

만성 세균성 전립선염 모델 흰쥐에서 Lycopene의 항염효과

Anti-inflammatory Effect of Lycopene on Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model

Cho Hwan Yang, Dong Wan Sohn, Yong-Hyun Cho

From the Department of Urology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Chronic bacterial prostatitis (CBP) is the most common urological disease in adult males, with antibiotic therapy being the gold standard for its treatment. However, long-term therapy results in many side effects as well as bacterial resistance. For these reasons, there is a need for a new treatment modality to replace traditional antibiotic therapy. Lycopene, an extract of tomatoes, has antioxidant effects against various bacteria and synergistic effects with antibiotics. We evaluate the synergistic effects of lycopene on the treatment of CBP in an animal model.

Materials and Methods: Forty five rats demonstrating CBP were randomly divided into 4 groups; the control, lycopene, ciprofloxacin and lycopene with ciprofloxacin groups. All drug treatments were conducted over a period of 2 weeks. After treatment, the results were analyzed, with the microbiological cultures and histological findings of the prostate and urine samples compared with the control group and between each group.

Results: The uses of ciprofloxacin, and lycopene with ciprofloxacin showed statistically significant decreases in bacterial growth and improvements in prostatic inflammation compared with the control group ($p < 0.05$). The lycopene with ciprofloxacin group showed a statistically significant decrease in bacterial growth and improvements in prostatic inflammation compared with the ciprofloxacin group ($p < 0.05$).

Conclusions: These results suggest that lycopene may be an effective material in the treatment of CBP. Especially, the combination treatment of lycopene and ciprofloxacin has synergistic effects. Therefore, it is suggest that the combination of lycopene and ciprofloxacin may be effective in the treatment of CBP, and with a higher success rate. (Korean J Urol 2006;47:1348-1353)

Key Words: Lycopene, Prostatitis, Antibiotics

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 12 호 2006

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

양조환 · 손동완 · 조용현

접수일자 : 2006년 6월 5일
채택일자 : 2006년 7월 28일

교신저자: 조용현
가톨릭대학교 의과대학
성모병원 비뇨기과
서울시 영등포구 여의도동 62
☎ 150-713
TEL: 02-3779-1227
FAX: 02-761-1626
E-mail: cyh0831@catholic.
ac.kr

서론

만성 세균성 전립선염은 남성에서 재발성 요로감염의 가장 흔한 원인으로 반복적인 요로감염과 전립선염에 지속적인 병원성 세균을 특징으로 하는 질환이다.¹ 하지만 원인과 병인이 다양하여 진단, 치료에 대하여 아직 확실히 알려진 것이 없어 많은 비뇨기과 의사들과 환자들에게 어려움을 주고 있다.² 1980년대 중반에 등장한 quinolone 계통의 약물은 전립선 조직 내로의 침투력이 매우 우수한 약제이다. 그

러나 quinolone계 항생제 치료효과는 이전의 치료방법에 비교하여 우수하지만 장기적인 치료효과는 낮다.³ 그 이유로 Nickel 등³은 감염에 의한 전립선 조직 내의 결석이나 환경의 변화로 인해 세균 균주들이 항생제로부터 보호되기 때문이라고 보고하였다. 이러한 이유로 항생제는 장기간 사용하는 것이 치료효과가 더 좋으며 요도염이 자주 재발하거나 항생제를 중단하면 증상이 심해지는 환자는 저용량의 항생제를 지속적으로 투여해야 하며 치료의 목표가 완치보다는 소염제나 대증요법 등으로 증상의 개선으로 생활하는데 지장이 없도록 삶의 질 개선에 중점을 두게 된다. 최근

이러한 항생제의 치료 한계를 극복하기 위해 자연의학에 관심을 갖게 되었다. 최근 토마토에서 추출한 성분인 lycopene이 항염효과가 있다고 보고되고 있으며 또한 전립선암, 유방암, 심혈관계 질환에 효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다.^{4,6} Lycopene의 항산화 작용이 전립선-정낭-부고환 염증을 가진 사람에서 불임의 가능성을 줄여 준다고 보고하고 있으며 또한 lycopene의 항산화 작용이 전립선염에 효과를 보인다고 보고하고 있다.^{7,8}

저자들은 만성 세균성 전립선염 동물 모델을 이용하여 만성 세균성 전립선염에서 lycopene의 항염작용 및 항생제와 lycopene의 상승효과를 평가하여 만성 세균성 전립선염 치료의 보조 수단으로 lycopene의 가능성을 알아보하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 만성 세균성 전립선염 모델

