

44540

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**DOĞUMDAN SONRA RAT PENİSİNİN  
GELİŞİMİ ÜZERİNE TAMOXİFEN'İN ETKİSİ**

(DOKTORA TEZİ)

**Arş. Gör. Engin DEVECİ**

**Doktora Yöneticisi  
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ**

(DİYARBAKIR - 1995)

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1-3
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	3-4
<b>BULGULAR</b> .....	5-20
<b>TARTIŞMA</b> .....	21-22
<b>ÖZET</b> .....	23
<b>SUMMARY</b> .....	24
<b>KAYNAKLAR</b> .....	25-26

## **TEŞEKKÜR**

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince beni yönlendiren ve değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı danışman hocam Prof. Dr. Yusuf NERGİZ'e, bölüm arkadaşım Arş.Gör. Murat AKKUŐ'a, tüm çalışmam süresince bana yardımcı olan Vet.Hekim Aydın KETANİ'ye,teknik elemanımız Rıza AKIN'a ve çalışmam süresince büyük desteğini esirgemeyen Eşim Biolog Şenay DEVECİ'ye teşekkür ederim.

*Engin DEVECİ*  
*Arş.Gör.*

# GİRİŞ

Ratların ve farelerin penis 'inde yer alan os penis ' in gelişimi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır (8,9,10, 14 , 16) .

Olgun bir ratın penisi, symphysis pubisten itibaren yaklaşık olarak 5 cm uzunlukta iken, os penis 1 cm uzunluktadır.Gelişimini tamamlamış os peniste iki bölge ayırt edilir (Şekil-1).Bunlardan proksimal segmentin (P-segment) uç kısmı hyalin kıkırdakla örtülüp membranöz yapıda bir kemikten meydana gelmiştir. Distal segment (D-segment) ise fibrokartilajinöz yapıda bir dokudan meydana gelmiştir. Proksimal segment, postnatal dönemin başlangıcında kemikleşme gösterirken,distal segment daha geç dönemde kemikleşme gösterir.Distal segment , başlangıçta fibrokartilajinöz yapıda iken yavaş yavaş kemikleşir (10,11).

Rat ve farelerin penislerindeki iskelet ve erektil dokusu esasen os penis ile korpus kavernozum penisten ibarettir (8). Rat penisinin gelişimi, iki safhada gerçekleşir. Birinci aşamada hem erkek hem dişi fötüslerde androjenlerden bağımsız olarak yoğunlaşan mezenşimal bir dokunun varlığı, ikinci aşamada ise androjenlerin kontrolü altında kondrosit ve osteositlerin farklılaşmasıdır (12). Os peniste kondrogenezis ve osteogenezis ile korpus kavernozum'da erektil dokunun oluşumu androjenlere bağlıdır (8).

Murakami ve Mizuno' ya (1989) göre rat penisi, proksimalden distale doğru sırasıyla korpus kavernozum penis, proksimal segment ve distal segmentten meydana gelmiştir (Şekil -1).

Korpus kavernozum penis, laküna ve trabekülalara sahip erektil bir doku olup doğumdan bir hafta sonra şekillenmeye başlar.

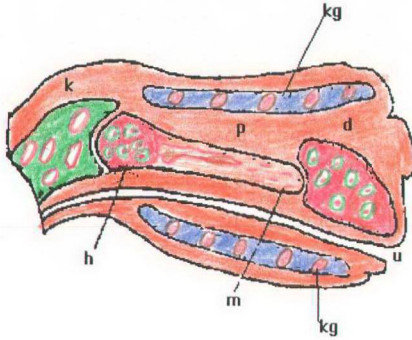
Halbuki proksimal segment doğumdan bir hafta sonra hyalin kıkırdak ve membranöz kemiğin kaynaşmasıyla meydana gelir (Endochondral ossification). Distal segment ise, fibrocartilajinöz yapıda olup doğumdan sonra dördüncü haftada oluşur ve onuncu hafta yavaş yavaş kemikleşir (9).

Normal erkek ratların glans penisin üzerini örten epidermal çıkıntılar, doğumdan 10 gün sonra kalınlaşıp şekillenmeye başlarlar. Glans penisteki bu epidermal çıkıntılar dildeki dikensi yapıda olan papilla filiformislere benzerlik göstermektedirler. Epidermal çıkıntılarının üzerini örten epitel yoğun bir keratinizasyon gösterir(10).

Tamoxifen (Tx), trifeniletillen türevi olan steroid olmayan bir antiöstrojendir. Çok yaygın bir şekilde östrojen reseptörlerinin endokrin tedavisini desteklemek için göğüs kanserlerinde kullanılır (15).

Bununla beraber doğumdan sonra Tx verilen hayvanların genital organlarında bir takım anomaliler gözlenmiştir. Erkeklerde spermatogenezis'in gecikmesi, testisler ile eklenti bezlerinde atrofi, dişilerde ise cervicovaginal epitelde adenosis gibi lezyonlar, uterus ve uterinal bezlerin gelişiminde duraklama yanında ovariumlarda dysgenesis saptanmıştır (3,4,5,). Bunlara ilaveten Tx pelvisin os ischium ile os pubisin ossifikasyonu baskı altına alındığına işaret eden çalışmalarda bulunmaktadır (3,6).

Bu çalışmanın gayesi, doğumdan sonra antiöstrojen bir ajan olan Tx'in ratlara verilmesi sırasında gerek os penisteki değişiklikler ile gerekse glans penisteki epidermal çıkıntılarının gelişiminde ortaya çıkan değişikliklerin ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesidir.



**Şekil-1:Dört haftalık rat penisinin longitudinal kesiti:**

k,korpus kavernozum penis ;kg,korpus kavernozum glandis;d,os penisin distal segmenti;d,Os penisin distal segmenti;p,Os penisin proksimal segmenti; h,hyalin kıkırdak;m,membranöz kemik; u,uretra.

## **MATERYAL VE METOD**

Çalışmamıza gebe ratların doğumdan sonra erkek yavrularının seçimi ile başlandı. Erkek rat yavrularını doğumun birinci gününden 5.güne kadar hergün subkutan olarak 0.02 ml serum fizyolojik içinde çözülmüş 100 µg.lık Tamoxifen citrate enjekte edildi. Daha sonra aşağıdaki tablo-1 işaret edilen günlerde eter anestezisi altında hayvanların penisleri total olarak alındı. Rat yavruları deney süresince anne sütü, palet yem ve su ile beslendi.

altında hayvanların penisleri total olarak alındı. Rat yavruları deney süresince anne sütü, palet yem ve su ile beslendi.

