

Kadın ve Erkek Beyninin Farklılıkları

Ertuğrul Eşel¹

ÖZET:

Kadın ve erkek beyninin farklılıkları

Kadın ve erkeklerin beyin işlevleri arasında bazı farklılıklar olduğu son yıllardaki bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Bunun dışında kadın ve erkek beyninin yapısal, fizyolojik ve biyokimyasal olarak da bazı farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Ancak cinsiyetler arasındaki işlevsel farklılıkların bu yapısal ya da biyokimyasal farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı çok belirgin değildir. Beynin yapısında ve işlevlerinde görülen cinsiyete özgü bu iki yönlülüğün (dimorfizm) ve cinsel kimlik ve yönelimin gelişiminin büyük oranda doğumdan önceki hassas bir dönemde beyin maruz kaldığı gonadal steroidlerin tür ve düzeyine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda beyin cinsiyetler arasındaki işlevsel ve yapısal farklılıkları gözden geçirilecek ve bu farklılıkların embriyolojik ve evrimsel temellerine de değinilecektir.

Anahtar sözcükler: beyin, gelişim, cinsiyet, evrim, cinsel yönelim

Klinik Psikiyatri Bülteni 2005;15:138-152

ABSTRACT:

Differences between male and female brains

Recent scientific investigations have revealed some considerable differences in the brain functions of women and men. It is known that male and female brains differ in certain structural, physiological and biochemical aspects. However, it is not clearly known whether the functional differences between the two genders originate from these structural or biochemical differences. This sexual dimorphism in the structures and functions of the brain, and gender identity and orientation are thought to result, to a great extent, from the type and the level of the gonadal steroids which the brain is exposed to in a critical period of the embryonal development. In this paper, the functional and structural differences of the brain between the male and female genders will be reviewed, and the embryological and evolutionary explanations will be discussed.

Key words: brain, development, gender, evolution, sexual orientation

Klinik Psikiyatri Bülteni 2005;15:138-152

GİRİŞ

Kadın ve erkeklerin beyin işlevlerinin farklı olduğu tartışılmaz bir gerçektir. Birisi daha iyi ya da daha kötü değildir, sadece farklıdır. Kadın ve erkeklerin davranışsal olarak birbirlerinden farklı oluşlarının onlara bebekliklerinden itibaren farklı davranılmasından mı, yoksa aralarındaki biyolojik farklılıklardan mı kaynaklandığı yıllardır tartışlagelen bir konudur. Son yıllarda yapılan nörobilimsel çalışmalar bu farkın iki cins arasındaki beyin farklılıklarından (anatomik, fizyolojik, nörohumoral ve işlevsel) kaynaklandığı düşüncesini desteklemektedir. Ancak bahsedeceğimiz farklar her iki cinsiyetin ortalamaları alındığında ortaya çıkan farklardır. Doğaldır ki, ortalamanın çok dışında çok sayıda kadın ya da erkek vardır. Hatta cinsiyet içi varyasyonlar iki cinsiyetin ortalamalarının fark-

larından daha büyüktür.

Aslında tüm bu farklılıkların nedeni olduğu söylenen X ve Y kromozomlarındaki genetik kodlar arasında yalnızca %2'lik bir fark vardır. Yani biyolojik olarak kadın ve erkekler farklıdır, ancak farklı olduklarından çok daha fazla benzerliklere sahiptirler (1). Ayrıca, kadınlar ve erkekler arasında var olduğu ileri sürülen yapısal, fizyolojik ve biyokimyasal beyin farklılıklarının işlevsel önemi de çok iyi bilinmemektedir. Yani, beyin makro ya da mikro farklılıklarının gerçekten kadın ve erkek arasındaki düşünme, duyma, hissetme, algılama farklılıklarının altında yatan gerçek neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Çocuklarda Görülen Davranış Farklılıkları

Davranışsal farklılıkların önemli bir kısmı kız ve erkek çocuklarında erken

¹Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ertuğrul Eşel Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Talas Yolu, 38039, Kayseri-Türkiye

Telefon / Phone: +90-352-437-5702
Faks / Fax: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address: ertugruesel@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 23 Şubat 2005 / February 23, 2005

yaşlardan itibaren görülür. Hem erkek hem de kız çocuğa sahip her anne baba, kendileri onlara çok da farklı davranmadıkları halde onların davranışlarının ve ilgilerinin ilk yaşlardan itibaren farklı geliştiğini bilirler. Kız çocuklar daha çok bebeklere, yumuşak oyuncaklara, erkek çocuklar ise silahlara ve arabalara ilgi gösterirler. Bu hemen bütün kültürler için geçerli olan bir şeydir.

Kız çocuklar yüze dikkat etmeye, göz teması kurmaya erkek çocuklardan daha önce başlarlar. Kız bebekler yüz resimlerine, erkek bebekler ise cansız nesnelere resimlerine daha çok bakarlar (2). Erkek çocuklar koşar, atlar, güreşir, uçak taklidi yapar. Kızlar dokunur, konuşur, öper, sarılır. Erkek çocuklar oyuncakların nasıl çalıştığıyla ilgilenir, yarışmacıdır. Kızlar ise ilişki kurmaya meraklıdır. Erkek çocuklar bir araya gelince bir hiyerarşik düzen kurma eğilimindedir, yani birisi lider olur, diğerleri güçlerine göre sıralanır. Kızlarda bu davranış belirgin değildir (3).

