

만성전립선염에서 크랜베리주스의 보완요법

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실

심 봉 석

= Abstract =

A Complementary Therapy with Cranberry Juice for Chronic Prostatitis

Bong Suk Shim

Department of Urology, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Although chronic prostatitis is extremely frequent, there had been very vague analyses and solutions with regard to this disease and the treatment is still challenging. An antibiotic is usually given for a longer period of time, 4-12 weeks. For years, the cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) has been widely used to prevent and treat urinary tract infections, because cranberry has been shown to interfere with bacterial adherence to urothelium. The main objective of this investigation was to verify whether or not the cranberry juice is capable of the complementary therapy for chronic prostatitis.

Methods : The selected subjects were 69 patients diagnosed with NIH-category IIIb chronic prostatitis between the periods of March to October, 2004. The first-line treatment was daily 3 times intake of levofloxacin 100mg for 4 weeks. Randomly selected 34 patients were prescribed with 150ml of cranberry juice intake, two times a day for 12 weeks and the remainder 35 patients were managed conservatively only after ceasing the antibiotic. The patients were reevaluated 4 and 12 weeks later.

Results : At the baseline stage, NIH-CPSI scores were 25.8 ± 7.4 and 25.4 ± 7.0 for the cranberry juice group and the conservative group. 4 weeks after the antibiotic treatment, they were 16.9 ± 4.5 and 17.8 ± 4.8 and thus implied the improvements without difference between the two groups ($p > 0.05$). For the conservative group, there were 6 patients who experienced deteriorations 8 to 12 weeks later and as the NIH-CPSI scores reached 19.2 ± 7.3 , thus there were no significant improvements compared to baseline ($p > 0.05$). Within the cranberry juice group, there was no patient with symptoms worsened and the NIH-CPSI scores at 12 weeks reached 13.5 ± 3.9 with significant improvements compared to baseline ($p < 0.05$). All the patients did not experience any side effects due to the cranberry juice intake.

Conclusion : Under the present circumstances of proposing the distinctive standard and providing a suggestion to replace the antibiotics for the treatment of chronic prostatitis, the short timed and limited use of the antibiotics accompanied by the cranberry juice demonstrated sufficient possibility and effectiveness. Thus the cranberry juice could be appointed as the complementary therapy in chronic prostatitis without serious adverse effects.

KEY WORDS : Chronic prostatitis · Cranberry juice · Complementary therapy.

서론

전립선염은 미국국립보건원(National Institutes of Health ; NIH) 분류¹⁾에 의하면 4군으로 나뉘는데, 이중 NIH-III형에 해당하는 비세균성 만성전립선염이 대부분을 차지하지만²⁾ 진단이 용이하지 않고 다양한 증상과 임상경과를 보여 '만성골반통증후군'으로 정의되고 있다. 만성전립선염의 발생원인과 특징적인 진단에 있어서 아직도 밝혀지지 않은 부분이 많고, 원인 중 특히 세균의 역할에 대해서 논란이 있는 질환이다³⁾. 치료에 있어서도 예상되는 원인에 근거하여 개발된 표준치료법이 없이, 근본치료보다는 증상 호전을 목적으로 하는 다양한 방법들이 제시되고 있는데, 대부분의 경우 확인된 감염의 유무와는 관계없이 4~8주간 항생제를 투여하고 있으며 알파차단제, 항콜린제나 진통제 등의 약물요법과 함께 주기적 전립선 마사지와 온좌욕 등의 생활요법이 사용되고 있다.⁴⁾ 그러나 항생제의 장기간 사용으로 오는 여러 부작용과 부담이 있으며 치료 후에도 많은 수에서 재발하고 있어 이러한 장기간 항생제 투여의 효용성이나 투여 기간에 대해 논란이 많을 수밖에 없다.

크랜베리(*Vaccinium macrocarpon*)주는 세균이 요로 상피에 부착되는 것을 방지하여 요로감염의 치료와 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며⁵⁻⁸⁾, 이는 전립선염의 1차 진행과정으로 알려진 하부요로감염의 치료에 효과가 있고, 또 크랜베리주스에 포함된 Quercetin 등의 요소들이 항산화 및 환산화 작용으로 전립선 건강에 도움이 된다고 한다⁹⁾.