Ratların penisleri, %10'luk formaline alınarak fikse edildi. Dehidratasyon ve parafin inkülüzyon işleminden sonra hazırlanan bloklardan kızaklı mikrotom ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen parafin kesitleri Hematoksilen-Eosin (H-E), Masson üçlü boyası (triple), Verhoeff gibi değişik boyama metodları ile (13) parafin kesitleri boyanıp ışık mikroskobunda incelenip mikrofotografı çekildi. Meydana gelen histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

Kontrol grupları	Serum fizyolojik (0.02 ml)	Veriliş tarzı (subcutan)	Denek sayısı(n)	Kesim günü
I	"	"	4	7
II	"	"	4	14
III	"	"	4	21
IV	"	"	4	28
V	"	"	4	35
VI	"	"	4	60
Deney Grupları	Tx (100mikrogram)	Veriliş tarzı (subcutan)	Denek sayısı(n)	Kesim günü
I	"	"	4	7
II	"	"	4	14
III	"	"	4	21
IV	"	"	4	28
V	"	"	4	35
VI	"	"	4	60

Tx = Tamoxifen

Tablo-1



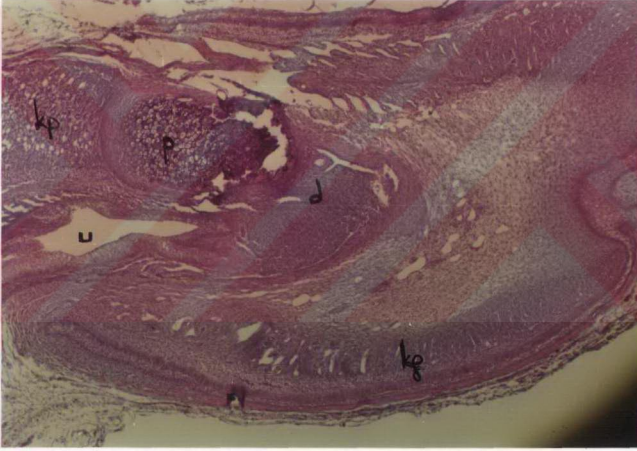
## BULGULAR

Kontrol ve Tx verilen ratların Os penisii ile prepusyum derisinin gelişimi karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

**Buna göre:**

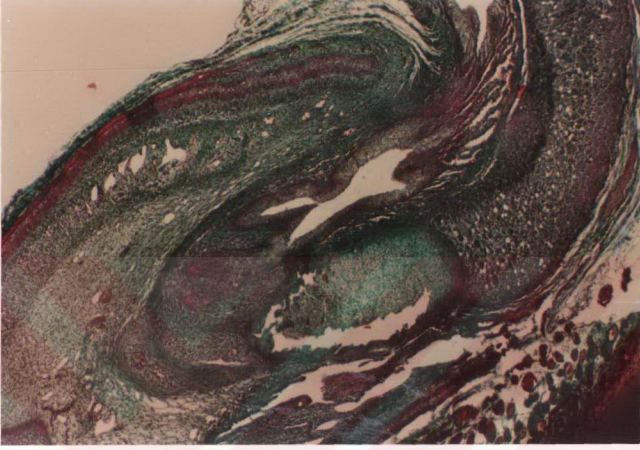
**7 günlük kontrol grubu:** Rat penisinin proksimal segmentinde, membranöz kemik içinde trabekla, laküna ve kemik iliği ayırt edilirken, distal segment kompakt mezenkimatz doku yapısındaydı. Epidermal çıkıntılar, şekillenmeye başlamıştı (Resim -1,2).

**Tx verilen 7 günlük deney grubu:**Bu gruptaki ratların os penisinde belirgin bir atrofi izlenirken,epiderminin gelişiminde herhangi bir anomali izlenmedi(Resim-3).

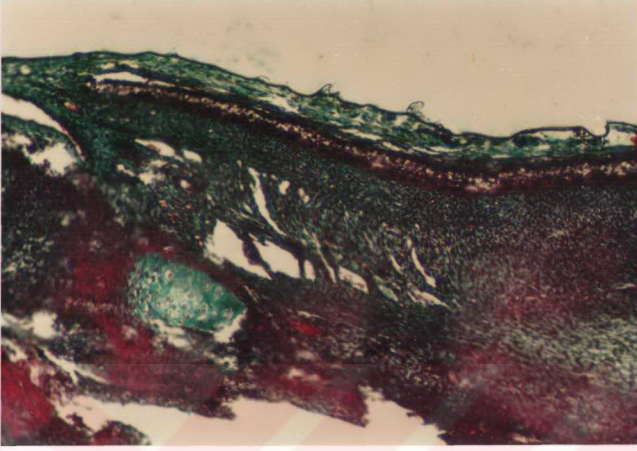


**Resim-1:** Yedi günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti: kp:Korpus kavernosum penis,p:proksimal segment,d:Distal segment, u:uretra,kg:korpus kavernozum glandis (H-E,orijinal büyütme X16)





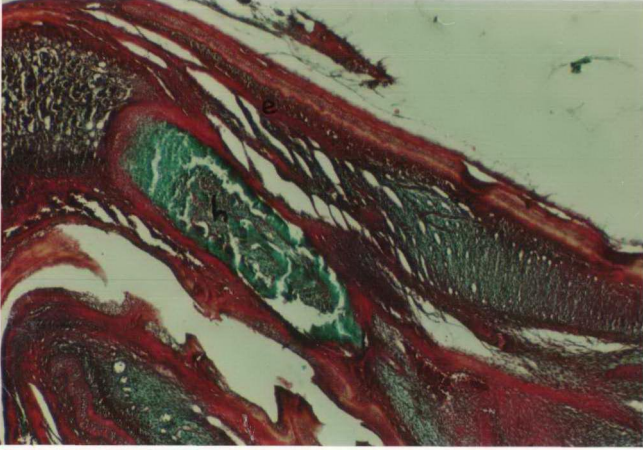
**Resim-2:** Yedi günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesitinden değişik bir görünüm (Masson üçlü boyası ,orijinal büyütme X16).