실험동물은 생후 6주된 체중 250-350g의 Wistar 수컷 흰쥐를 일주일간의 적응기간을 거친 뒤 사용하였다. 10^8 CFU/ml의 *Escherichia coli*를 요도에 주입하는 방법으로 만성 세균성 전립선염을 유발하였다.⁹⁻¹² 전립선염의 병원균으로 알려진 *E. coli* Z17 (02 : K1 : H)을 사용하였고 이 병원균은 -70°C의 배양기 내에서 배양액인 tryptic soy broth (TSB)와 함께 하룻밤 동안 배양한 후 주입 직전에 세균수가 1×10^8 CFU/ml이 되도록 TSB에서 재배양하여 사용하였다.¹³ 실험동물 (n=74)을 ether로 마취 후 요도 주위를 70% alcohol로 소독 후 멸균된 polyethylene tube를 요도에 삽입하고 인슐린 주사기를 이용하여 전립선 요도에 *Escherichia coli* Z17 (02 : K1 : H) 현탁액 (1×10^8 CFU/ml) 0.2ml를 주입한 후 마취를 1시간 동안 유지하여 쥐의 움직임에 의한 소변의 배출이 없도록 하여 세균이 전립선 내로 침투할 충분한 시간을 유지하도록 하였다. 모델의 확인 검증을 위해 *E. coli* 주입 후 4주째 전립선 조직 검사와 소변을 채취하여 McConkey 배양검사를 시행하였다. 또한 전립선 조직의 조직학적 검사를 시행하였다. 현미경학적으로 만성 세균성 전립선염은 염증세포의 침윤 및 간질 섬유화, 선세포의 폐쇄를 특징으로 한다. 각 표본에서 조직학적으로 만성 세균성 전립선염을 만족하며 세균 균주수가 조직 gm당 20 CFU 이상인 것을 만성 세균성 전립선염 모델로 선택하였다.

2. 실험군

45마리의 만성 세균성 전립선염 모델을 무작위로 4개 군으로 나누었다.

1) Group I: 대조군 (n=10): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 1cc의 PBS (phosphate buffered saline, pH 7.2)를 투여하였다.

2) Group II: Lycopene 투여군 (n=11): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 lycopene (lycopen[®], sigma aldrich Korea, 경기, 한국) 9mg/kg 농축액을 1ml의 증류수에 희석 후 투여하였다.

3) Group III: Ciprofloxacin 투여군 (n=11): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ciprofloxacin (Cycin[®], 일동제약, 서울, 한국) 2.5mg/kg을 증류수 1cc에 희석 후 투여하였다.

4) Group IV: Lycopene과 Ciprofloxacin 병용 투여군 (n=13): *E. coli* 현탁액 주입 후 4주째부터 2주일간 1일 2회씩 경구 위관을 이용하여 ciprofloxacin 2.5mg/kg을 증류수 1ml에 희석하여 주고 lycopene 9mg/kg 농축액을 1ml의 증류수에 희석 후 투여하였다.

3. 조직과 표본의 검체 채취

2주간의 치료를 마친 실험동물들은 ketamine (50mg/kg)과 xylazine (12mg/kg)을 이용하여 마취 후 전립선을 절제하였고, 소변 추출은 방광 천자를 통해 검체를 채취하였다.

4. 미생물학 검사

약물투여 후 2주째 (*E. coli* 현탁액 주입 후 6주째) 모든 실험동물에서 적절한 전립선 조직의 일부를 10ml PBS에서 15분간 초음파 처리하여 *E. coli* 배양검사를 시행하였다. 방광에서 직접 채취한 소변도 *E. coli* 배양검사를 시행하였다. 각 표본에서 세균 균주 수 (CFU) 평가는 전립선의 g당 CFU의 평균 $\log \pm$ 표준편차로 표시하였다.¹³

5. 병리 조직학 검사

각 군에서 얻은 전립선을 10% 중성 포르말린에서 고정 후 포매하여 얻은 절편을 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 실험군을 모르는 병리학자 2명에 의해 만성 염증세포의 침윤, 선 소포 변화, 간질 섬유화의 세 가지 기준으로 하여 만성 세균성 전립선염의 정도를 기술하였다. 각 항목당 정도에 따라 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.¹⁰

6. 통계 분석 방법

모든 실험 자료는 평균값 \pm 표준오차로 표시했으며 통계는 SPSS[®] for Microsoft Windows[®] 프로그램을 이용하였다. 통계학적 분석은 Kruskal-Wallis test, Mann-Witney U test,

Wicoxon signed rank test를 이용하여 분석하였으며 각 군간의 비교는 Tukey 검정법을 시행하여 p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

미생물학적 소견과 조직학적 소견으로 만성 세균성 전립선염 동물 모델은 60.8% (74마리 중 45)에서 만들어졌다. 2마리는 실험 중 사망했으며 27마리는 전립선 염증 소견이 없는 것으로 나타났다.