Beynin Bilişsel İşlevlerinde Cinsiyet Farklılıkları

Duyguları anlamada farklılıklar:

Konuşurken insanlar kelimeler, ses tonu, yüz ifadesi ve beden dili ile duygularını ifade ederler. Buna emosyonel prosodi denir. Örneğin aynı cümleyi söyleyen iki kişi farklı algılanabilir. Konuşma sırasında prosodi hem dil olarak, hem de duygusal olarak iletişimi sağlar. Örneğin şizofrenik ve depressif hastalar tipik olarak azalmış emosyonel prosodi gösterirler (4).

Kadınlar duyguları anlamada ve empati konusunda erkeklerden daha başarılıdır (5,6). Empati yeteneği insanı başkalarına zarar vermekten korur. Empati sosyal ilişkiler için zorunludur, insanı hayvanlardan ayıran bir özelliktir. Agresyon için de empatinin azaltılması gerekir. Çünkü agresyon sırasında "ben ne hissediyorum" önemlidir, "öteki ne hissediyor" önemli değildir. Erkekler daha doğrudan, kadınlar ise dolaylı agresyon gösterme eğilimindedir (5).

Erkekler söylenen şeyin anlamını prosodiden bağımsız olarak kavrarlar, yani prosodiye karşı bağışık gibidirler. Kadınlar konuşma sırasında kelimeler ve cümlelerden çok sözel olmayan işaretlerin farkına varırlar. "Kadinsal içgüdü" denen şey aslında budur.

Emosyonel prosodinın ölçülmesi için N400 uyarıl-

mış potansiyel dalgası kullanılmaktadır. Aslında olumlu bir şeyi ifade eden bir cümle, üzgün ya da öfkeli bir ses tonu ile okunduğu zaman, duygulanımın cümleye uygun olduğu durumdan daha geniş N400 dalgalarının olduğu gösterilmiştir. Bu testte kadınların emosyonel prosodinın etkilerine karşı daha hassas oldukları, erkeklerin ise cümlenin okunuş tarzından çok anlamına dikkat ettikleri için daha dar N400 dalgalarına sahip oldukları bildirilmiştir (7).

Duyguların oluşması ve ifade edilmesinde ana beyin yapılarından biri amigdaladır. Örneğin insanlar ne kadar dışa dönük iseler, amigdalanın mutlu yüzlere o kadar şiddetli tepki gösterdiği bildirilmiştir (8). Hem kadınlarda hem de erkeklerde duygusal bir uyarana amigdalanın tepkisi daha çok sola lateralizedir, ancak yine de kadınlarda solun ağırlığı daha fazladır (9). Erkek ve kadınların duyguları işlemelerinde (emotional processing) fark vardır. Örneğin kadınlarda duygusal açık hafıza (yani duyguların hatırlanması) daha iyidir (10).

Bu türlü davranış ve yetenek farklılıklarının evrimsel bir temelini olduğu ileri sürülmektedir. Evrimsel kurama göre, tüm bu bilişsel ve davranışsal cinsiyet farklılıklarının arkasında kadın ve erkeklerin farklı bilişsel ihtiyaçlarının olması gerçeği yatar (11). Bin yıllar boyunca erkeklerin dışarıda avlanıp eve yiyecek getirmesi beklenmiştir. Dolayısıyla erkekler duyguları anlama ve iletişim gibi becerilerini -ihtiyaç olmadığı için- geliştirememişlerdir. Oysa kadınların evde kalan ve çocuklara bakan kişi olarak diğerlerinin duygularındaki ya da davranışlarındaki ince değişiklikleri bile anlamaları gerekli olmuştur. Genel olarak bahsetmekte olduğumuz beyin cinsiyet farklılıklarının temelinde tek bir amaç var olduğu söylenebilir: Üremenin başarısını mümkün olduğunca artırmak.

Algılamadaki farklılıklar:

Ortalama olarak kadınların algılama hızı daha yüksektir (12). Kadınların renkleri ve renk farklılıklarını algılamaları ve periferik görüşleri erkeklerinkinden güçlüdür. Erkekler ise çevreyi fark etmek yerine, hedefin yönünü ve daha uzak mesafeleri iyi görürler. Bu yüzden erkekler evde aradıkları nesnelere bulamazlar, buzdolabında baktıkları şeyleri göremezler.

Kadınların dokunma duyuları daha duyarlıdır. Dolayısıyla dokunulmak kadınlar için önemlidir. Kadınlar erkeklerden çok daha fazla birbirlerine, eşyalara ya da

çocuklara dokunur ve sarılırlar. Bunun dışında kadınların tad ve koku duyuları da daha güçlüdür. Ayrıca, kadınlar ağrı sırasında limbik yapılarda daha çok aktivite gösterirken, erkekler sağ dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyon artışı gösterirler (13).