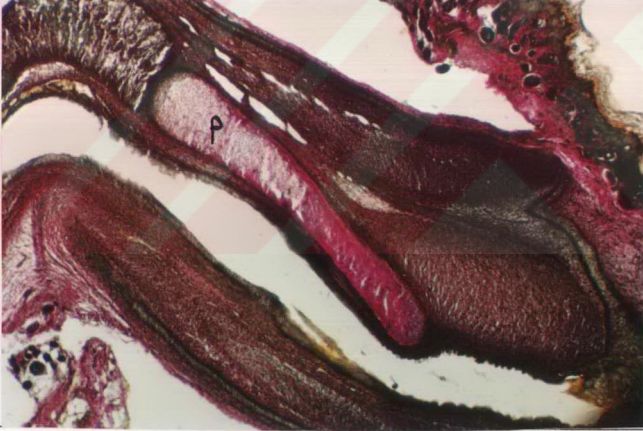
**Resim-3:**Yedi günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:  
Os peniste atrofi izlenirken,epidermisen gelişiminde herhangi bir  
anomali izlenmemektedir (Masson üçlü boyası,orijinal büyümeX41).

**14 günlük kontrol grubu:**Proksimal segmentte lakünaların genişlemesiyle hemopoetik doku miktarında belirgin bir artış gözlenirken, distal segment fibröz materyale sahip bir görünüm arz ediyordu. Epidermal çıkıntılarının gelişimine devam ettiği gözlemlendi (Resim- 4).

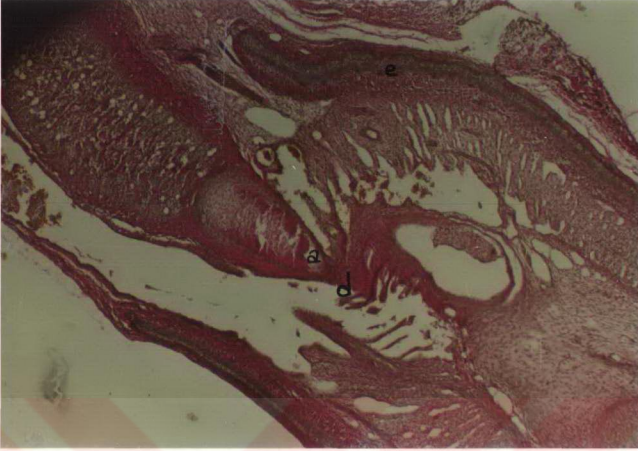
**Tx verilen 14 günlük deney grubu:** Bu gruptaki ratların os penislerinde; proksimal segmentin trabekül ve lakünalarında bir silinme gözlenmesine karşın distal segment, fibröz yapısını korumaktaydı. Hem proximal hemde distal segmentte atrofi izlendi (Resim-5).Aynı grubun başka bir kesitinde; proksimal segmentin alt yarımı ile distal segment rudimentardı. Epidermal çıkıntılarının yoğunluğunda ve boylarında bir kısalma gözlemlendi (Resim-6).



**Resim-4:** Ondört günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti. Hemopoetik doku(h) proximal segmentin lakunalarında genişleme ve epidermal çıkıntılarının gelişimi izlenmektedir(Masson üçlü boyası, orijinal büyütme X16).



**Resim-5:** Ondört günlük Tx uygulanan grubun penisinin longitudinal kesiti. Proksimal segmentin (p) trabekül ve lakünalarında silinme ile birlikte os peniste atrofi izlenmektedir (Verhoeff ,orijinal büyütme X16).



**Resim-6** : 14 günlük Tx uygulanan grubun penisinin longitudinal kesiti. Proksimal segmentin (p) alt yarımı ile(a),distal segmentte(d) rudimenter bir yapı izlenirken,epidermal çıkıntılarının boylarında bir kısalma gözlenmektedir (Verhoeff,orijinal büyütmeX16).

**21 günlük kontrol grubu:** Os penisin proksimal segmentinde lamelli kemik trabeküllerin kalınlaşması ve hemopoetik doku iyi ayırt edilirken, kavernöz dokuya bitişik bölümü hyalin kıkırdakla kaplıydı (Resim -7).

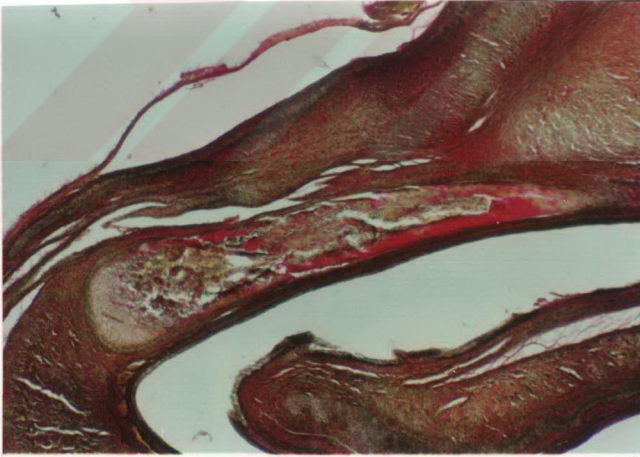
Distal segmentin extrasellüler matrixinde fibröz materyal ve fibrokartilajinöz doku gelişmeye başlamıştı (Resim-8).Glans penis ve prepusyum'un epidermisinde epidermal çıkıntılar belirgin olarak seçilirken hafif bir keratinizasyon gözlemlendi (Resim -9).

**Tx verilen 21 günlük deney grubu:** Deney grubunda rudimenter os penis yanında erektil dokunun lakünalarında silinme gözlemlendi (Resim -10,11).Glans penis ve prepusyumun epidermisinde epidermal çıkıntılar gözlenememekteydi (Resim -12).

