

## Alkol (Etanol) Kullanımının Testis Yapı ve İşlevi Üzerindeki Etkileri

Nesrin ÖZFİLİZ\*

Geliş Tarihi: 31.05.2001

**Özet:** Alkolün sürekli kullanımının yavaş yavaş alışkanlık oluşturduğu, kullanan kişilerin sindirim sistemleri, karaciğer ve böbreklerinde rahatsızlıklar ile cinsel güçlerinde azalma olduğu bildirilmektedir. Gebelikleri sırasında alkol kullanan annelerin fötüslerinin vücut ağırlığının düşük konjenital anomalili ve mental gelişmelerinin yavaş ve yetersiz olduğu da tespit edilmiştir. Alkol kullanımının erkek üreme sistemi üzerindeki çarpıcı etkilerini iki ayrı açıdan incelemek mümkündür. Bunlardan ilki bireyin kendisinin alkol kullanması, ikincisi bireyin maternal dönemde plasenta aracılığı ile alkole maruz kalmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol, testis, Sertoli hücresi, Tubulus seminiferus kontortus.

### The Effects of Ethanol Consumption on the Testes and Function

**Summary:** It has been reported that the continuous consumption of alcohol has initiated addiction and the consumers have undergone digestive system, liver and renal diseases as well as sexual impotens. It has been determined that the foetus got light body weight, has got congenital malformations and slow and insufficient mental development as well. The significant effects of consumption alcohol can be examined in two different aspects. The former is individual alcohol consumption, the latter is alcohol exposure via plasenta during the maternal period.

**Key Words:** Ethanol, Testes, Sertoli cell, Seminiferous epithelium

Kimyada mayalanmış içkilerin damıtılması ile elde edilen sıvı olarak tanımlanan alkol (etanol) XIV. yüzyıldan itibaren ilaç olarak kullanılmıştır. Orta çağda Todd ve Behier alkolü ateşli hastalıkların tedavisinde tavsiye etmiş, düşük dozlarda sağladığı tonik etkiden faydalanılmıştır. XVIII. yüzyılda Aristotile alkolün sürekli kullanımının yavaş yavaş alışkanlık oluşturduğu, kullanan kişilerin sindirim sistemlerinde, karaciğer ve böbreklerinde bazı rahatsızlıklar ile cinsel güçlerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Ayrıca gebelikleri sırasında yoğun olarak alkol kullanan annelerin fötüslerinin vücut ağırlığının düşük, konjenital anomalili ve mental gelişmelerinin yavaş ve yetersiz olduğu da tespit edilmiştir<sup>1,2</sup>. Zararlı etkileri XVIII. yüzyıldan itibaren anlaşılmaya başlanmış ve çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuş olmasına

rağmen alkol günümüzde de gençlik çağından itibaren giderek artan miktarlarda tüketilmektedir. Alkol kullanımının erkek üreme sistemi üzerindeki çarpıcı etkilerini iki ayrı açıdan incelemek mümkündür. Bunlardan ilki bireyin kendisinin alkol kullanması, ikincisi bireyin maternal dönemde plasenta aracılığı ile alkole maruz kalmasıdır.

Erkek üreme sistemini, eşey hücrelerini üreten testisler ile bu hücreleri ileten tubulus rektus, rete testis, epididimis, duktus deferens, eklenik genital bezler ve dış genital organ penis oluşturur. Alkol kullanımının bu sistem üzerindeki zararlı etkilerini inceleyen araştırmacılar<sup>3-12</sup> çalışmalarını laboratuvar hayvanlarına günlük kalori ihtiyaçlarının ortalama %19-46'sını oluşturacak düzeyde alkolü içme suyu ile vererek yapmışlardır.

\* Doç. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Histoloji – Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE

Araştırmacılar, uzun süre alkollü diyet ile beslenen rat ve farelerin kontrol grubu hayvanlar ile karşılaştırıldığında; kilo kaybı, testis ağırlığında, epididimiste sperm içeriği ve sperm motilitesinde azalma bildirmektedirler<sup>3-10</sup>. Maternal dönemde de alkollü diyet ile beslenen anaların fütüslerinin kontrollere göre az kilo aldıkları ve testis ağırlıklarının az olduğunu bildiren çalışmalar vardır<sup>4,13-15</sup>. Aslında bu sonuçlar alkollü diyet ile beslenmenin testislerde hücresele düzeyde meydana getirdiği bir dizi değişiklik ve sentez mekanizmalarındaki bozuklukların sonucudur.