저자는 항생제의 실질적인 대안이 없는 현실적인 어려움에서 요로감염 치료작용을 가진 크랜베리주스를 비세균성 만성전립선염인 만성골반통증후군의 치료에 보완적으로 사용하여 그 역할과 가능성 여부를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 3월부터 10월 사이에 방광저장증상이나 배뇨증상과 함께 하복부, 골반부, 회음부의 불쾌감이나 통증 등의 보편적인 하부요로증상¹⁰⁾을 주소로 내원한 남자환자들 중에서 병력청취와 이학적검사, 요검사, 요배양검사 및 전립선마사지 후 요검사와 요배양검사를 시행

하고, 만성전립선염증상점수(National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index ; NIH-C-PSI)¹¹⁾ 한국어판¹²⁾을 이용하여 환자의 증상을 점수화 하였다. 이들 중 전립선마사지 후 요검사에서 10개 미만의 백혈구 수를 보이는 비염증성 만성골반통증후군(NIH-category IIIb)으로 진단 받은 69명의 환자들을 대상으로 하였다.

치료는 총 12주간으로 구성하였는데, 69명의 환자를 두 군으로 나누어 34명의 환자에게는 치료기간 동안 크랜베리주스(Cranberry Juice[®], OceanSpray Co.) 150 ml를 아침식사 및 저녁식사 시에 마시게 하면서, 첫 4주간에는 levofloxacin(Crabit[®]) 100mg을 1일 3회 경구로 병행 투여하였다. 나머지 35명의 환자에게는 첫 4주간 levofloxacin 100mg을 1일 3회 경구 투여한 후 온좌욕 등의 대증요법만을 시행하였다. 모든 환자에서 증상에 따른 완화처치와 대증요법을 병행하였고, 첫 4주간은 주 1회, 다음 8주간은 2주에 1회씩 병원을 방문하게 하여 경과 관찰 및 크랜베리주스의 복용이나 온좌욕 등 대증요법의 올바른 시행 여부를 확인하였다.

경과 관찰은 항생제 투여가 종료된 4주째와 12주째에 요검사, 요배양검사 및 전립선마사지 후 요검사, 그리고 NIH-CPSI를 통하여 재평가하였다. 치료의 실패는 NIH-CPSI가 다시 치료 전 수준으로 악화되거나 전립선마사지 후 요검사에서 백혈구가 10개 이상으로 의미 있는 증가를 보인 경우로 하였고, 12주째의 치료 성공 판정은 NIH-CPSI 점수가 30% 이상 호전되거나 환자가 주관적인 임상증상의 유의한 개선을 느낀 경우로 하였다.

통계분석은 두 집단의 비교에는 independent t-test를 이용하였고, 증상호전의 차이를 비교할 때는 paired t-test를 사용하였으며, 유의수준은 p값 0.05 이하로 하였다.

결 과

크랜베리주스 복용군과 비복용군의 평균 나이는 34.7세(24~46세)와 33.2세(22~47세), 평균 증상 발현기간은 13.3개월(3~28개월)과 13.2개월(3~30개월), 이전에 만성전립선염으로 치료받은 병력이 있는 경우는 각각 9명(26.5%)와 8명(22.9%)으로 두 군간의 차이는 없었다(Table 1). 최초 진단시 NIH-CPSI 평균점수는 25.8 ± 7.4 와 25.4 ± 7.0 , 전립선마사지 후 요검사에서

고배율 시야당 백혈구의 수는 2.4(0~9)와 2.5(0~9)로 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

종료시점인 12주째의 재평가에서 크랜베리주스 복용군에서는 증상이 악화된 경우가 없었으나 비복용군은 치료 시작 8~12주 사이에 6명의 환자에서 주관적 증상의 악화와 함께 검사에서 치료실패의 범주 소견을 보여 82.9%