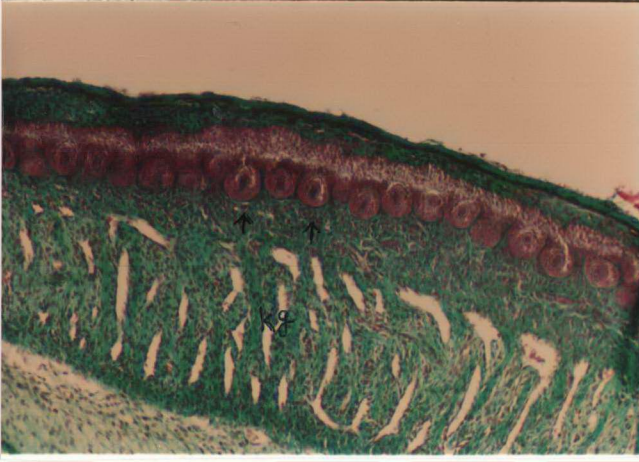




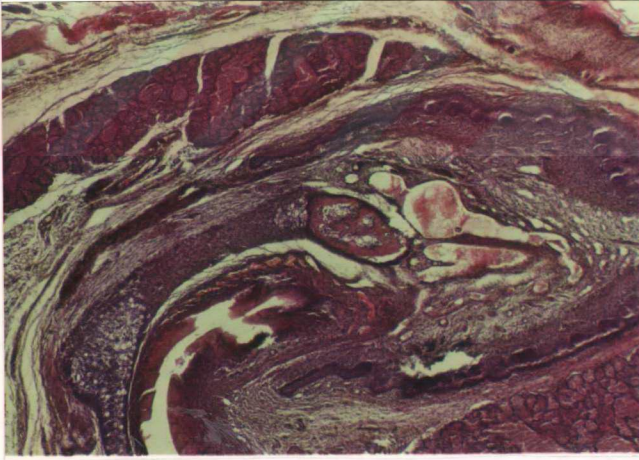
**Resim-7** :Yirmibir günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti. Proksimal segmentte (p) trabekülaların kalınlaşması(t) ve hemopoetik doku artışı(h), hyalin kırkırdak(k) ile distal segmentte(d), fibrokartilajinöz doku gelişimi izlenmektedir.Ayrıca glans penis ve prepusyum epidermisinde iyi gelişmiş epidermal çıkıntılar ve keratinizasyon ( Masson üçlü boyası, orijinal büyütmeX16 ).



**Resim-8** :Yirmi bir günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti.Panoromik görünümü( Verhoeff, orijinal büyütmeX16).

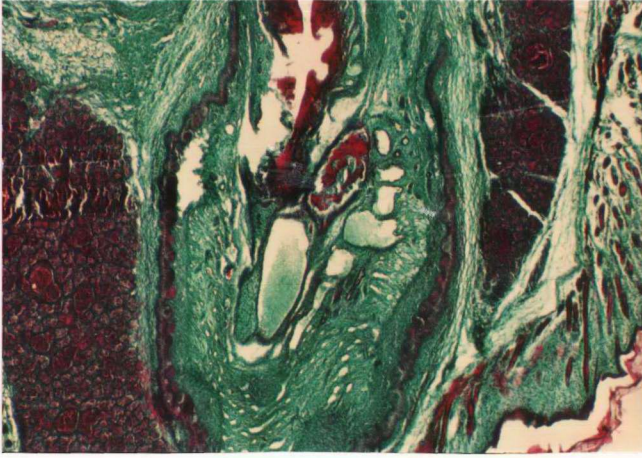


**Resim -9** : Yirmibir günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti: Prepusyumun epidermisindeki epidermal çıkıntılarının görünümü (oklar) ve korpus kavernosum glandis (kg) izlenmektedir (Masson üçlü boyası,orijinal büyütme X16).

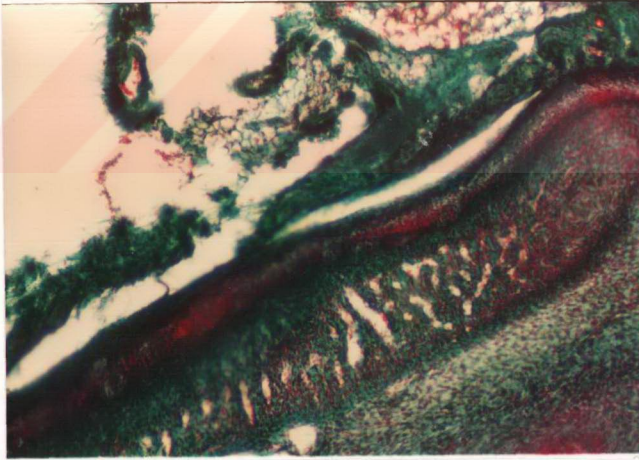


**Resim-10** :Yirmi bir günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti: Eretil dokü lakünalarında silinme ve os peniste atrofi (H-E ,orijinal büyütme X16).





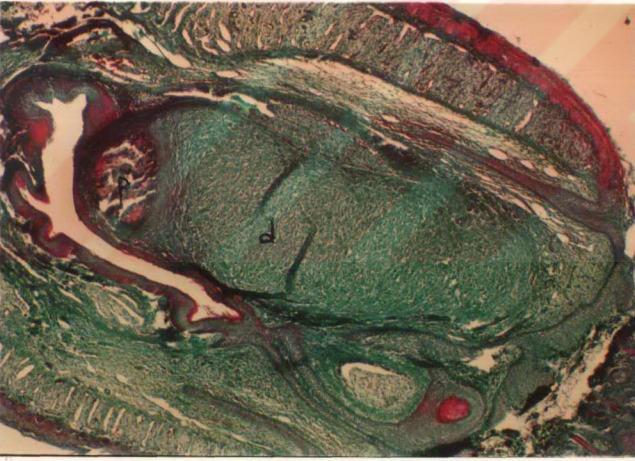
**Resim-11** : Yirmi bir günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti: os penisin atrofik görünümü (Masson üçlü boyası,orijinal büyütme X16).



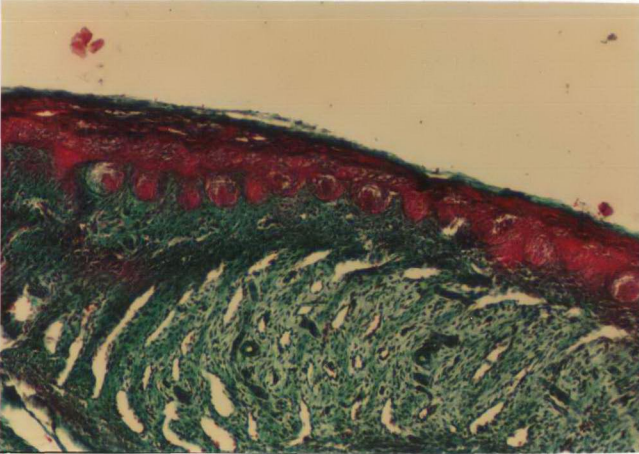
**Resim -12** :Yirmibir günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti Prepusyum epidermisinde epidermal çıkıntılarda silinme (Masson üçlü boyası,orijinal büyütmeX16).

**28 günlük kontrol grubu:** Proximal segmentte endokondral ossifikasyon ilerlerken, distal segmentte fibröz materyal, fibrokartilajinöz dokuya dönüşmüştü(Resim-13).Epidermisteki epidermal çıkıntılar belirginleşmiş ve keratinizasyon ilerlemişti (Resim-14).