Testislerde eşey hücrelerinin üretildiği kanalcıklar olan tubulus seminiferus kontortus duvarında spermatogenik seriyi oluşturan hücreler ve bunlar arasında yer alan destek, koruma gibi fonksiyonları üstlenen Sertoli hücreleri vardır. Spermatogenik serinin en genç hücreleri bazal lamina üzerine oturan hücreler spermato-gonyumlardır. Puberte dönemine kadar sadece bu hücreler vardır. Pubertede hormonal etki ile mitoz bölünme geçirip çoğalırlar ve diğer tip hücreleri oluştururlar. İkinci sırada en iri spermatogenik hücreler olan primer spermatisitler yer alır ve mayoz bölünmenin birinci evresini geçirerek sekonder spermatisitleri oluştururlar. Sekonder spermatisitler kısa bir süre içinde mayoz bölünmenin ikinci mitozunu geçirerek spermatidlere dönüşürler. Spermatogonyumlar, primer ve sekonder spermatisitler ile spermatidler arasında madde alışverişini sağlayan intersitoplazmik köprüler vardır. Bu köprüler spermatisitogenezisin tamamlanmasını sağlar. Spermatisitogenezis tamamlandıktan sonra spermatidler bölünmeksizin şekil değişikliği geçirerek spermiogenezis ile olgunlaşır. Bu iki olay zinciri spermatogenezis olarak adlandırılır. Eşey hücreleri arasında yer alan Sertoli hücrelerinin hücre sınırları belirsiz, nukleusu kromatinden fakirdir. Sertoli hücreleri aralarındaki zonula okludensler ile tubulus seminiferus kontortusu çepeçevre saran bir tabaka oluştururlar. Zonula okludensler ekstra tubuler ve intra tubuler aralığa makro moleküllerin geçişini önler. Böylece Sertoli hücreleri ve peritubuler doku birlikte kan testis bariyerini oluştururlar. Sertoli hücreleri gelişen spermatid ve spermatozoonların desteklenme, korunma ve beslenme fonksiyonlarının yanısıra tubulus seminiferus kontortuslardan kanallara sperm taşınması için gerekli sıvıyı, spermatogenezisin devamı için

gerekli olan testosteronu belirli bir düzeyde tutmaya yarayan ABP (Androjen Binding Proteini), embriyonal dönemde de erkekte müller kanallarının gerilemesini uyaran anti müllerian hormonu salgılar<sup>16,17</sup>.

Anderson ve Ark.<sup>3</sup>, 20 gün yaşından itibaren 1 ay süre ile total kalori ihtiyacının %19'unu içeren alkol verilmiş farelerde; tubulus seminiferus kontortus bütünlüğünün bozulduğunu, eşey hücrelerinde kayıp ve dejenerasyon olduğunu, tubul lumeninin kontrollere göre küçük ve ölü hücresele unsurlar ile dolu olduğunu bildirmiştir. Eşey hücrelerinden özellikle spermatid-lerin çok fazla defektli ve Sertoli hücrelerinin sınırları içerisinde bozulma safhasında olduklarını tespit etmişlerdir. Elektron mikroskopik incelemelerde, Sertoli hücrelerinde atipik çekirdek invaginasyonları ve çekirdek şeklinde düzensizlik, sitoplazmada lipid inkluzyonları saptamışlardır. Bu inkluzyonların bazılarını da ışık mikroskop düzeyinde vakuoller olarak izlemişlerdir. Tubulus seminiferus kontortus lumeninde çok sayıda Sertoli hücre döküntüsü de saptamışlardır. Bu sonuçlardan alkolün öncelikli hedefinin Sertoli hücreleri aracılığı ile eşey hücreleri olduğu sonucuna varmışlardır. Oliveria ve Ferraira ile Anderson ve Ark.<sup>5,18</sup>'nin fare ve ratlar ile yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Sertoli hücreleri ile in vitro ortamda çalışan Fargahalli ve Ark.<sup>19</sup> ise alkolün metabolizmasının bir sonucu olarak bu hücreler üzerinde doğrudan toksik etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