Table 1. The whole characteristics of patients

	Cranberry group	Conservative group
Number of patients	34	35
First visitors	25(73.5%)	27(77.1%)
Recurrent cases	9(26.5%)	8(22.9%)
Age, years old	34.7(24-46)	33.2(22-47)
Symptoms duration, months	13.3(3-28)	13.2(3-30)
NIH-CPSI*	25.8±7.4	25.4±7.0
WBC in VB3**	2.4(0-9)	2.5(0-9)
Total success rates#	34/34(100%)	29/35(82.9%)

* : National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index

** : White blood cells a high power field in voided urine after prostatic massage

: End-point, 12 weeks later(No. of success cases/No. total cases)

Table 2. Change of NIH-CPSI# scores before and after treatment

Group	Baseline (p>0.05)	4th week (p>0.05)	12th week (p<0.05)
Cranberry (N=34)	25.8±7.4	16.9±4.5	13.5±3.9
Conservative (N=35)*	25.4±7.0	17.8±4.8	19.2±7.3
Conservative (N=29)**	25.5±6.9	17.2±4.3	15.1±5.5

* : Included 6 patients with aggravated symptoms

** : Excluded 6 patients with aggravated symptoms

: National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index

Table 3. Comparison between first visitors and recurrent cases

	Cranberry group		Conservative group	
	First visitors	Recurrent cases	First visitors	Recurrent cases
Number of patients	25	9	27	8
NIH-CPSI*				
Baseline	25.5±7.1	25.8±6.8	24.9±7.2	25.5±7.0
12th week**	13.3±3.8	13.6±4.2	19.8±7.6	19.0±7.2
Total success rates#	25/25(100%)	9/9(100%)	22/27(81.5%)	7/8(87.5%)

* : NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index

** : Included 6 patients with aggravated symptoms

: End-point, 12 weeks later(No. of success cases/No. total cases)

의 성공률을 보였다. 치료가 실패한 6명의 환자에게는 항생제가 4~8주간 추가적으로 투여되었으며, 이 중 1명에서는 전립선마사지 후 요검사에서 20개 이상의 백혈구 소견을 보여 염증성 만성골반통증후군으로 전환된 소견을 보였다. 실패한 경우에 원인으로 추정할만한 특별한 요인은 발견할 수 없었다.

항생제 투여 후인 4주째의 NIH-CPSI 평균점수는 크랜베리주스 복용군의 16.9±4.5에 비해 비복용군은 17.8±4.8, 이후 악화된 6명을 제외한 비복용군은 17.2±4.3로 약간 높게 나왔으나 유의한 차이는 없었다(Table 2) (p>0.05). 그러나 12주째의 NIH-CPSI 평균점수는 크랜베리주스 복용군이 13.5±3.9로 치료 전에 비해 유의한 임상호전을 보였으나(p<0.05), 비복용군은 19.2±7.3로 효과적인 증상의 호전을 보이지 않았다(p>0.05). 하지만 증상의 악화를 보인 6명의 환자들을 제외하였을 경우 비복용군의 NIH-CPSI 평균점수는 15.1±5.5로 치료 전에 비해서는 유의한 임상호전을 보였으나(p<0.05). 이 경우에도 호전의 정도는 비복용군에 비해 크랜베리주스 복용군이 더 유의하였다(p<0.05).

전립선염 치료 과거력이 있는 환자들을 과거력이 없는 환자들과 비교하였을 때에 크랜베리주스 복용군과 비복용군 모두에서 NIH-CPSI 점수의 변화나 임상증상의 악화 등의 모든 요소에서 특별한 차이를 보이지 않았다(Table 3) (p>0.05). 크랜베리주스의 복용으로 인한 위장관 증상이나 다른 부작용은 없었으며, 환자들의 거부감도 볼 수 없었다.