Konuşma yeteneği:

Kafa travmasına bağlı sol hemisfer hasarına maruz kalan erkek hastalar neredeyse tüm konuşma ve kelime bulma yeteneklerini kaybederler. Oysa benzer hasara maruz kalan kadınlar bu düzeyde bir kayıp yaşamazlar. Kekemelik erkeklerde çok daha sık görülen bir bozukluktur. Genel olarak erkeklerin konuşma yetenekleri kadınlarınkinden azdır. Bunlar kadınların konuşmada hem sağ, hem de sol beyin yarılarını kullanırken, erkeklerin yalnızca sol yarılarını kullandığına işaret eden bulgulardır. Nitekim bu varsayım pozitron emisyon tomografisi (PET), işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve Doppler ultrasonografi gibi beyin işlevsel görüntüleme çalışmalarında da desteklenmiştir (14). Magnetoensefalografi çalışmalarında da doğru kelimeyi tanıma işlemi sırasında erkeklerin sola lateralizasyon gösterdikleri doğrulanmıştır (15). Kadınlardaki konuşmanın bilateral kontrol edilişi, korpus kallosum yoluyla iki hemisfer arası iletişimin kadınlarda daha iyi olmasına bağlanmıştır. Fakat son yıllarda yapılan bir metaanalizde, kadın ve erkekler arasında dil yeteneklerinin lateralizasyonunun farklı olduğu, ancak bu farkın iki cins arasındaki bilişsel performans farkını açıklayamayacağı sonucuna varılmıştır (16).

Kadınlar fonolojik ve semantik akıcılıkta ve söylemleri anlamada erkeklerden başarılıdır (12). Bu nedenle kızların ortalama olarak daha çabuk konuşması, daha erken okumayı sökmeleri ve yabancı dili de daha kolay öğrenmeleri beklenir. Ancak, kadın ve erkekler arasında sözel akıcılıkta kadınlar lehine bir fark olmasına rağmen, bu farkın beyin aktivasyon farklılığından kaynaklanmadığı, kadın ve erkeklerin sözel akıcılık testi sırasında beyin aynı bölgelerinde benzer düzeyde aktivite artışı gösterdikleri bildirilmiştir (17).

Uzaysal ve matematiksel yetenekler:

Kadın ve erkekler farklı nöral organizasyonlara sahip oldukları için bilgi işleme ve problem çözme yetenekleri farklıdır (11,18). Erkekler uzaysal yeteneklerin bazılarında daha iyidir. Genel olarak üç boyutlu düşün-

me, akıldan şekilleri döndürme, uzaysal algılama ve yön bulmada daha iyidirler (12). Bu fark dört yaştan itibaren belli olmaya başlar. Ayrıca bir uzaysal ödevi yaparken erkeklerin inferior parietal loblarında, kadınların ise süperior parietal ve inferior frontal loblarında aktivite artışı gösterdikleri bildirilmiştir (19,20). Yine evrimsel teori açısından düşünülürse erkeklerin eski atalarının avcılık yapabilmeleri, evlerinden çok uzaklara gidip dönerken evlerini bulabilmeleri için bu yetenekleri daha iyi geliştirmiş olabilir. Bu gün ise bu yetenek eskisi kadar önemli değildir. Futbol, bilardo gibi sporlarda faydası olabilir.

Genellikle erkeklerin matematik yeteneklerinin de kadınlardan iyi olduğu ileri sürülmektedir (12). Ancak bu konu tartışmalıdır. Son yayınlarda kadınların da isterlerse erkekler kadar matematik testlerinde başarılı olabileceği, ancak genel olarak matematiğe ilgilerinin az olduğu yazılmaktadır.

Zekâ testleri sırasında erkekler daha çok sağ, kadınlar ise sol hemisferlerini kullanıyor gibi görünmektedir (21). Bu testler sırasında genellikle üç boyutlu uzaydaki şekillerin rotasyonu ile ilgili sorularda erkekler daha başarılıdır. Oysa nesnelerin yerlerini hatırlamada kadınlar daha başarılıdır (22). Bu da erkeklerin her türlü uzaysal yetenekte daha başarılı oldukları şeklindeki geleneksel görüşün çok doğru olmadığını göstermektedir. Njemanze'nin çalışmasının (1996) bulgusundan, erkeklerde zekanın kullanılmasının sağ hemisfere lateralize olmasının, onların uzaysal problemleri çözmelelerinin daha kolay olmasını sağlıyor olabileceği düşünülebilir (21).

Hafızadaki farklılıklar:

Kadınların sözel hafızaları ve nesnelerin yerlerini hatırlamaları erkeklerden iyidir. Ayrıca erkeklerde ve kadınlarda duygusal hafıza aktive edildiği zaman (gösterilen duygusal olarak yüklü filmleri ya da resimleri hatırlama), erkeklerde sağ amigdala, kadınlarda ise sol amigdala aktive olmaktadır. Yani amigdala işlevindeki bu cinsiyete özel asimetri, kadın ve erkekteki hafıza işlevi farklılıklarının altında yatan neden olabilir (23). Bir başka deyişle, duygusal olarak uyarıcı şartlar altındayken sağ amigdalanın (ve genel olarak sağ hemisferin) aktivasyonu erkeklerde olaya ve nesneye odaklanmasını sağlarken, kadınlarda sol amigdalanın aktivasyonu çevredeki ayrıntılara ait hafızayı harekete geçirir-

yor olabilir. Yine bu yüzden, kadınlar çevresel ayrıntılara takılıp kaldıkları için daha sık travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) yakalanıyor olabilirler (24). Ayrıca depresyonlu kadınlarda da sol amigdala kan akımının artmış olduğu bulgusu bu varsayımı destekliyor gibi görünmektedir (25).