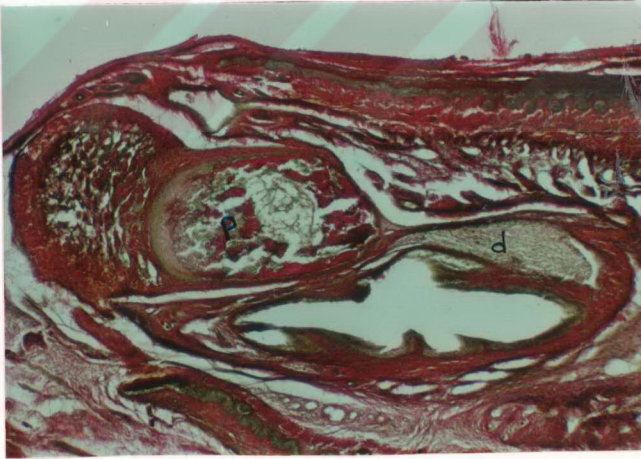
**Tx verilen 28 günlük deney grubu:** Deney grubunun proksimal segmentinde, kemik iliği tamamen ortadan kalkmış olup distal segment atrofik bir durum arz ediyordu (Resim -15).Glans penis ve prepusyumun epiteli, atrofik ve aynı zamanda epidermal çıkıntılarının keratinizasyonda silinme gözlendi (Resim -16).



**Resim-13** :Yirmisekiz günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti: Proksimal segmentte (p) endokondral ossifikasyon yanında, distal segmentte (d) fibrokartilajinöz dokunun gelişimi izlenmektedir (Masson üçlü boyası,orijinal büyütme X16 ).

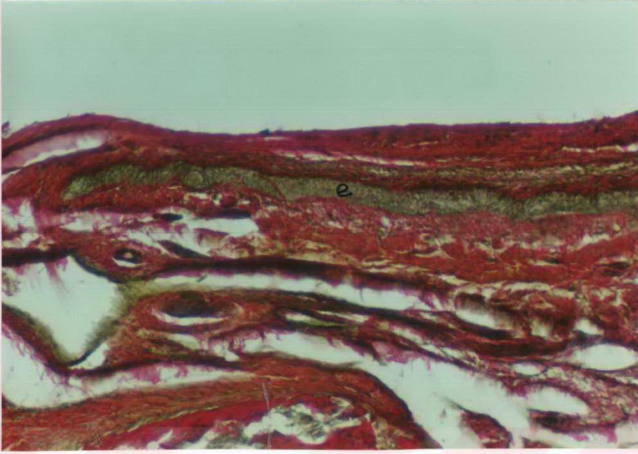


**Resim-14:**Yirmisekiz günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti: Epidermal çıkıntılarının belirginleşmesi ve keratinizasyon artışı (Masson üçlü boyası,orijinal büyütmeye X41).



**Resim-15:**Yirmisekiz günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:Proksimal segmentte(p)hemopoetik doku kaybı ve distal segmentte(d) atrofi (Verhoeff,orijinal büyütmeye X16).

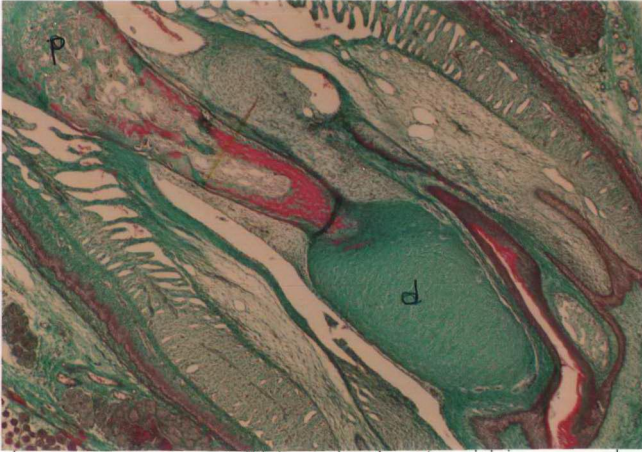




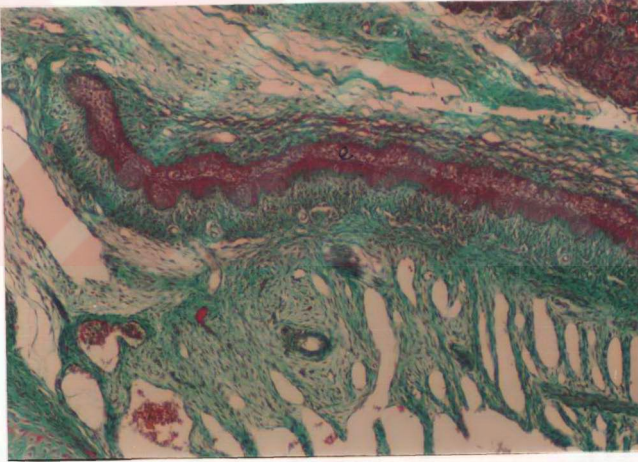
**Resim-16:**Yirmisekiz günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:Prepusyum epitelinde(e) atrofi ve epidermal çıkıntılarının keratinizasyonunda silinme hali (Verhoeff,orijinal büyütmeX41).

**35 günlük kontrol grubu:** Os penisin proksimal segmentinde, ossifikasyon ve distal segmentte kondrositlerin maturasyonunda bir gelişme kaydedildi (Resim-17).Kontrol grubunun başka bir kesitinde epidermiste tabakalaşma ayırt edilmekteydi (Resim 18).

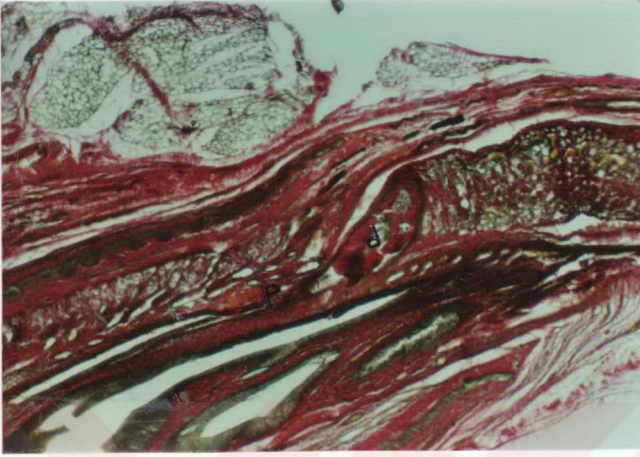
**Tx verilen 35 günlük deney grubu:** Os penisin her iki segmenti rudimenter durumda iken (Resim -19); epidermisin tabakalarında belirsizlik izlendi (Resim- 20).