고 안

만성전립선염은 배뇨장애와 골반부 전반에 걸친 불편감이나 통증 등의 다양한 임상경과를 보이는 일종의 증상

증후군으로, 1838년 처음 기술된 이래 많은 연구에도 불구하고 아직까지 원인, 병인 및 진단, 치료방법이 명확하게 밝혀지지 않은 난해한 질환이다³⁹⁾⁴⁰⁾. 한 증상을 치료하여 소실되면 다른 증상을 호소하고, 이를 치료하면 다시 또 다른 증상을 호소하는 등 증상의 악화가 다양하게 반복되는 경향을 보이고, 자주 재발하는 환자의 경우 우울증, 스트레스 등의 심리적 압박이 심해 정서적 장애까지 유발할 수 있어, 환자의 삶에 심각한 악영향을 준다. 이러한 만성전립선염에서 가장 중요한 것은 환자의 증상이며, 이를 파악하는 것이 필수적이다. 환자들이 비뇨기과를 방문하는 가장 흔한 원인은 통증 때문이고, 50대 이후에 배뇨증상이 추가 되는 전립선비대증과 구별할 수 있는 특징적인 소견도 통증이다⁴¹⁾. 일반적으로 전립선 통증은 전립선을 지배하는 신경의 자극에 의한 것으로 생각되고 있으며⁴²⁾, 통증을 가장 많이 느끼는 위치는 회음부와 항문 주위이다⁴³⁾.

NIH에서는 만성전립선염을 전립선염 혹은 전립선 마사지 후 요의 배양검사서 세균의 증식 여부에 따라 세균성과 비세균성으로 나누고, 백혈구의 발현 유부에 따라 염증성과 비염증성으로 나눈다⁴⁴⁾. 임상에서 볼 수 있는 만성전립선염의 85~90%는 NIH-III형인 비세균성 만성전립선염으로 요에서 세균이 검출되지 않으면서 3개월 이상 만성통증이 있는 경우로 정의되고 있다. 이러한 비세균성 만성전립선염의 발생기전은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 chlamydia나 ureaplasma, mycoplasma와 같은 통상적인 배양검사서 확인이 어려운 세균이나 herpes와 같은 바이러스에 의한 감염⁴⁵⁾ 혹은 외요도관약근의 긴장 증가로 전립선요도의 압력이 높아져 소변이 전립선 조직 내로 역류가 일어남으로써 발생하는 화학적 염증이 기전으로 추정되고 있으며⁴⁶⁾, 혹은 자가면역성 질환의 하나라는 주장⁴⁷⁾도 있다.

전립선염이나 전립선 마사지 후의 소변에서 균이 배양되는 NIH-II형인 세균성전립선염의 발생과정은 직장내 균들이 직접 전파되거나 림프관이나 혈액을 통한 감염, 요도로부터의 상행성 감염 혹은 성관계로 인한 전염 등이 있을 수 있으며, 요도로부터의 상행성 감염이 가장 많다. 실험모델에 의하면 세균은 전립선관을 통해 역행성으로 전립선에 침투하여 급성 또는 아급성 전립선염을 유발하고 이때 숙주방어기전에 의해 세균이 소멸되지 않으면 만성전립선염으로 진행된다⁴⁸⁾. 원인균은 주로 호기성 그람음성균인 E.coli이고 Pseudomonas aeruginosa, St-

reptococcus faecalis, 그리고 Staphylococcus, Streptococcus, Diphtheroid 등의 그람양성균이며, 치료 시에는 이에 대한 감수성이 높은 항생제의 선택이 필수적이다⁴⁹⁾. 그런데 전립선에는 지질단백으로 이루어진 혈액-전립선 관문이 있어서 항생제의 침투가 어려운데, 1980년대 중반에 등장한 퀴몰론 계통이 전립선의 침투력이 매우 우수하여 많이 사용되고 치료효과는 단기추적 시에 80~90%, 장기추적 시에는 60% 정도로 보고되고 있다⁵⁰⁾.