1. 전립선 조직과 요 세균 배양의 미생물학적 자료

45마리 중 39마리가 실험자료에 사용되었다. 6마리는 실험 중 질식 및 패혈증으로 사망하였다.

전립선 조직 배양 검사상 모든 군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 각 군별 통계분석 결과 대조군에 비해 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 투여군에서 통계학적으로 유의하게 세균수의 감소를 보였다 ($p < 0.05$). Lycopene과 ciprofloxacin 투여군 사이에는 통계학적으로 유의하게 세균수의 감소를 보이지 않았다 ($p > 0.05$). Lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 단독 투여군과 비교하였을 때 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군에서 통계학적으로 유의하게 균수의 감소를 보였다 ($p < 0.05$). 결과적으로 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군에서 다른 군에 비해 유의하게 세균수가 감소됨을 알 수 있었다 ($p < 0.05$). 요 세균배양 검사상 대조군 22%, lycopene 투여군 33%, ciprofloxacin 투여군 50% 및 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군의 54%에서 세균 배양이 되지 않았다. Ciprofloxacin 투여군에서는 lycopene 투여군에 비해 요세균 배양 검사상 통계학적으로 유의하게 요 세균수가 감소하였다 ($p < 0.05$). Lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 투여군에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 요 세균수가 감소되었다 ($p < 0.05$). Lycopene 단독 투여군에서 대조군에 비해 조직배양 및 요 세균배양 검사상 세균수가 감소하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다 ($p > 0.05$).

Ciprofloxacin과 lycopene 병용 투여군에서는 ciprofloxacin 군에 비해 요 세균배양 검사상 세균수가 감소하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$).

결과적으로 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군과 ciprofloxacin 투여군에서 다른군에 비해 통계학적으로 유의하게 조직배양 및 요 세균수가 감소됨을 알 수 있었다 ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1. Microbiological data of the prostate tissue and urine culture

Groups	Mean Log ₁₀ CFU/g of prostate tissue±SD	Mean Log ₁₀ CFU/100μl of urine±SD
Control group (n=9)	5.672±0.535	3.475±1.524
Lycopene group (n=9)	4.121±1.221	2.221±1.612
Ciprofloxacin group (n=10)	3.426±0.863*	1.114±1.124*
Lycopene with ciprofloxacin group (n=11)	2.121±0.319 [†]	1.171±0.637

*, $p < 0.05$, compare with the control group, [†]: $p < 0.05$, compare with ciprofloxacin group, lycopene group, control group, SD: standard deviation

2. 전립선의 조직학적 소견

약물투여 2주 후 전립선 조직에서 만성 염증세포의 침윤, 선소포의 변화, 간질 섬유화를 평가하였다 (Fig. 1). 만성 염증 세포의 침윤 정도는 대조군 4.10±0.70에 비해 ciprofloxacin 투여군 1.50±0.50, lycopene과 ciprofloxacin 병용투여군 1.00±0.44로 통계학적으로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.05$).

Lycopene 투여군에서 3.20±0.872로 대조군에 비해서 통계학적으로 유의하지 않으며 ($p > 0.05$), ciprofloxacin 투여군에 비해서는 통계학적으로 유의함을 알 수 있었다 ($p < 0.05$). Ciprofloxacin 군에서는 ciprofloxacin과 lycopene 병용 투여군과의 비교에서 통계학적으로 유의함을 나타냈다 ($p < 0.05$). 선소포의 변화 정도는 대조군 3.60±0.80에 비해 ciprofloxacin 투여군 1.80±0.40, lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군 1.20±0.60로 통계학적으로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.05$). Lycopene 투여군에서는 2.30±0.78로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하지 않으나 ($p > 0.05$), ciprofloxacin과의 비교에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다 ($p < 0.05$).