Tutum farklılıkları:

Erkek beyni nesnelere, birbirleriyle ilişkilerini, uzaysal konumlarını, nasıl çalıştıklarını anlamak ve sorunları çözmek için organize olmuştur, yani sistematize edicidir. Kadınlar ise aşk, şefkat, yakınlık, konuşma ister (5).

Kadınlar genellikle karar vermeden önce daha çok bilgi toplamak isterler. Erkekler ise daha çabuk karar verirler ve daha dürtüseldirler (26). Bunun dışında çocukluktan itibaren erkeklerin daha yarışmacı oldukları bilinir. Yarışmacılık hükmetme, saldırganlık gibi erkek-özellikler ister ve bu özellikler de testosteronla ilişkilidir. Aynı tür yarışma sırasında bile erkeklerde testosteron düzeyinde belirgin yükselme görülürken, kadınlarda aksine bu hormonun düzeyinin düştüğü gözlenmektedir (27).

Cinsiyet hormonlarının bilişsel işlevlere etkisi:

Kadın ve erkeklerdeki beyin işlevi farklılıklarının bir kısmının hormonal farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Kadınlar normal menstruel döngü içinde bile bazı bilişsel yeteneklerde farklılıklar gösterebilmektedirler. Menstruasyon döneminde (düşük östrojen düzeyleri) uzaysal yetenek testlerinde daha iyiysen, döngü ortasında (en yüksek östrojen düzeyleri) verbal ve ince motor yetenek testlerinde daha iyi performans göstermektedirler (28).

Östrojen, bilişsel işlevlerle ilişkisi en çok araştırılmış olan seks hormonudur. Overleri çıkarılmış genç kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisi hem kısa süreli hem de uzun süreli sözel bellekte olumlu etki yapmaktadır (28). Hipokampusun östrojen reseptörleri içerdiği ve bu bölgede östrojenin asetilkolin sentezinde görevli 'kolin asetiltransferaz' enzimini artırdığı bildirilmiştir (29). Östrojen nöron büyümesi ve sinaps gelişimini artırmak suretiyle nörotrofik ve nöron koruyucu etki göstermektedir. Ayrıca antioksidan olduğu ve hafızanın hücrel karşılığı olarak kabul edilen uzun süreli potansiyasyon (LTP) üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (30). Tüm bunların sonucunda, öst-

rojenin kadınlardaki sözel bilişsel işlevleri artırıcı etkisi ortaya çıkıyor olabilir.

Erkeklerde testosteron ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, testosteron ve uzaysal yetenekler arasında olumlu, testosteron ve sözel yetenekler arasında ise olumsuz bir ilişki bulunmuştur (31). Yaşlı erkeklerde yapılan bir çalışmada da testosteron ve sözel akıcılık arasında ters bir ilişki bulunmuştur (32). Daha geniş gruplarda yapılan çalışmalarda yaşlı erkeklerde yüksek testosteron seviyelerinin daha iyi bilişsel test performansları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Dışardan verilen testosteron replasman tedavisi hipogonadal erkeklerdeki bilişsel performansı etkilemezken (34), hipogonadal olmayan erkeklerde uzaysal yetenekler ve hafıza testleri üzerine olumlu etkiler yapmıştır (35). Hormon çalışmalarında testosteronun bilişsel işlevleri düzeltici etkisinin, daha çok indirgenmiş metaboliti olan dihidrotestosteron vasıtası ile olduğu ortaya konmuştur (36).

Strese Cevap Sisteminde Cinsiyet Farklılıkları

Erkekler stres altında iken sorunu çözmeye odaklanır ya da alkol gibi yatıştırıcılara başvururlar. Kadınlar ise stres altında iken konuşmak ve rahatlamak ister.

Kadın ve erkeklerin strese cevabı farklıdır. Kadınlarda özellikle akut strese daha dayanıksız oldukları bilinir. Akut stres hipokampal dendritik hasara yol açar (37). Hayvan çalışmalarında akut stresin bu etkisinin dişilerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (38). Dişi hayvanlarda bazal kortikosteron düzeyi daha yüksektir, ayrıca diurnal değişiklikler de fazladır (39). Bunun dışında dişiler doğumun ilk haftalarından itibaren değişik stresör tiplerine daha yüksek ve uzun süren glukokortikoid cevabı verirler (40,41,42). Ayrıca, kadınlarda yaşın kortizolü artırıcı etkisi erkeklerinkinden üç kat daha güçlüdür (43). Stres karşısında erkeklerin klasik "kaç ya da savaş" (flight or fight), kadınların ise "yönel ya da savun" (tend or defend) tepkisi gösterdikleri savunmaktadır (44).