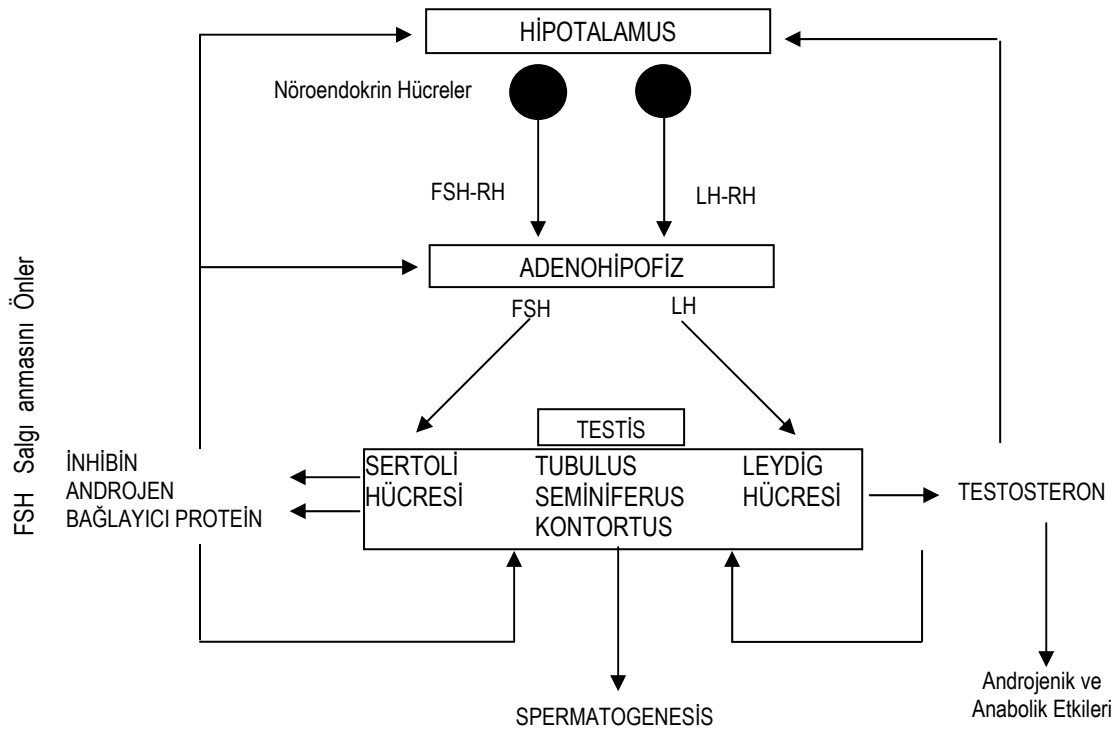
Sprague Dawley ratlarda 9 hafta süren bir çalışmada<sup>20</sup> kronik alkolizm oluşturulmuş, testiküler deoksiribonükleik asit işaretleme yöntemiyle spermatisitlerde olduğu kadar spermatogonyumlarda da apoptotik hücre sayısında artış saptanmıştır. Shinai ve İkemoto<sup>21</sup> süttten yeni kesilmiş ratlara 7 hafta süre ile total kalori ihtiyacının % 36'sını alkol oluşturacak şekilde hazırladıkları diyetle, yüksek oranda yağ, az miktarda protein içeren temel dayalı bir beslenme uyguladıklarında, karaciğer hasarı ile birlikte testis atrofisinin de şekillendiğini görmüşlerdir. Tubulus seminiferus kontortus duvarı ve Sertoli hücrelerinde bu konuda çalışan araştırmacıların<sup>3,5,18</sup> bulgularına benzerlikler yanında, tubulus seminiferus kontortus duvarında kıvrımlanma, düzensizlik, bazal membranlarda katlanma ve lamina densada lamelleşme saptamışlardır. Bazal membranlarda meydana

gelen bu bozukluklara bağı olarak şekillenen permeabilite artışını Fargahalli ve Ark.<sup>6</sup>'da kısa süreli etanol uygulanmış olan rat testislerinde vasküler bir kontrast ajanı olan "gonadimum diethylene tetramine pentaacetic acit" derivatı ile biyokimyasal olarak ortaya çıkarmışlardır.