Ciprofloxacin 투여군 1.90±0.83, lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군 1.20±0.60로 통계학적으로 유의하게 감소되었다 ($p < 0.05$). 간질 섬유화는 대조군에서 3.20±0.87, lycopene 투여군에서 2.10±0.54 ($p > 0.05$), ciprofloxacin 투여군에서 1.90±0.83 ($p < 0.05$), lycopene과 ciprofloxacin 병용투여군에서 1.20±0.60 ($p < 0.05$)을 보였다. Lycopene 투여군에서는 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않으며 ($p > 0.05$), ciprofloxacin과의 비교에서도 유의함을 나타내지 않았다 ($p > 0.05$). Lycopene 단독 투여군에서 대조군에 비해

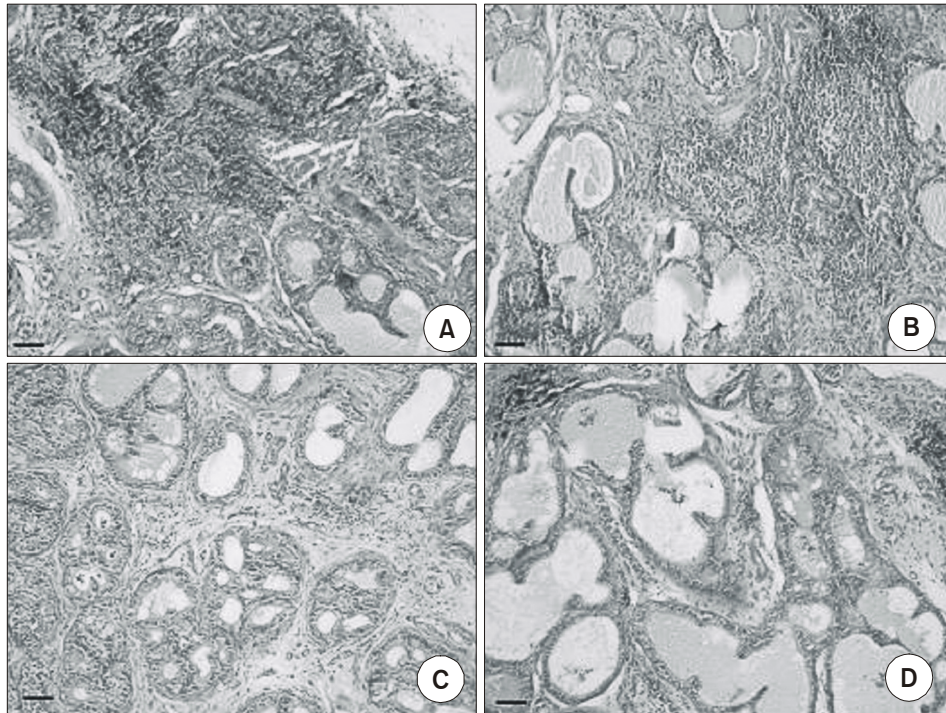


Fig. 1. Prostate section of a chronic bacterial prostatitis rat, obtained 2 weeks after each treatment (H&E, Bar=100µm). (A) The acinar structures are severely atrophied and obliterated. Marked chronic inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis are seen (Group I). (B) The acinar structures are moderately atrophied and obliterated. Moderate chronic inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis are seen (Group II). (C) The acinar structures are mildly shrunk, with mild lymphocytic infiltration and fibrosis in the interstitial space (Group III). (D) The acinar structures have a nearly normal appearance, with mild lymphocytic infiltration and focal fibrosis in the interstitial space (Group IV).

만성 염증세포의 침윤, 선소포의 변화, 간질 섬유화 정도가 모두 감소하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). Ciprofloxacin 군과 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군의 비교에서 lycopene과 ciprofloxacin 병용 투여군에서 만성 염증세포 침윤, 선 소포 변화 및 간질 섬유화가 통계학적으로 유의하게 향상되었다 ($p < 0.05$). 결과적으로 ciprofloxacin과 lycopene 병용 투여군에서 다른 군에 비해 만성 염증세포 침윤, 선소포의 변화 및 간질 섬유화가 통계학적으로 유의하게 향상됨을 알 수 있었다 ($p < 0.05$) (Fig. 2).