Dişilerin strese aşırı hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen cevabı vermeleri değişik nedenlere bağlanmaktadır. HPA eksenin negatif geri bildirim düzeneğinin dişilerde iyi çalışmaması öne sürülen nedenlerden biridir (40). Bunun dışında, dişi sıçanlarda adrenalde adre-

nokortikotropik hormon (ACTH) reseptörlerinin haberci RNA (mRNA) ifadesinin yüksek olduğu ve bu nedenle ACTH'ya daha duyarlı adrenal kortekse sahip oldukları ileri sürülmektedir (45,46). Bu ise, erkeklerde yeni doğan dönemindeki testosteronun adrenal korteks üzerindeki baskılayıcı etkisinden kaynaklanıyor olabilir (47).

Strese cevabın kadın ve erkeklerde farklı oluşunu kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ya da vazopressin (VP) gen ifadelerindeki farklılıklara bağlayanlar da vardır (42). Ayrıca, dişi hayvanlar CRH ve VP'e daha yüksek ACTH cevabı vermektedir (48). Tüm bu farklılıkların ana nedeninin seks steroidlerinin HPA eksenini değişik noktalarında (örneğin CRH ve VP'nin gen ifadesinde, bunlara hipofizer reseptörlerin cevabında ya da ACTH'ya adrenal cevabında) oluşturduğu inhibitör ya da stimulan etki olabileceği ileri sürülmektedir (42). Genel görüş, testosteronun HPA eksen üzerinde baskılayıcı, östrojenin ise uyarıcı olduğu şeklindedir (29, 49). Östrojenin kadınların stresin yıkıcı etkilerine karşı daha duyarlı olmalarına da yol açtığı, bu nedenle stresle ilişkili bozuklukların kadınlarda puberte ile arttığı, menopozdan sonra ise azaldığı ileri sürülmektedir (50).

Ancak östrojen sayesinde kadınların özellikle uzun süreli strese daha dayanıklı olduklarını ileri sürenler de vardır (49). Uzun süreli strese maruz bırakıldıkları zaman, erkek sıçanlarda hipokampal glukokortikoid reseptörlerin sayısında bir azalma görülürken ve bu erkekler öğrenme ve hafıza testlerinde daha başarısız olurken, aynı süreli strese maruz bırakılan dişi hayvanlarda ise hipokampustaki glukokortikoid reseptörlerinin sayısında artış görülmekte ve öğrenme ve hafızada bozulma olmamaktadır (51).

Erişkin yaşamdaki gonadal hormonların yanı sıra, erken yaşam stresörlerinin de kişinin erişkinlikteki stres cevabını değiştirdiği bilinmektedir. Bazı yazarlar kadın ve erkekler arasındaki strese cevap farklılığının büyük oranda kızların çocukken daha çok travmaya maruz kalmalarından kaynaklandığını ileri sürerler (52). Erken stresörlerin korpus kallosumun hacmi, sol neokorteks, hipokampus ve amigdalanın hacminde azalma yaptığı bildirilmektedir (53). Bu strese duyarlı alanların genellikle postnatal dönemde de gelişimine devam eden, glukokortikoid reseptörlerince zengin ve bir dereceye kadar doğumdan sonra da nörogenезisin sürdüğü yapılar olduğu bilinmektedir. Örneğin hipokampus strese en duyarlı yapılardan biridir ve puberte

döneminde erken yaşam stresörleri hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde görülen aşırı sinaps oluşumunu önlemektedir (53,54). İşte erken yaşam stresörlerinin hipokampustaki bu etkileri iki cinsiyette farklı olabilir, bu nedenle strese cevap sisteminin en önemli yapılarından biri olan hipokampus cinsiyetler arasında farklı stres cevabına neden oluyor olabilir.

Erken yaşam stresörleri dışında, doğum öncesi stresin de bireylerin strese daha dayanıksız ve duygusal tepkilerinin daha fazla olmasına neden olabileceği, bu kişilerde anksiyete bozuklukları, öğrenme bozuklukları ve agresyonun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (55-57). Prenatal stresin bu olumsuz etkileri de dişi yavruları daha çok etkiliyor gibidir (57). Prenatal stresin dişilerde hipokampal granüler hücrelerde azalmaya yol açtığı, ancak erkeklerde bunu yapmadığı bildirilmiştir (58). Kadınlarda strese dayanıksızlığın ve depresyonun sık görülmesinin bir nedeni de bu olabilir.

Stres hormonları dışında kadınların depresyonun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen diğer hormonal sistemlerde de farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Genel olarak kadınlar hormon salgılatıcı faktörlere artmış bir duyarlılığa sahip gibi görünmektedir. Örneğin, kadınların aynen ACTH'ya kortizol cevabındaki gibi, tiroid hormonu salgılatıcı hormon (TSH)'a artmış tiroid hormonu cevabı verdikleri (59-61), ayrıca erkeklerden çok daha yüksek serum leptin düzeyine sahip oldukları ve bunun da yine glukokortikoidlere yağ dokusu cevabının artmasından kaynaklandığı (62,63) ileri sürülmektedir. Bu hormonal duyarlılık yükseklikleri genellikle östrojene bağlanmaktadır.

Cinsellikteki Cinsiyet Farklılıkları

Beynimiz en önemli cinsel organımızdır. Kadınlardan daha geniş hipotalamusa ve kadınların on katı kadar testosteron düzeyine sahip olduklarından, erkeklerde cinsel dürtü hayat boyu daha istikrarlı ve güçlüdür. Kadınlarda ise cinsel istek genel olarak daha azdır ve çevresel şartlardan daha çok etkilenir (64,65).