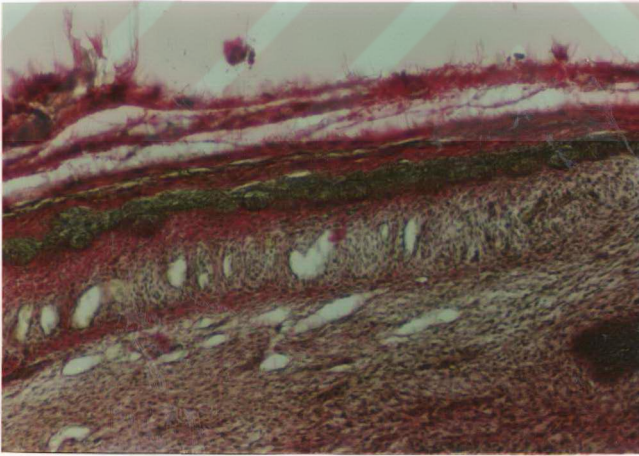
**Resim-17:**Otuzbeş günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti:Proksimal segmentte(p) ossifikasyon,distal segmentteki(d) kondrositlerde matürasyon(Masson üçlü boyası,orijinal büyütmeX16).



**Resim-18:**Otuzbeş günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti:Glans penis(epidermisinde(e) tabakalaşmanın belirginleşmesi (Masson üçlü boyası,orijinal büyütmeX41).



**Resim-19:**Otuzbeşgünlük Tx Uygulanan rat penisinin longitudinal kesit: Her iki segmenti (p,d) rudimenter kalan os penisin görünüm (Verhoeff,orjinal büyütmeX16).

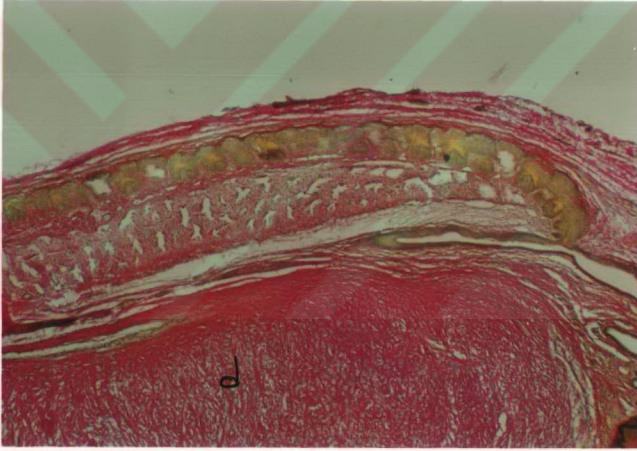


**Resim-20:**Otuzbeş günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:Epidermis tabakalarında silinme hali (Verhoeff,orjinal büyütmeX16).

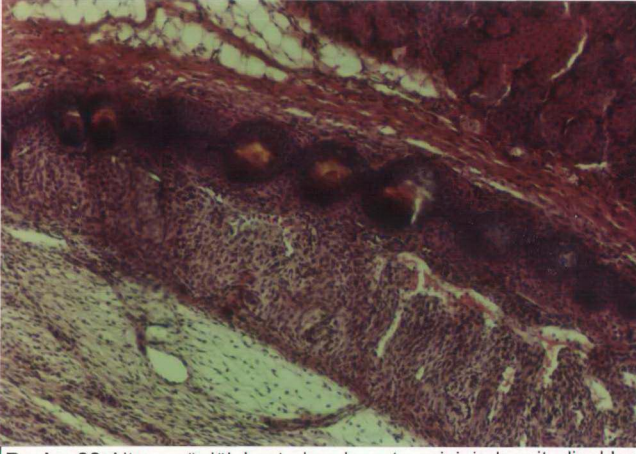


**60 günlük kontrol grubu:** Proksimal segmentin yapısı, membranöz kemik, karakterindeydi (Resim -21). Epidermisin gelişimi ve yüzeyel keratinizasyon belirgin olarak seçilmekteydi (Resim-22).

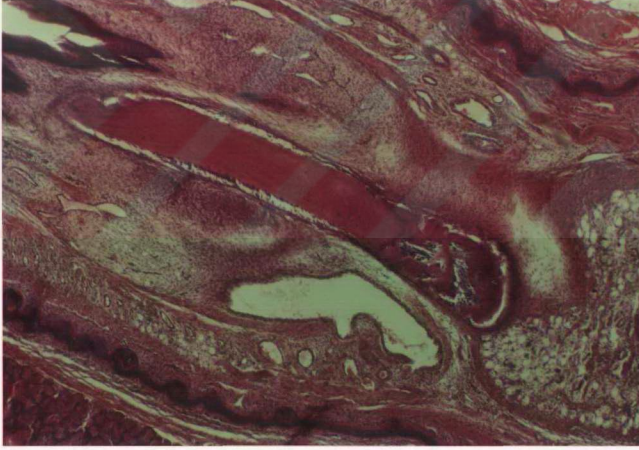
**Tx verilen 60 günlük deney grubu:** Os penisin heriki segmentinde ileri derecede atrofi gözlenirken (Resim-23). Proksimal segmenti örten hyalin kıkırdak ve kemik iliğinden hiçbir iz kalmamıştı (Resim-24). Yine aynı şekilde, distal segment fibrokartilajinöz dokuya rastlanmadı (Resim-23). Atrofik epidermiste keratinleşme tamamen ortadan kaybolmasına karşın yer yer epidermal çıkıntılar izlenmekteydi (Resim-25).



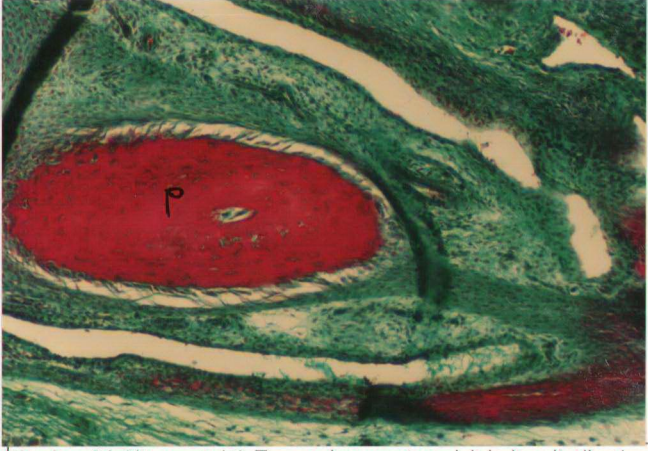
**Resim-21:** Altmış günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti: Distal segmentte(d) Fibrokartilajinöz dokunun gelişimi (Verhoeff, Orijinal büyütme X16).