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 “임상적

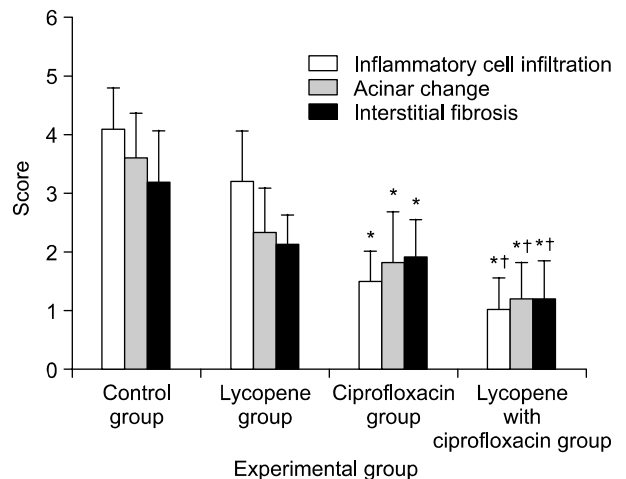


Fig. 2. Severity scores of chronic inflammatory cell infiltrations, acinar changes and interstitial fibrosis in each group. The values, expressed the means±SD, are compared with that of the control group. *: $p < 0.05$, compared with the control group, †: $p < 0.05$, compared with the ciprofloxacin group, SD: standard deviation.

인 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.¹⁴⁻¹⁶

세계적으로도 만성 전립선염 증후군은 남성에서 흔한 질환이라고 알려져 있는데 남성의 50%는 적어도 한번은 전립선염 증상을 경험한다고 보고하고 있다. 그럼에도 불구하고 전립선염의 유병률은 아직 정확히 알려져 있지 않다.¹⁷ 또한 전립선염은 재발이 빈번하며 일부에서는 발병 시 수개월간 지속된다. 이러한 만성 증상은 환자의 삶의 질을 낮추게 된다.

만성 세균성 전립선염의 특징은 하부요로에서 기인한 상행 감염이다. 이를 기초로 저자들은 본 실험에서 만성 세균성 전립선염 실험 모델을 만들었다. 이 실험 모델은 인간의 만성 세균성 전립선염과 발생 및 경과의 유사성이 많고 이를 통해 만성 세균성 전립선염의 자연경과에 대해 설명이 가능할 것으로 생각된다.¹¹ 저자들은 실험 모델에서 세균을 요도를 통해 전립선관에 주입하여 급성, 아급성 전립선염을 유발하였고 급성, 아급성 시기가 지나면서 방어작용에 의해 세균이 사멸되지 않으면 만성 세균성 전립선염을 유발한 것으로 판단하였다.

만성 세균성 전립선염을 유발하는 원인은 세균감염이며 이중 *E. coli*가 가장 흔하다고 알려져 있다. 저자들의 실험에서 *E. coli* 주입 4주 후 실험쥐 약 39.8% (29/74)에서 전립선에 세균감염이 확인되지 않아 만성 전립선염이 발생하지 않았던 것으로 생각한다. 나머지 60.2% (45/75) 쥐에서 미생물학적으로 만성 세균성 전립선염 모델이 만들어졌다.

이러한 만성 세균성 전립선염에 대한 가장 적절한 치료는 항생제 치료라고 알려져 있다. 그러나 만성 세균성 전립선염에서 항상 항생제 치료가 가능하지는 않다. 이는 만성 세균성 전립선염의 치료에 사용되는 약제는 분자 무게가 적고 및 지용성으로 혈장 단백질에 결합이 용이하지 않아 전립선 상피막을 통과하기가 어렵기 때문이다. 이 때문에 만성 세균성 전립선염 치료가 대부분에서 어렵고^{17,18} 치료 시 고용량의 항생제의 장기간 투여가 필요하다.

토마토는 전 세계적으로 많이 소비되고 있는 과일이다. 최근들어 토마토는 전립선암 예방에 유용하다고 보고되고 있다. 특히 토마토 추출물인 lycopene은 전립선암과 양성 전립선비대증에 예방 효과가 있는 것으로 알려져 있다.^{19,20} 이는 lycopene이 세포 호르몬 (cytokine)의 하나인 IL-6을 낮추어 염증반응을 억제하는 작용을 한다고 보고하고 있다.²¹ Shahed 등⁸은 lycopene의 항산화작용이 전립선염의 염증을

억제하는데 효과가 있다고 보고하고 있으며 또한 Vicari 등⁷은 lycopene의 항산화작용이 전립선-정낭-부고환염증을 가진 환자에서 불임의 가능성을 줄여준다고 보고하고 있다. 저자들의 실험에서도 전립선 조직과 요검사상 염증의 호전이 통계학적으로 유의하지는 않지만 lycopene을 투여한 실험 모델에서 대조군 모델에 비해 전립선 염증의 개선을 보이며 세균배양결과 또한 대조군에 비해 집락수가 적게 측정됨을 알 수 있었다.