Cinsellik, çekirdeği olan canlılarda mayoz bölünme yoluyla kromozom sayısı yarıya indirilmiş gametlerin oluşturulması ve daha sonra da iki gametin birleşmesi anlamına gelmektedir. Yüksek hayvanlarda ve bitkilerde erkek ve dişi işlevleri birbirinden ayrılarak farklı bireylere verilmiştir. Buna anizogami ismi verilmektedir.

Bu nedenle bu iki farklı işleve sahip bireylerin, yani dişi ve erkeğin cinsel birleşme denen olayla gametleri bir araya getirmeleri gerekir. Böylece iki ebeveyn hücreden gelen genler bir hücrede birleştirilmiş olmaktadır. Evrimsel olarak bu tür bir cinsel ayrıma gidilmesinin avantajları tam olarak bilinmese de, türlerin bu sayede mutasyonları beklemeksizin hızla çevresel şartlara ve hastalıklara karşı uyum sağlayabilmeleri, eğer bir bireyde yıkıcı bir mutasyon olursa sonraki nesillerde bu mutasyonun yok edilmesi veya etkisinin azaltılması gibi avantajlar sağlayarak türün hayatta kalması olasılığını artırmış olabileceği tahmin edilebilir (66).

Hayvanlarda erkek düşmanlara yakalanmaktan kaçınabilmek için mümkün olduğunca kısa sürede ejakülasyona ulaşmak zorundadır. Bu yüzden günümüzde hala insanın erkeği kadından çok daha hızlı orgazma ulaşmaktadır. Döllenmiş olan kadın çocuğu dokuz ay karnında taşıyacak, daha sonra da en azından 5-10 yıl daha çocuğun bakımını üstlenecektir. İşte bu yüzden kadınlar erkekleri seçerken çok daha dikkatli davranırlar ve kararlı, güvenilir, güçlü ve düşmanlarla baş edebilecek erkekleri tercih ederler. Yani uzun dönemli bir eş ararlar (67).

Cinsel istek her iki cinsiyette de dopamin tarafından kontrol edilir. Buna rağmen kadınların erkeklerden daha az cinsel isteğe sahip oldukları bilinir. Kadınlar için esas olan özel olmak ve bağlılıktır (1). Dopaminergik ilaçlar her iki cinsten de cinsel isteği artırır, ancak erkeklerde dopaminergik sistemin cinsel isteği artırıcı etkisi daha belirgindir (68). Yaş her iki cinsten de cinsel istek bozukluğu, orgazm bozukluğu ve uyarılma bozuklukları görülmesini artırır (64). Seçici serotonin geri alım önleyicisi olan ilaçlar her iki cinsiyette de orgazmı inhibe eder. Testosteron, nörobiyolojik olarak erkeklerde cinsel istek yolunu ve agresyon yolunu kadınlara göre daha çok uyarır (1). Muhtemelen bu biyolojik farklılıklardan dolayı, hiperseksüalite erkeklerde kadınlardan 5 kat, parafili denilen cinsel sapkınlıklar ise erkeklerde 20 kat daha fazla görülmektedir (69). Azalmış cinsel istek bozukluğu kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görülmektedir (%33'e %16 oranlarında) (70).

Tüm bunların altında şu evrimsel gerçek yatmaktadır: Erkeğin biyolojik görevi mümkün olduğunca çok sayıda sağlıklı kadın bulup onu dölmektir. Kadının biyolojik görevi ise çocuk yetiştirmek ve bunun için de yeterli süre kendisine bağlı kalıp etrafta bulunacak, on-

lara yiyecek getirip koruyacak bir erkek eş bulmaktır. Nitekim, tarih boyunca kadınlar hep istikrarın, sağlamlılıkların peşinde olmuşlardır (71). Erkeklerin cinsel fantazilerinde çok sayıda değişik kadınların olması, yine erkeklerin grup seks fantazisine daha çok itibar etmeleri de (72) aynı evrimsel gerekliliğe işaret etmektedir.

Aşk ve evlilik:

Aşkın genel olarak insanlara özgü olduğu varsayılsa da aşka benzer bağlanma davranışının diğer memelilerde de bulunduğu bilinmektedir. Kur yapma ve baştan çıkarma (seduction) filogenetik olarak daha yeni beyin yapılarıyla ortaya çıkan davranışlardır (73). Aşkın ve sosyal bağlanmanın işlevi üremeyi kolaylaştırmak, güvenlik duygusu sağlamak ve anksiyeteyi azaltmaktır. Hayvanlarda bağlanmayı ölçmenin bir yolu, diğerini gözle izlemenin ya da dokunmanın ölçülmesidir. Ayrıca ayrılmaya ya da yeniden birleşmeye hayvanın gösterdiği davranışsal, endokrin ya da otonomik cevapların ölçülmesi de bağlılığın şiddetinin ölçülmesinde bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Memelilerde ayrılmayı takiben distress seslenmeleri artmakta, yeniden bir araya gelince azalmaktadır. Ayrıca ayrılmalardan sonra hayvanlarda ACTH ve kortikosteron artmakta, birleşmeden sonra azalmaktadır (74).