Tubulus seminiferus kontortuslar arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde yer alan Leydig hücrelerinin eksentrik yerleşimli iri bir çekirdeğe ve steroid hormon sentezleyen hücreye özgü organellere (granülsüz endoplazma retikulumu, mitokondri, golgi kompleksi ve lipid granülleri) sahiptir. Çeşitli trofik hormonların etkilerine duyarlı, androjenik maddelerin üretiminde aktif olarak fonksiyon yapan hücrelerdir. Leydig hücreleri testosteron, dihidrotestosteron ve östradiol üretirken Luteinize edici Hormon (LH), Growth Hormon (STH), Follikül stimulan Hormon (FSH), Östrojen, Prolaktin, Human Chorionic Gonadotropinin (HcG)'nin etkileri ile uyarılabilirler<sup>22,23</sup>. Şekil-1'de spermatogenezin hormonal kontrolü anlatılmaktadır. Uyarılmanın değişik aşamalarında Leydig hücrelerinin sitolojik

olarak Leydig hücrelerinde meydana gelebilecek değişiklikleri Goldblat ve Gunning<sup>24</sup> iki grupta toplamış, birinci grupta: gruplanmış mitokondriler, endoplazma retikulumunda helezoni halkalar, reinke kristalleri, lipid damlacıklarında azalma ve mikrofilament yığınları ikinci grupta; sitoplazmik organellerin şişmesi ile karakterize vakuollü hücreler, reinke kristalleri ve parakristalin dizileridir.

Gavaler ve ark.<sup>4</sup> 6 hafta süre ile total kalorinin %36'sını alkolün oluşturduğu beslenme uygulanan ratlarda, Leydig hücrelerinin sitoplazmasının az, fincan şekilli ve genişlemiş mitokondri sayılarının da fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Anderson ve ark.<sup>3</sup> ise deneme gruplarında eşey hücreleri ve Sertoli hücrelerinde belirgin olarak gördükleri değişikliklere karşın, Leydig hücrelerinde ne ışık mikroskopik ne de ultrastruktürel düzeyde farklılık tespit etmemişlerdir. Santucci ve ark.<sup>25</sup> erişkin rat testislerinden izole ettikleri Leydig hücrelerini in vitro ortamda üreterek testosteron biyosentezini incelemiş, alkolün metabolize edilmesi sırasında ortaya çıkan ilk ürün asetaldehidin testosteron



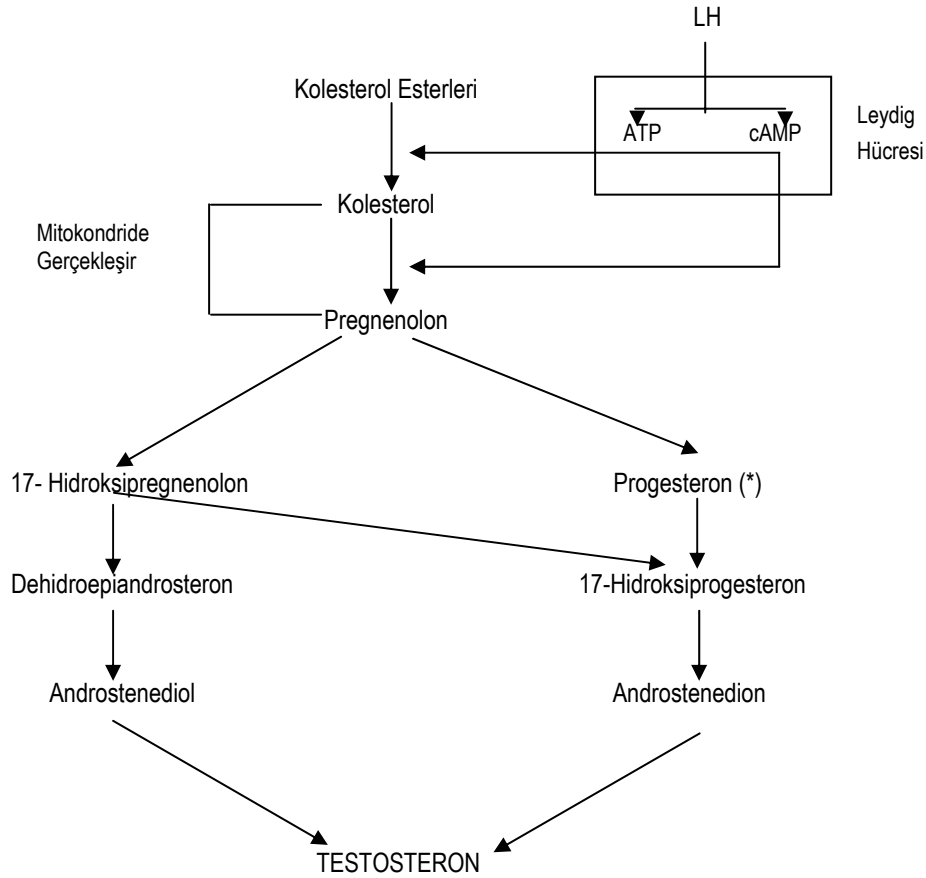
Şekil 1:  
Spermatogenesis'in Hormonal Kontrolü

görünümünde normal kabul edilebilecek değişiklikler vardır ancak, alkol kullanımına bağı