저자들은 9mg/kg을 본 실험에서 lycopene의 용량으로 사용하였는데 이는 다른 염증 질환에서 사용하였던 용량을 참고로 2배수 용량을 다르게 실험 후 효과가 있는 최소의 용량을 실험 용량으로 결정하였다.²²

Fluoroquinolone은 세포내액뿐만 아니라 세포외액에도 침투할 수 있기 때문에 전립선염의 우수한 약제이다. 이러한 이유 때문에 ciprofloxacin은 전립선염을 유발하는 병인에 대해 항균작용을 갖는 약물로서 널리 이용되고 있다.³ 그러나 장기적인 치료효과는 60% 정도로 효과가 낮은 것으로 보고되고 있다. 그 이유로 Nickel 등은 감염에 의한 전립선 조직내의 결석이나 환경의 변화로 인하여 세균 군주들이 항생제로부터 보호되기 때문이라고 보고하였다. 저자들의 실험에서도 ciprofloxacin으로 치료받은 모델에서 세균 배양에서 집락수의 의미있는 감소와 염증으로부터 개선을 확인할 수 있었다.

그러나 앞에서 언급한 것과 같이 항생제 단독 치료는 어느 정도의 치료 한계를 갖는다.³ 연구자는 lycopene과 ciprofloxacin의 병용투여가 이러한 항생제 단독 치료의 한계를 극복할 수 있을 것이라고 생각하였고 이를 실험을 통해 알아보고자 하였다.

실험 결과 lycopene과 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 lycopene과 ciprofloxacin의 병용투여는 ciprofloxacin 단독투여에 비해 뚜렷한 상승 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

결 론

흰쥐를 이용한 만성 세균성 전립선염 모델에서 lycopene과 ciprofloxacin의 병용 투여군에서 ciprofloxacin 단독 투여군보다 항염효과는 우수하였다. 향후 임상에서 만성 세균성 전립선염 치료에 lycopene이 항생제와 같이 사용할 수 있는 보조적인 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Pfau A. Prostatitis. A continuing enigma. Urol Clin North Am 1986;13:695-715
2. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. Infection 1991;19(Suppl 3):126-30
3. Nickel JC. Antibiotics for bacterial prostatitis. J Urol 2000;163:1407
4. Ansari MS, Ansari S. Lycopene and prostate cancer. Future Oncol 2005;1:425-30
5. Wane D, Lengacher CA. Intergrative review of lycopene and breast cancer. Oncol Nurs Forum 2006;33:127-37
6. Hsiao G, Wang Y, Tzu NH, Fong TH, Shen MY, Lin KH, et al. Inhibitory effects of lycopene on in vitro platelet activation and in vivo prevention of thrombus formation. J Lab Clin Med 2005;146:216-26
7. Vicari E, Rubino C, De Palma, Longo G, Lauretta M, Consoli S, et al. Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostatic-vesiculo-epididymitis. Arch Ital Urol Androl 2001;73:15-25
8. Shahed AR, Shoskes DA. Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome. J Androl 2000;21:669-75
9. Lee YS, Shin MS, Cho YH. Experimental animal model of bacterial prostatitis. Korean J Urol 2001;42:636-41
10. Seo SI, Lee SJ, Kim JC, Choi YJ, Kim SW, Hwang TK, et al. Effects of androgen deprivation on chronic bacterial prostatitis in a rat model. Int J Urol 2003;10:485-91
11. Nickel JC, Olson ME, Barabas A, Benediktsson H, Dasgupta MK, Costerton JW. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. Br J Urol 1990;66:47-54
12. Cho YH, Lee SJ, Lee JY, Kim SW, Lee CB, Lee WY, et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2002;19:576-82
13. 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
14. Moon TD. Questionnaire survey of urologist and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. Urology 1997;50:543-7
15. 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
16. Neal DE Jr, Moon TD. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. Urology 1994;43:460-5
17. Winningham DG, Nemoy NJ, Stamey TA. Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 1968;219:139-43
18. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 1970;103:187-94
19. Herzog A, Siler U, Spitzer N, Seifert N, Denelavas A, Hunziker PB, et al. Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. FASEB J 2005;19:272-4
20. Kaplan SA. Lycopene: modes of action to promote prostate health. J Urol 2005;174:679
21. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys 2004;430:127-34
22. Reifen R, Nur T, Matas Z, Halpern Z. Lycopene supplementation attenuates the inflammatory status of colitis in a rat model. Int J Vitam Nutr Res 2001;71:347-51