İnsanlar, istisnai dönemler olsa da, paleolitik dönemden beri tek eşlidirler. Çünkü avcılıkla karın doyururken insanın birden fazla karısı olamaz. Çok eşlilik erkeğin daha çok avlanması demektir (71). Hayvanlar içinde de tek eşli olanlar vardır (kartallar, tilkiler, bazı kuş türleri). Memelilerin %3 kadarının monogam olduğu bilinmektedir, insanlar da bu %3'e dahildir. Bu hayvanların çoğunun erkeği ve dişisi benzer fiziksel özelliklere sahiptir. Poligam türlerde ise genellikle erkekler daha büyük, daha saldırgan, daha renklidir ve çocuğun bakımıyla ilgilenmezler. İnsanın erkeği daha çok poligam hayvanların erkeklerine benzemektedir. Bilinen ilk insansılardan beri erkek kadından beden olarak büyüktür (75). Bu yüzden doğasında poligamiye eğilim olduğu ve bu nedenle dünyadaki tüm seks endüstrisinin erkeklere yönelik olduğu ileri sürülmektedir. Tabii ki, bir şeyin doğal olması onun bizim için en iyi şey olduğunu göstermez.

Monogami hayvanlarda çoğu kez çocuğun büyütülmesi için iki ebeveyn de gereksinim duyulması halinde görülen bir şeydir. Bu durumda sosyal bağların (ya

da aşkın) geliştirilmesi üremeyi ve çocuğun yaşamasını kolaylaştırarak doğal seleksiyonda avantaj sağlamaktadır. Primatlarda da diğer hayvanlar için olduğu gibi, erkek ve dişi arasındaki cinsel dimorfizm azaldıkça sosyalleşme, birlikte yaşama ve monogami eğilimi artmaktadır (75).

Aşkın ve sosyal bağlanmanın biyolojik temelinde oksitosin ve VP hormonlarının olduğu düşünülmektedir (76,77). Oksitosin ve VP'nin ana üretim yerleri hipotalamusun paraventriküler çekirdeği (PVN) ve supraoptik çekirdeği (SON)'dir. Bu hormonlar burada üretildikten sonra, nöronlarla posterior hipofize iletilir, orada depolanır ve kana salınır. Oksitosinin bugün için 1, vazopressinin ise 3 reseptörü vardır. VP'nin kan basıncını artırma, böbreklerden suyun geri emilimi, hipofizden ACTH salınışında CRH'ya sinerjistik etki göstermesi gibi etkilerinin yanı sıra (78) dikkat, öğrenme ve hafızayı artırıcı etkileri vardır (79).

Oksitosin olumlu sosyal davranışları artırmaktadır. Sosyal işaretleri tanıma ve sosyal hatırlama da VP ve oksitosinle ilişkilidir (80). Amigdaladaki oksitosin reseptörlerinin uyarılması sosyal ilişkileri artırır (81). Oksitosin ve VP'nin nükleus akkumbens ve bununla bağlantılı ödül yapılarında dopamin D2 reseptörlerini uyararak bu işlevlerini yaptıkları düşünülmektedir (80). Oksitosin ve VP'le sosyal ve cinsel bağlanmanın ilişkisi karşılıklıdır. Çünkü cinsel birleşme de bu iki hormonun kan düzeylerini artırır ve bu yolla eşlerin birbirlerine bağlanmasını kolaylaştırır. Fiziksel yakınlaşma, dokunma ve yiyeceklerin sindirilmesi de oksitosin salınışını artırır (73). Oksitosin sindirimin sefalik fazında, yani bir şeyi yemeyi düşünürken ya da onun kokusunu, tadını hissetmekle salınmaya başlar. Belki de insanlar yeme davranışı ile cinsel eylemin temelindeki bu nörokimyasal benzerliği farkettileri için, cinselliği tanımlarken yemek yemeyi ifade eden kelimeler kullanmaktadırlar. Monogam olan hayvanların olmayanlara oranla nükleus akkumbensinde daha yoğun oksitosin ve VP reseptörüne sahip oldukları, dolayısıyla bu iki hormonun türlerin monogamiyi tercih etmesinde de önemli oldukları, hatta eşe sadakati artıran etkenler olabilecekleri öne sürülmektedir (76).

Oksitosin ve VP'nin, bunların dışında, annelik davranışı ve annenin çocuğa bağlanmasında önemli rol oynayan hormonlar oldukları da sanılmaktadır (82). Memelelerin çoğunda çocuğun bakımı dişiler tarafından

sağlanır. Ebeveyn davranışlarını sağlayan nöral yollar da olasılıkla cinsiyete özgü genetik ve hormonal farklılıklardan etkilenmekte, bu yüzden erkek ve dişilerde farklı ebeveyn tavırları gelişmektedir. Bu farklı ebeveyn paternindeki en önemli hormon VP olabilir. Striatumun bed nükleusu ve amigdaladaki VP nöronları erkek ve kadınlarda benzer ebeveyn davranışını teşvik ederler (83).