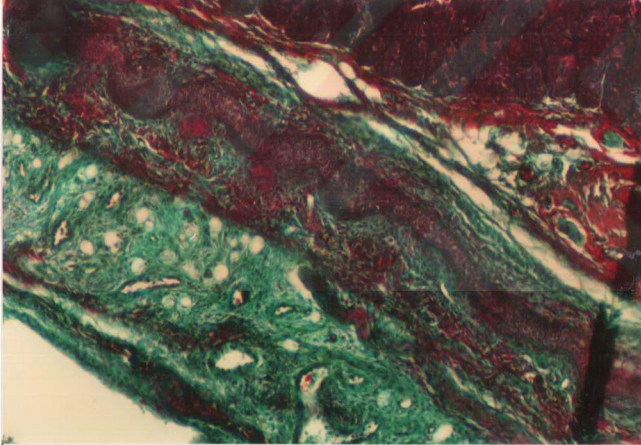
**Resim-22:**Altmış günlük kontrol grubu rat penisinin longitudinal kesiti:Epiderminin ileri gelişimi ve yüzeysel keratinizasyonda belirginlik (H-E, Orijinal büyütme X41)



**Resim-23:**Altmış günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:Os penisin her iki segmentinde (p,d) atrofi (H-E,orijinal büyütmeX16).



**Resim -24:**Altmış günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti:Proksimal segmentte (p)hyalin kıkırdak ve hemopoetik dokunun ortadan kalkması (Masson üçlü boyası,orjinal büyütmeX41).



**Resim-25:**Altmış günlük Tx uygulanan rat penisinin longitudinal kesiti: Epidermiste atrofi ve keratinleşmenin tamamen ortadan kalkması hali (Masson üçlü boyası,orjinal büyütmeX16).



## TARTIŞMA

Ratlarda, penisin normal gelişimi ile ilgili pek çok detaylı çalışmalar yapılmıştır (8,9,14). Kısaca rat penisinde proksimalden distale doğru korpus kavernozum penis doğumdan sonraki birinci haftada, proksimal ve distal segmentler olmak üzere os peniste iki farklı bölge ayırt edildi. Arka ucu hyalin kıkırdakla örtülü olan proksimal segmentte ossifikasyon gelişirken; distal segment kompakt mezenkimatöz bir dokudan ibaretti. İkinci ve üçüncü haftada os penisin proksimal segmenti hemopoetik dokuya sahip lamelli kemik dokuya farklılaşmıştı. Bu dönemde distal segmentin extrasellüler matriksinde fibröz bir materyal seçilmekteydi. Dördüncü haftada ise distal segment tipik fibrokartilajinöz dokuya dönüştüğü izlendi (Resim 13). Bu bulgularımız, daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına paralellik göstermektedir (2,8,10,11). Çalışmamızın, kontrol grubunda, proksimal segmentte hyalin kıkırdak, kemik iliği ve trabeküllerin oluşumu doğumdan sonra ilk haftada saptanırken; Tx enjeksiyonu yapılan deney gruplarında, dördüncü haftada hemopoetik doku ve altmışıncı günde hyalin kıkırdak ortadan kalkmıştı. Tx'e maruz bırakılan deney gruplarında, proksimal segmentin maksimum alanı 60 günlük kontrol grubu ratlarınkinden daha küçüktü. Özellikle proksimal segmentteki hacim küçülmesi altmışıncı günde çok belirgindi. Bu sonuçlar bize, proksimal segmentin gelişiminde Tx'nin öbür antiöstrojenlere nazaran daha çok inhibe edici bir role sahip olduğu göstermektedir (7).

Tx enjeksiyonu yapıp 60.günde sakrifiye edilen denek hayvanlarının proximal segmentinde hyalin kıkırdak saptanmadı (Resim-24). Proksimal segmentin maksimum alanı kontrol grubundan bir hayli küçüktü. Bunun anlamı, Tx hyalin kıkırdağın gelişimini belli dönemde baskı altına almaktadır. Çalışmamızın bu sonuçları daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (7).

Glucksmann ve arkadaşları (2) yaptıkları bir çalışmada doğumdan hemen sonra

antiandrojenlere maruz bırakılan denek hayvanlarında distal segmentin gelişimi ve kemikleşmesi gecikmesine rağmen; kastrasyona tabi tutulanlarda ise bu işin tamamen durduğunu işaret etmişlerdir.

Çalışmamızın 28-60 günlük kontrol grubu ratlarının distal segmentinde fibrokartilajinöz bir doku gözlemlendi. Halbuki Tx verilen 28-60 günlük deneklerde kıkırdak benzeri bir dokuya rastlanılmadığı gibi hacim itibarıyla kontrol grubu ratlarının distal segmentlerinden çok daha küçük olduğu görüldü. Bu sonucumuz Iguchi ve arkadaşlarının(7) çalışma sonuçlarına paralellik arz etmektedir. Bu sonuçlar androjenlerin distal segmentte yer alan fibrokartilajinöz dokunun oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Glans penis derisindeki epidermal çıkıntılar, hem kontrol hemde Tx enjekte edilen 5-10 günlük denek hayvanlarında şekillenmektedir. Fakat bu çıkıntılarının yoğunluğu Tx verilen 10-60 günlük ratlarda kontrol grubu ratlara nazaran daha seyrek. Aynı şekilde prepusyum ve glans penisin epidermisi; kontrol grubunda 10.günde birbirinden ayrılmaya başladığına dair yayınlar mevcuttur (7,10).

Bizim çalışmamızda epidermal çıkıntılar 7-14 günlük kontrol ve Tx verilen ratlarda belirgin bir fark gözlenmedi.

21 günlükten itibaren Tx verilen denek hayvanlarında epidermal çıkıntılar yavaş yavaş silinmekte olduğunu 60 günlük Tx verilen ratlarda ise epidermis atrofik ve keratinleşmenin tamamen ortadan kalktığını saptadık. Daha önceki çalışmalarda kaydedildiği üzere (7,8) prepusyum ve glans penisin epidermislerinin birbirinden ayrılmamasını bizde çalışmamızda gözledik.