비세균성 만성전립선염의 치료에서 아직 논란이 많긴 하지만 항생제가 임의로 부여되는 것이 오늘날 전세계적인 실정이다. 보통 2~4주간의 시험적 항생제 사용 후 증상의 호전이 있으면 지속적으로 부여하고, 호전이 없으면 중단하는 경험적 치료에 의존하고 있는 실정이다⁵¹⁾⁵²⁾. 항생제 사용의 이론적인 근거로 일반적인 배양검사에서는 검출되지 않는 chlamydiae 등의 특수 세균 감염을 원인으로 추정하기도 하며, 또한 요도 및 전립선의 면역력 저하로 인해 2차 감염의 기회와 빈도가 증가하므로 이를 항생제 사용 및 효과의 근거로 인용된다. 하지만 항생제의 효능에 대한 의문과 더불어 종류 및 사용기간, 종료시점 등 논란의 소지가 많은 실정이며, 더구나 우리나라는 전 세계적으로 항생제 오남용의 빈도가 높은 나라이고, 실제 요도감염균에 대한 항생제 내성율도 높아 만성전립선염에서와 같이 장기간의 항생제 사용은 더욱 자체가 필요한 상황이다⁵³⁾. 따라서 만성전립선염의 대부분을 차지하고 재발의 빈도가 높으며, 항생제 사용에 있어 아직 정설이 확립되지 않은 NIH-III형 비세균성 만성전립선염에 있어서 제한적으로 항생제를 사용하면서 이를 보완할 다른 치료제의 가능성을 모색하는 것은 가치가 있을 것으로 생각된다.

크랜베리(Fig. 1)는 북미지역이 원산지인 진달래과(Eri-



Fig. 1. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*).

caceae)에 속하는 식물로, 1600년대부터 북미 인디언들에 의해 의학적 효능이 있다고 믿어져 혈관질환, 위장병, 간질환, 열병과 괴혈병 등의 다양한 질환에서 사용되어 왔다⁵⁻⁸⁾. 크랜베리의 활용은 주스, 소스, 농축액, 가루나 카테일 등 다양한 형태로 가공되어 사용되고 있는데, 1950년대 초 개발된 크랜베리주스가 보편적으로 사용되고 있으며 의학적으로도 가장 효능이 있는 것으로 알려져 있다²²⁾.

주요성분인 polyphenols과 free phenols 등의 flavonoid은 free radical과 xanthine oxidase을 억제함으로써 항산화작용을 하고, chemokine 및 cytokine을 억제하여 소염작용을 한다²³⁻²⁵⁾. 만성전립선염 환자의 경우에도 flavonoid인 Quercetin 추출물 복용 후 59%에서 증상 완화를 보였고 전립선 내의 산화스트레스도 감소되었다고 한다⁹⁾. 이밖에 크랜베리에는 tannin, flavonoid, anthocyanin, beta-hydrobutyricacid, citric, malic, glucuronic, guinic, benzoic, ellagic, ascorbic acid 등이 포함되어 있다⁵⁻⁸⁾²³⁾.

요로생식기 감염의 발병기전에서는 세균이 요로상피에 부착하는 것이 중요한데, 특히 세균성 전립선염의 1차 과정인 요도염이나 방광염에 있어서는 결정적인 요소이다²⁶⁾. 그리고 전립선이 감염되면 전립선 분비액이 알칼리화 되고 zinc-containing prostatic antibacterial factor(P-AF), 아연, 구연산, fructose, acid phosphatase, 마그네슘, 칼슘, spermine 및 콜레스테롤의 함유량이 줄어 드는데, 특히 알칼리화와 아연의 감소는 세균 억제력을 약화시키고 면역력이 저하되어 2차감염의 기회를 높게 된다²⁷⁾²⁸⁾. 특히 Type 1 E.coli는 요로상피세포에 유착하여 새로운 전립선염으로 쉽게 파급 될 수 있다. 이러한 염증성 자극이 계속되면서 전립선에 면역 화학물질 및 면역세포의 침윤과 산화스트레스의 증가로 인하여 생리조직학적 변화가 오게 되어 다양한 임상적 증상이 나타나고 치료가 어렵게 되는 것이다¹⁷⁾.