üretimini % 44'lere kadar düşürdüğünü ortaya çıkarmışlardır. İn vitro ortamda alkol

dehidrojenazın bir inhibitörü olan 4-methylpyrazole ilavesinin alkolün testosteron sentezi üzerindeki olumsuz etkisini engelleyebildiğini tespit etmişlerdir. Shinai ve Ikemoto<sup>21</sup> kronik alkolik ratlarda testisin intersitisyel dokusunda alkol dehidrojenaz aktivitesi artarken testosteron düzeyinin azaldığını bildirerek benzer bir sonuç ortaya koymuşlardır. Alkol kullanımının testosteron sentezini farklı yaşlarda farklı şekillerde etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır. Little ve ark.<sup>26</sup> seksüel olgunluğa ulaşmamış ratlarda LH'daki değişikliklere bağımlı olmaksızın testosteron sentezinin arttığını, 45 günlük ve daha yaşlı ratlarda ise testosteron sentezinin azaldığını bildirmişlerdir. Lee ve ark.<sup>27</sup> metanol gazlarının inhalasyonunun 18 ay yaşlı ratlarda düşük dozlarda herhangi bir inhibitör etki oluşturmazken, 13 hafta süre ile 800 ppm uygulanmasının hem testiküler dejenerasyona, hem de testosteron sentezinde azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. Emanuelle ve ark.<sup>28</sup> ise

puberte yaşına yakın alkol verilen ratlarda serum testosteron düzeyinde belirgin düşüşler olurken alkolün geri çekilmesi ile kısa sürede iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir. Erişkin ratlarda, etanolün direkt olarak merkezi sinir sistemi aracılığı ile LH ve FSH salınımını azaltarak gonadotropinlerin salgılanmasını engellediğini fakat reseptörlerin sentez ve dengesinin baskılanmadığını, LH salgılanmasının azalması nedeni ile LH reseptörlerinin azaldığını tespit eden çalışmalarda<sup>29,30</sup> araştırmacılar bu sonucun steroidogenezis üzerinde alkolün direkt etkilerini açıklayamayacağını bildirmişlerdir. Anderson ve Sjövall<sup>31</sup> ise, ergin ratlarda alkolün steroid yoğunluğu üzerinde etkili olduğunu bildirmiş, testislerden alınan doku örneklerinde gaz kromatografi yöntemi ile 17-hidroksipregnenolone/17-hidroksiprogesteron oranı, androstenoidol / dehidroepiandrostenoidon arasındaki oranların azalarak testosteron miktarının düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu olayın temelinde karaciğerde asetil koenzim A'dan steroid hormonların ön



\* İnsanlarda bu yolla sentez nadirdir.

Şekil 2:  
Leydig Hücresinde Testosteronun Sentezi

maddesi olan kolesterol sentezinin bozulduğu ve kolesterol sentezinin bozulmasına bağlı olarak sentezlenen testosteron miktarının azaldığını düşünmekteyiz. Şekil-2’de Leydig hücresinde testosteronun sentez mekanizması açıklanmaktadır<sup>22</sup>. Tentler ve ark.<sup>32</sup> ise erken puberte, orta puberte ve genç erişkin dönemlerinde akut alkol uygulanmasının hem serum testosteron hem de growth hormon düzeyini belirgin olarak düşürdüğünü saptamışlardır.

Alkolün lipid peroksidasyonunu uyararak, testosteron sentezini bozduğu hipotezini savunan araştırmacılar<sup>33</sup> ile bu hipotez doğrultusunda diyetlerine vitamin E ilave edilerek yapılan çalışmalarda<sup>34,35</sup> testosteron sentezinin normal düzeylere çıkarılabildiği bildirilmiştir.