**Sonuç:** Doğumdan hemen sonra Tamoxifen verilen ratların os penisinde yer alan fibrokartilajinöz doku, hyalin kıkırdak ve glans penis derisindeki epidermal çıkıntılarının gelişimi sekteye uğramaktadır.

## Ö Z E T

Gebe ratlardan doğan erkek yavrulara, doğumun sıfırncı gününden beşinci gününe kadar günlük 100 µg Tx subkutan olarak enjekte edildi. Total olarak alınan penisler %10 luk notral formalinde fikse edildekten sonra parafin inklüzyonuna alındı. elde edilen parafin kesitleri Hematoksilen-Eozin, Verhoeff ve Tripple ile boyandılar. Os penis ve glans penisin gelişimindeki yapısal değişiklikler incelendi. Ratlar 7,14,21,28,35 ve 60.günlerde sakrifiye edilip penisleri alındı.

Çalışmamızda, kontrol grubu os penisin proksimal segmentinde hyalin kıkırdak, kemik iliği ve trabekül oluşumu doğumdan sonra 7.günde saptanırken; 28-60 günlük kontrol grubu ratlarda distal segmentte fibrokartilajinöz bir doku gözlendi. Tx enjekte edilen ratlarda dördüncü haftada hemopoetik doku, altmışncı günde ise hyalin kıkırdağın ortadan kalktığı gözlendi. Tx verilen 28-60 günlük rat penislerinin distal segmentinde fibrokartilajinöz dokuya rastlanılmadı. Yirmibir günlükten itibaren Tx verilen hayvanların glans penisinde epidermal çıkıntılarının yavaş yavaş silindiği, altmışncı günde ise epidermal çıkıntı ve keratinleşmenin tamamen ortadan kalktığını izledik.

Sonuç olarak neonatal dönemde Tx verilen ratların, os penisinde fibrokartilajinöz doku, hyalin kıkırdak ve glans penisteki epidermal çıkıntılarının gelişiminin engellendiğini saptadık.



## SUMMARY

The newborn male rats were injected with 100 µg Tx as subcutaneous from the day of birth to fifth day. These changes in os penis and glans penis were investigated after the rats had been sacrificed and their penis were removed on the days 7,14,21,28,35 and 60<sup>th</sup>. After fixing in neutral formalin of 10%, the totally taken penis were embedded into paraffin blocks. The obtained paraffin sections were stained with Hematoxyline-eosin, Verhoeff and Trippl. The structural changes in development of os penis and glans penis were investigated.

In our study, while formation of hyaline cartilage, bone marrow and trabecula in proximal segment of os penis was observed on the day 7<sup>th</sup> in the control group, a fibrocartilagenous tissue in distal segment of rats within control group of 28-60 days.

In rats injected with Tx, it was observed that the hemapoetic tissue disappeared in the fourth week and the hyaline cartilage disappeared on 60<sup>th</sup> day. It was also noticed that epidermal spindles in glans penis of rats injected with Tx as from the day of 21 were gradually effected whereas epidermal spindles and keratinization disappeared on the day of sixth.

As a result, we identified that hyaline cartilage, fibrocartilage tissue in os penis of rats injected with Tx prevented the development of epidermal spindles in glans penis.

## KAYNAKLAR

- 1**-Glucksmann,A; Cherry,C.P: The hormonal induction of an os clitoridis in the neonatal and adult rat. *J Anat.* 112:223-231 (1972).
- 2**-Glucksmann,A; Ooka-Souda,S; Mivra-Yasugi,E; Mizuno T: Effect of the neonatal treatment of male mice with antiandrogens and of female with androgens on the development of the os penis and os clitoridis. *J Anat.* 121: 363-370 (1976).
- 3**-Iguchi,T.; Hirokawa,M.; Takasugi,N: Occurence of genital tract abnormalities and bladder hernia in female mice exposed neonatally to tamoxifen. *Toxicology* 42:1-11 (1986).
- 4**-Iguchi,T.; Hirokawa,M.; Changes in male genital organs of mice exposed neonatally to tamoxifen. *Proc.Jap.Acad.Ser B* 62:157-160 (1986).
- 5**-Iguchi,T; Todoroki,R; Yamaguchi,S; Takasugi N; Changes in the uterus and vagina of mice treated neonatally with antiestrogens.*Acta anat.* 136:146-154 (1989).
- 6**-Iguchi,T; Irisawa,S.; Uchima.F.D.A.; Takasugi N.; Permanent chondrification in the pelvis and occurence of hernias in mice treated neonatally with tamoxifen. *Redrod. Toxicol.* 2:127-134 (1988).
- 7**-Iguchi,T, Irisawa S; Uesugi,Y.; Abnormal Development of the os penis in male mice treated Neonatally with Tamoxifen. *Acta Anat.* 139:201-208 (1990).
- 8**-Murakami,R.; Mizuno,T: Histogenesis of the os penis and os clitoridis in rats. *Develop. Growth Different.* 26:419-426 (1984).
- 9**-Murakami,R.; Mizuno,T: Proximal - distal sequence of development of the skeletal tissues in the penis of rat and the inductive effect of epithelium. *J.Embryol. exp. Morph.* 92:133-143 (1986).

**10-Murakami,R:** A histological study of the development of the penis of wild-type and androgen-insensitive mice. *J.Anat.* 153:223-231 (1987).

**11-Murakami,R.;** Autoradiographic studies of the localization of androgen - binding cells in the genital tubercles of fetal rats. *J.Anat.* 151:209-219 (1987).

**12-Murakami,R.;** Development of the os penis in genital tubercles cultured beneath the renal capsule of the adult rats. *J.Anat.* 149:11-20 (1986).

**13-Sam F,Reitman S and Alex C.Gradwohl's.** Clinical laboratory methods and diagnosis.Vol.1 Seventy edition.The C.V.Wesby Company London.1970 pp:935-960

**14-Villmann,A.;** Villmann,H.;

Os penis of the rat. IV. The proximal growth cartilage. *Acta anat.* 117:136-144 (1983).

**15-William S.B; Daniel M,** Inhibition of Rat Uterine gland Genesisby Tamoxifen. *Endocrinology* 117:2238-2248 (1985).

**16-Yoshida,H.;** Kadota,A; Effects of testosterone propionate on neonatal and prepubertal development of os penis in male rats. *Exp.Animal.* 29:39-43 (1980).