크랜베리에 있는 proanthocyanidine이라는 tannin성 물질은 요로상피에 세균이 부착하는 것을 방지하는 작용을 한다⁵⁾⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾. Schmidt와 Sobota⁵⁾는 요로 및 비요로계의 145종의 세균에 대한 크랜베리주스의 항부착효과를 분석하였는데, proteus가 약하게 부착된 한 예가 있었고 나머지는 세균 부착이 의미 있게 감소하였다고 한다. 최근 미국의 보고에 의하면 1차 항생제에 저항하는 요로감염의 빈도가 증가하고 있는데³¹⁾, 크랜베리주스

는 이러한 요로감염의 예방에도 효과가 있다고 한다⁸⁾³²⁾. 이는 크랜베리의 proanthocyanidin이 항생제에 저항하는 P-fimbriated E.coli의 요로상피 부착도 효과적으로 억제할 수 있기 때문이다⁷⁾³³⁾. 요로감염의 치료 목적으로 사용할 경우 크랜베리주스의 일반적 용량은 1회 150~500ml를 하루 2~3회 마시는데, 지금까지 보고된 특별한 부작용은 없고 임신부나 수유 중인 경우도 특별한 제한 없이 사용이 가능하다고 한다³³⁾. 저자는 치료 첫 4주간은 항생제의 보완적 목적으로, 이후 8주간은 예방적 목적으로 사용하였기 때문에, 최소 용량인 150ml를 일일 2회 마시게 하였는데 거부감이나 특별한 부작용은 나타나지 않았다.

생활 환경이나 양식이 전립선염 증상에 영향을 주기 때문에 약물치료와 전립선마사지나 온좌욕 같은 보조적 치료 외에도 환자들에게 부드러운 의자에 앉아서 생활하도록 하고, 식생활의 변화, 운동, 올바른 성생활 및 스트레스의 감소 등 생활양식을 변화시킬 경우 보다 효과적으로 환자의 증상을 감소시킬 수 있다¹³⁾. 최근 영양치료와 생약치료, 행동요법 등 보완대체요법에 대한 인식이 높아지고 있는데, 비뇨기과 영역 중 삶의 질에 관련된 질환인 만성전립선염은 적합한 분야이며, 더구나 오랫동안 기존 치료법을 보완할 수 있는 방법이 강구되어 왔고, 특히 생약요법은 다른 전통적인 치료법들에 비해 실질적으로 효과를 보이고 있다³⁴⁾³⁵⁾. 이러한 관점에서 본 연구는 만성전립선염 환자들의 치료에 있어 또 다른 가능성을 보여주는 의미 있는 시도였다고 생각된다.

결론

항생제 사용의 정도나 방법에 있어 아직 정설이 확립되지 않은 NIH-III형, 만성전립선염에 있어서 항생제 장기 사용 이외에는 현실적으로 특별한 대안이 없는 것이 사실이다. 비록 추적기간이 짧고 대상군의 수가 적은 시험적 시도이긴 하였지만, 항생제의 단기간 제한적 투여와 함께 시행한 크랜베리주스는 부담 없이 복용가능하고 특별한 부작용 없이 충분한 효과를 보여 주었다. 또한 항생제 장기사용으로 인한 부담과 부작용을 줄일 수 있어, 만성전립선염 치료의 보완제제로서 크랜베리주스의 역할에 대한 가능성은 의미가 있는 것으로 생각된다.

중심 단어 : 만성전립선염 · 크랜베리주스 · 보완요법.