Tubulus seminiferus kontortuslarda üretilen spermatozoonların bir ölçüde depolandığı ve olgunlaştığı bölüm olan epididimisin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü periferik dolaşım ve testis sıvısındaki androjenler tarafından sağlanmaktadır. Srinkat ve ark.<sup>36</sup> albino ratlarda alkol verilen grupta serumda ve epididimiste testosteron ve dihidrotestosteron konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığını belirlerken, alkolün geri çekilmesi ile birlikte bu değerlerin normal düzeylere çıktığını bildirmişlerdir. Ayrıca alkol verilen grupta normal yapılı görülen spermatozoonların bile ileri doğru hareketinin yüzdesinin önemli ölçüde azaldığını, alkolün geri çekilmesi ile normale döndüğünü bildirmişlerdir. Alkolün asıl hedefinin Sertoli hücreleri ve bu hücreler aracılığı ile eşey hücreleri olduğunu savunan Anderson ve ark.<sup>37</sup>’nin yaptıkları çalışmada kontrol gruplarında spermatozoonların baş, boyun, orta parça, prensipal parça ve son parça olmak üzere 5 bölümden oluştuğunu saptamış, deneme gruplarında ise çok sayıda spermatidin baş bölgesinde fertilizasyona yardımcı akrozomun deforme olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca baş ile orta parçanın birleştiği boyun bölgesinde, orta parçanın da flagellum, fibröz kılıf ve mitokondrionlarında deformasyonlar tespit etmişlerdir.

Alvarez ve Ark.<sup>37</sup> insan spermatozoonlarında, inkübasyon ortamına 5mM etanol ilave edildiğinde akrozomal kaybın arttığı, daha yüksek dozlarda da akrozomsuz spermilerin ortaya çıktığını saptamışlardır. Sperm plazma membranındaki kolesterol kaybının kapasitasyonu engelleyebileceğini bildirmişlerdir.

Rogers ve Ark.<sup>38</sup> da alkol kullanımının hamster ve insan sperminin oosite penetrasyonunu engellediğini ancak bu etkinin reversibl olduğunu göstermişlerdir.

Bireyin maternal dönemde plasenta aracılığı ile alkole maruz kalması halinde de testosteron düzeyinin belirgin olarak düştüğünü bildiren çalışmalar vardır<sup>4,13</sup>. Mc Givern ve Ark.<sup>14</sup> fetal dönemde alkole maruz kalan erkek fötüslerin testislerinin doğumda incelenmesi sonucunda; Leydig hücrelerinde sayıca azalma ve tubulus seminiferus kontortuslarda büyük vakuoller bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar<sup>13,14</sup> prenatal dönemde; alkole maruz kalan erkek yavruların beyin seksüel farklılaşma için duyarlı olduğu periyod süresince androjenlerin kesilmesine bağlı olarak etkilenebileceğini ve demaskülinizasyona ait belirtiler gözlenebileceğini saptamışlardır. Bu nedenle prenatal dönemde yeterli düzeyde testosterona ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Blanchard ve Hannigan<sup>15</sup> ise alkole maruz kalmanın gonad gelişimini etkileyebileceğini ancak gonadal hormonlara bağlı davranışları mutlaka etkilemediğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; uzun süreli alkol kullanımının sertoli hücreleri arasındaki bağlayıcı kompleksleri etkileyerek kan-testis bariyerini bozduğu spermatogenezisi etkilediği tespit edilmiştir. Eşey hücrelerinde kayıp ve dejenerasyon saptanmıştır. Spermatozoonlarda fertilizasyona yardımcı olan akrozom defektleri yanısıra, flagellum, fibröz kılıf ve mitokondrionlarında deformasyonlar belirlenmiştir. Leydig hücrelerindeki yapısal değişiklikliğin genişlemiş mitokondri sayısında artış ve lipid damlacıklarında azalma ile karakterize olduğu testosteron miktarının azaldığı bildirilmiştir. Prenatal dönemde de alkole maruz kalan fötüslerin tubulus seminiferus kontortus bütünlüğünün bozulduğu, Leydig hücrelerinde sayıca azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca androjenlerin kesilmesine bağlı olarak demaskülinizasyona ait belirtiler gözlenebileceği belirlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Kruse, J.: Alcohol Use During Pregnancy, Am. Fam. Physician, 1973; 29 (4): 199-203.
2. Sharma, A., Rawat, A.K.: Toxicological Consequences of Chloroquine and Ethanol on the

