 Selenium-rich hot spring water와 ciprofloxacin의 병용투여는 ciprofloxacin 단독투여에 비해 뚜렷한 상승 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

셀레늄이 전립선 조직에 미치는 영향을 감안할 때, 다음과 같이 생각해 볼 수 있다.

첫째, chronic bacterial prostatitis의 주요 병리생리는 감염된 뇨의 세균이 역행하여 위로 올라가는데 있다. 이런 현상은 감염된 뇨의 전립선관내 역류 현상에 의해 일어난다.¹⁶

둘째, 전립선내 관의 역류 및 전립선내 압력이 감소하면 전립선이 세균에 감염될 기회가 줄어든다.

이렇듯 전립선내 관 역류현상 감소나 전립선내 압력의 감소를 조직학적으로 관찰하지 못한 것이 저자들 연구의 한계로 생각된다. 또한 이 연구에서는 동일한 기간 동안에 항생제를 투여하여 치료 효과를 비교하였으나 항생제가 적절한 비교 대상이었는지에 대해서는 주의하여 생각해 보아야 한다. 기존의 실험들 때문에, 일부 약제의 만성전립선염 치료 효과를 입증할 확립된 기준이 없다. 하지만 향후 연구에서 항염증과 항산화 효과를 나타내는 지표로, 혈중 cytokine인 IL-2, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 등을 측정하여 비교하거나, 조직 내의 유도성 산화질소 (induced nitric oxide synthesis [i-NOS]) 활성화도, catalase 활성화도 및 malondialdehyde 수치를 비교하는 것이 만성전립선염의 약제효과 평가에 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 본 선행연구결과를 바탕으로 셀레늄이 만성전립선염의 조직학적 호전에 변화를 가져오는 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

흰쥐를 이용한 만성 세균성 전립선염 모델에서 Selenium-rich hot spring water와 ciprofloxacin의 병용 투여군에서 ciprofloxacin 단독 투여군보다 항염효과가 우수함을 확인할 수 있었다. 임상에서 만성 세균성 전립선염 치료에 Selenium-rich hot spring water가 항생제와 같이 사용할 수 있는 보조적인 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Nickel JC. Antibiotics for bacterial prostatitis. *J Urol* 2000;163:1407
- 2) Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-90
- 3) Maehira F, Luyo GA, Miyagi I, Oshiro M, Yamane N, Kuba M, et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chim Acta* 2002;316:137-46
- 4) Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:1649-53
- 5) Sohn DW, Han CH, Jung YS, Kim SI, Kim SW, Cho YH. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:215-9
- 6) Han CH, Yang CH, Sohn DW, Kim SW, Kang SH, Cho YH. Synergistic effect between lycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1: S102-7
- 7) Seo SI, Lee SJ, Kim JC, Choi YJ, SW SW, Hwang TK, et al. Effects of androgen deprivation on chronic bacterial prostatitis in a rat model. *Int J Urol* 2003; 10:485-91
- 8) Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee SJ, Kim SW, Shin OR, et al. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol* 2005;12:383-9
- 9) Jantos C, Altmannsberger M, Weidner W, Schiefer HG. Acute and chronic bacterial prostatitis due to *E. coli*. Description of an animal model. *Urol Res* 1990; 18:207-11
- 10) Moon TD. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. *Urology* 1997;50:543-7
- 11) Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, Okada Y, Kurazono H, Takeda Y, et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1997; 4:289-94
- 12) Neal DE Jr, Moon TD. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology* 1994;43:460-5
- 13) McGuire EJ, Lytton B. Bacterial prostatitis: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Urology* 1976;7:499-500
- 14) Pei Z, Li H, Guo Y, Jin Y, Lin D. Sodium selenite inhibits the expression of VEGF, TGFbeta(1) and IL-6 induced by LPS in human PC3 cells via TLR4-NF-(K)B signaling blockage. *Int Immunopharmacol* 2010;10:50-6
- 15) Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, Prabhu KS, Reddy PV, Sordillo LM, et al. Nuclear factor-kappaB mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency. *Free Radic Biol Med* 2002;32:890-7
- 16) Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology* 2005;66:2-8