References

- 1) Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M : *Research guidelines for chronic prostatitis : consensus report from the First National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. Urology 1999 ; 54 : 229-233*
- 2) McNaughton CM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ : *How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998 ; 159 : 1224-1228*
- 3) Nickel JC : *Prostatitis : Myths and realities. Urology 1998 ; 51 : 362-366*
- 4) Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T : *Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome : a double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology 1999 ; 53 : 502-505*
- 5) Schmidt DR, Sobota AE : *An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and non-urinary bacterial isolates. Microbios 1988 ; 55 : 173-181*
- 6) Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N : *Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated Escherichia coli to eucaryotic cells. Antimicrob Agents Chemother 1989 ; 33 : 92-98*
- 7) Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY : *Inhibition of the adherence of P-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1085-1086*
- 8) Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Chodnovskiy I, Lipsitz LA : *Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA 1994 ; 271 : 751-754*
- 9) Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J : *Quercetin in men with category III chronic prostatitis : a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 1999 ; 54 : 960-963*
- 10) Abrams P, Cardozo L, Fall M : *The standardisation of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002 ; 21 : 167-178*
- 11) Litwin MS, Mcnaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al : *The National institutes of health chronic prostatitis symptom index : Development and validation of a new outcome measure J Urol 1999 ; 162 : 369-375*
- 12) CH Chong, DS Ryu, TH Oh : *The Korean version of NIH-chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) : validation study and characteristics on chronic prostatitis. Korean J Urol 2001 ; 42 : 511-520*
- 13) Nickel JC : *Prostatitis : evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999 ; 26 : 737-751*
- 14) Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ : *Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms : results of a national survey of physician visits. Urology 1999 ; 53 : 921-925*
- 15) Benoit G, Merland L, Moduri G, Moukarzel M, Quiland J, Ledronx M, et al : *Anatomy of the prostatic nerves. Surg Raiol Anat 1994 ; 16 : 23-29*
- 16) Alenxander RB, Trissel D : *Chronic prostatitis : Results of an internet survey. Urology 1996 ; 48 : 568-574*
- 17) Alan BR, Alan JW, Louis RK, Andrew CN, Alan WP, Craig AP, et al : *Cambell's urology. 7th ed. Philadelphia : Saunders, 2002 : 604-606*
- 18) Kirby R, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE : *Intraprostatic urinary reflux : an aetiologic factor in abacterial-prostatitis. Br J Urol-1982 ; 54 : 729-731*
- 19) Nickel JC, Olson ME, Babaras A, Benediksson H, Dasgupta MK, Costerton JW : *Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. Br J Urol 1990 ; 66 : 47-54*
- 20) McGuire EJ, Lytton B : *Bacterial prostatitis : treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. Urology 1976 ; 7 : 499-500*
- 21) McGowan JE Jr : *Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001 ; 7 : 765-769*
- 22) Lowe FC, Fagelman E : *Cranberry juice and urinary tract infections : what is evidence? Urology 2001 ; 57 : 407-413*
- 23) Zuo Y, Wang C, Zhan J : *Separation, characterization, and quantitation of benzoic and phenolic antioxidants in American cranberry fruit by GC-MS. J Agric Food Chem 2002 ; 50 : 3789-3794*
- 24) Zheng W, Wang SY : *Oxygen radical absorbing capacity of phenolics in blueberries, cranberries, chokeberries, and lingonberries. J Agric Food Chem 2003 ; 51 : 502-509*
- 25) Yan X, Murphy BT, Hammond GB, Vinson JA, Neto CC : *Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (Vaccinium macrocarpon). J Agric Food Chem 2002 ; 50 : 5844-5849*

- 26) Parsons CL : *Pathogenesis of urinary tract infections : bacterial adherence, bladder defense mechanisms. Urol Clin North Am* 1986 ; 13 : 563-568
- 27) Anderson RU, Fair WR : *Physical and chemical determinations of prostatic secretion in benign hyperplasia, prostatitis, and adenocarcinoma. Invest Urol* 1976 ; 14 : 137-140
- 28) Fair WR, Couch J, Wehner N : *Prostatic antibacterial factor : identity and significance. Urology* 1976 ; 7 : 169-177
- 29) Sobota AE : *Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice : potential use for the treatment of urinary tract infections. J Urol* 1984 ; 131 : 1013-1016
- 30) Ofek I, Goldhar J, Zafriri D : *Anti-Escherichia coli adhesion activity of cranberry and blueberry juices. N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1599-1606
- 31) Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW : *Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1007-1013
- 32) Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M : *Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ* 2001 ; 322 : 1571-1573
- 33) Howell AB, Foxman B : *Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. JAMA* 2002 ; 287 : 3082-3083
- 34) Yarnell E : *Botanical medicines for the urinary tract. World J Urol* 2002 ; 20 : 285-293
- 35) Miller JL, Krieger JN : *Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. Urol Clin North Am* 2002 ; 29 : 695-699