- Developing Fetus, *Pharmacol. Biochem. Behaviour.*, 1989; 34: 77-82.
3. Anderson, R.A., Berryman, S.H., Philips, J.F., Feathergill, K.A., Zaneveld, L.J. Russell, L.D.: Biochemical and Structural Evidence for Ethanol Induced Impairment of Testicular Development: Apparent Lack of Leydig Cell Involvement. *Toxicology and Applied pharmacology*, 1989; 100, 62-85.
  4. Gavalier, J.S., Perez, H.A., Estes, L.A., Van, T.: Morphologic Alterations of Rat Leydig Cell Induced Ethanol: *Pharmacol Biochem. Behaviour*, 1987; 341-347.
  5. Olivera, C., Ferreira, A.L.: Effect of Alcohol on the Rat Juxtastomatic Pelvic Ganglia and Gonads: *Gegenbaurs Morphol. Jahrb. Leipzig.*, 1987 133, 771-780.
  6. Fargahalli, H., Williams, D.S., Gavalier, J., Van, T.: Effects of Short Term Ethanol Feeding on Rat Testes as Assessed by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy, <sup>1</sup>H NMR Imaging, and Biochemical Methods. *Alcohol, Clin. Exp. Res.*, 1991; 15 (6) 1018-1023.
  7. Anderson, A.R., Phillips, J.F., Zaneveld, L.J.: Chronic Ethanol Ingestion During Puberty Alters the Transient Increase in Testicular 5 $\alpha$ -reductase in the Swiss-Webster mouse: *Journal of Andrology*, 1989; 10, 1 28-36.
  8. Nordmann, R., Ribiere, C., Rouach, H.: Ethanol Induced Lipid Peroxidation and Oxidative Stress in Extra Hepatic Tissues: *Alcohol and Alcoholism*, 1990; 25, 2/ 3 231-237.
  9. Calleja, E.J., Rodriguez, T., Fernandez, T., Vaquera, P.: Testicular Changes Produced by Alcohol: *Actas Urol Esp.*, 1997; 21 (4): 337-342.
  10. Marinez, F.E., Martinez, M., Padovani, C.R., Bustos, O.E.: Morphology of Testis and Epididymis in Ethanol Drinking Rat Strain (UChA and UchB): *J. Submicrosc Cytol Pathol.*, 2000; 32 (2): 175-184.
  11. Balıkcıer, M., Özfiliz, N., Erdost, H., Arslan, A.: Kronik Alkolik Sıçanlarda Maternal Alkol Tüketiminin Plasenta Yapısı ve Gelişimi Üzerine Etkisinin Histolojik Yönden İncelenmesi: *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi.*, (Baskıda – Sayı: 3, Cilt: 19, Yıl: 2000).
  12. Arslan, A.: Etanolün Sıçan Fötüslerinde Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi Üzerine Etkisinin Histolojik ve Morfometrik Yönden İncelenmesi. (Doktora Tezi) *Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* (1997).
  13. McGivern, R.F., Handa, R.J., Redei, E.: Decreased Postnatal Testosterone Surge in Male Rats Exposed to Ethanol During the Last Week of Gestation: *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1993; 17 (6) 1215-1222.
  14. McGivern, R. F., Raum, J. W., Salido, E., Redei, E.: Lack of Prenatal Testosterone Surge in Fetal Rats Exposed to Alcohol: Alterations in Testicular Morphology and Physiology. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 1988; 12, 2, 243-247.
  15. Blanchard, B.A., Hannigan, J.H.: Prenatal Ethanol Exposure Effects on Androgen and Nonandrogen Dependent Behaviours and Gonadal Development in Male rats: *Neurotoxicol Teratol.*, 1994; 16 (1) 31-39.
  16. Ross, H. M., Romrell, J.L., Kaye, I.G.: *Histology a Text and Atlas*, Williams & Wilkins, third edition, Baltimore (636-677) 1995.
  17. Gartner, L.P., Hiatt, L.J.: *Colour Textbook of Histology*, W.B. Saunders Company (403-421) 1997.
  18. Anderson, A.R., Willis, B.R., Phillips, J.F., Oswald, C., Zaneveld, J.D.: Delayed Pubertal Development of the Male Reproductive Tract Associated With Chronic Ethanol Ingestion: *Biochemical Pharmacology*; 1987; 36 (13) 2157-2167.
  19. Fargahalli, H., Williams, D.S., Caraceni, P., Borle, A.B., Gasbarrini, A., Gavalier, J., Rilo, H.L., Ho, C., Van, T.: Effect of Ethanol on Energy Status and intracellular calcium of Sertoli cells: A Study Using Immobilized Perfused Cells: *Endocrinology*, 1993; 133 (6) 2749-2755.
  20. Zhu, Q., Meisinger, J., Emanuelle, N.V., Emanuelle, M. A., Lapaglia, N., Van, T.: Ethanol Exposure Enhances Apoptosis Within the Testes: *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2000; 24 (10) 1550-1506.
  21. Shinai, T., Ikemoto, I.: Mechanism of Alcoholic Testicular Damage: *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.*, 1992; 82 (3) 305-314.
  22. Noyan, A.: *Fizyoloji Ders Kitabı*, Meteksan Anonim Şirketi: 8. Baskı, 1106- 1116 (1993).
  23. Guyton, A.C., Hall, E. J.: *Tıbbi Fizyoloji*, Yüce Yayın, 9. Basım 1003-1016 (1996)
  24. Goldblatt, P.J., Gunning, W.T.: Ultrastructure of the Intersititial Cells of Leydig, Stimulated and Unstimulated: *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 1985; 15 (6) 41-450.
  25. Santucci, L., Graham, T.J., Van, T.: Inhibition of Testosterone Production by Rat Leydig Cells With Ethanol and Acetaldehyde: Prevention of Ethanol Toxicity With 4- Methylpyrazole: *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1983; 7 (2) 35- 39.
  26. Little, P.J., Adams, M.L., Cicero, T.J.: Effects of Alcohol on the Hypothalamic- Pituitary- Gonadal Axis in the Developing Male Rat: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992; 263 (3) 1056-1061.
  27. Lee, E., Brady, A.N., Brabec, M.J., Fabel, T.: Effects of Methanol Vapors on Testosterone

- Production and Testis Morphology in Rats: *Toxicol Ind. Health.*, 1991; 7 (4) 261- 275.
28. Emanuelle, N.V., LaPaglia, N., Vogl, W., Steiner, J., Kirsteins, L., Emanuelle, M. A.: Impact and Reversibility of Chronic Ethanol Feeding on the Reproductive Axis in the Peripubertal Male Rat: *Endocrine*, 1999; 11 (3) 277- 284.
  29. Esquifino, A.I., Mateos, A., Agrasal, C., Martin, J., Canovas, M., Feroso, J.: Time Dependent Effects of Alcohol on the Hypotalamic Hypophyseal Testicular Function in the Rat: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.*, 1989;13 (2) 219- 223.
  30. Salonen, I., Huhtaniemi, I.: Effects of Chronic Ethanol Diet on Pituitary Testicular Function of the Rat: *Biology of Reproduction*, 1990; 42, 55- 62.
  31. Anderson, S.H.G., Sjövall, J.: Effects of Ethanol on Steroid Profiles in the Rat Testis: *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1985; 876, 352- 357.
  32. Tentler, J.J., Lapaglia, N.,Steiner, J., Williams, D., Castelli, M., Kelley, M. R. Emanuelle, N. V., Emanuelle, M.A.: Ethanol Growth Hormone and Testosterone in Peripubertal rats: *Journal of Endocrinology*, 1997; 152, 477- 487.
  33. Schlorff, E.C., Husian, K., Somani, S.M.: Dose and Time Dependent Effects of Ethanol on Antioxidant System in Rat Testes: *Alcohol*, 1999; 18 (2- 3) 203- 214.
  34. Khoka, A.M., Kashko, M.F., Voronov, P.P.: Effects of Ethanol and Lipid Peroxidation on Testosterone Biosynthesis by Intersitial Cells of Rat Testes: *Ukr. Biokhim. Zh.*, 1993; 65, (4) 111- 115.
  35. Zhang, X., Liu, Q., Ha, J.: Protection of Vitamin E Against Testis Lipid Peroxidation Induced by Iron and Ethanol: *Wei Sheng Yan Jiu.*, 1998; 27 (3): 184-186.
  36. Srinkanth, V., Malini, T., Arunakaran, J., Govindarajulu, P., Balasubramanian, K.: Effects of Ethanol Treatment on a Epididymal Secretory Products and Sperm Maturation in Albino Rats: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*, 1998; 288 (2) 509- 515.
  37. Alvarez, J.G., Lee, M.A., Iozzo, V.R., Lopez, I., Touchstone, C.J., Storey, T.B.: Ethanol Accelerates Acrosomal Loss in Human Spermatozoa: *Journal of Andrology*: 9 (6) 357- 366 (1988).
  38. Rogers, J.B., Mervina, K.M., Vaugh, W.K.: Ethanol Inhibits Human and Hamster Sperm Penetration of Eggs: *Gamete Research*: 16, 97- 107 (1987).