Bir fMRI çalışmasında sağlıklı insanlara sevdiği kişilerin fotoğrafları gösterilmiş ve bu sırada beynin ödül merkezinde, yani limbik yapılarda bir aktivite artışı olduğu gözlenmiştir (84). Ancak bu konuda da cinsiyetler arasında bir fark vardır: Aşık oldukları kişilere bakan kadınlar kaudat nükleusta, septumda ve posterior parietal kortekste (yani duygu, hafıza ve dikkatle ilişkili yapılarda) daha çok aktivite artışı gösterirken, aşık oldukları kızlara bakan erkeklerde vizüel kortekste aktivite artışı olur. Bu bölgenin cinsel uyarılma sırasında aktivite artışı gösteren bir bölge olduğu bilinmektedir (84,85). Yazarlar bu bulguyu şöyle yorumlamışlardır: Kadınlar eş seçerken iyi koca, iyi baba olmasını isterler, bu yüzden onun her davranışını gözlemek ve hatırlamak zorundadırlar, yani ayrıntılı bir araştırma yaparlar. Erkekler ise eş seçiminde cinsel uyarıyı ön plana alırlar. Aşık olan insanlarda yapılan bir diğer çalışmada da hem erkek hem de kadınlarda kortizol düzeyi (olasılıkla özgün olmayan bir stres cevabı olarak) yüksek bulunurken, serum testosteron miktarının aşık olan kadınlarda arttığı, erkeklerde ise azaldığı gözlenmiştir (86). Belki bu yüzden aşık olan erkekler biraz romantikleşmekte, daha şefkatli ve daha az saldırgan olmaktadır.

Cinsel yönelim:

Üreme davranışındaki cinsel farklılıklar erken gelişim dönemindeki (prenatal ya da perinatal) kritik bir dönemde seks steroidlerinin organize edici etkilerinden kaynaklanır. Erkek tipi beynin ve erkek tipi cinsel yönelimin gelişmesi için, fetal yaşamda beynin yeterli düzeyde testosteronla karşılaşması gerekir. Yani cinsel kimlik, embriyonik hayatta gelişen beyin ile cinsiyet hormonları arasındaki etkileşimin sonucunda şekillenmektedir. Beynin erkekleşmesinin sonucunda erişkin erkek, cinsel obje olarak kadınları tercih eder. Erişkin yaşamdaki cinsiyet hormonlarının düzeyinin ise cinsel yönelim üzerinde hemen hiçbir etkisi yoktur (87,88).

Fetus beyni zamanında yeterince erkeklik hormonu almazsa, şunlardan birisinin olabileceği ileri sürülmektedir:

1. Bebek erkek doğar, ancak beyni kısmen kız beyndir, puberteye birlikte eşcinsel eğilimler ortaya çıkar.
2. Erkek genitallere sahip, ancak tam kız beyniyle doğar, kendini baştan beri kız gibi hisseder, yani transseksüel olur.

Bu yüzden eşcinsellik genellikle değiştirilemez bir cinsel yönelimdir. Eşcinsel eylemin sadece insanlara özgü olmadığı, filogenetik olarak yaygın bir davranış olduğu bilinmektedir (87). Örneğin koçlar içinde, koyunlara ilgi duymayan, hatta diğer koçlara ilgi duyan %10-20'lik bir koç grubu vardır. Bunlar kendi cinsiyetinden olan bireylere, aynen heteroseksüel koçların dişilere gösterdiği kur yapma davranışını gösterirler. Fakat cinsel eş tercihi dışındaki davranışları koyunlarınkine değil, koçlarınkine benzer. Hayvanlarda perinatal dönemde gonadal hormonlarda değişiklikler yapılırsa, erişkinlikte tercih edilen cinsel eş ve genel olarak üreme davranışının değiştiği gösterilmiştir (89).

Hipotalamusun medial preoptik alanındaki cinsel dimorfik çekirdeğin (SDN) fetal hayatta testosteronun etkisiyle gelişen ve cinsel kimlik ve yönelimi belirleyen bir çekirdek olduğu ileri sürülmektedir (90,91). Kadınlarda ve transseksüel erkeklerde hipotalamustaki bu çekirdeğin genişliği normal erkeklerinkinden küçük bulunmuştur (92). Hipotalamusun bu preoptik bölgesinde testosteronu östradiole çeviren aromataz enzim etkinliği eşcinsel koçlarda azalmış olarak bulunmuştur (87). Benzer şekilde, perinatal dönemde aromataz inhibitörleri verilen erkek sıçanlar kendi cinslerine cinsel ilgi göstermektedirler (93). Dolayısıyla, eğer bu enzim azlığı fetal yaşamdan beri var olan bir durumsa, o zaman fetal beyin gelişimi sırasında azalmış östradiol üretiminin sonucunda kadın tipi beynin gelişeceği ve cinsel yönelimin de kadınlarınkine benzeyebileceği varsayılabilir. Bunun dışında, cinsel yönelimle ilişkili bulunan ve cinsel olarak dimorfik bir patern gösteren özelliklerden biri de amigdaladaki östrojen reseptör sayısıdır. Buradaki östrojen reseptörleri erkek hayvanlarda dişilerinkinden fazladır. Eşcinsel hayvanlarda da normal erkeklerinkinden azdır ve dişilerinkine yakındır (94).

Cinsel kromozomlardaki anormalliklerin de (muhtemelen beynin maruz kaldığı fetal steroidlerin cinsini ya da düzeyini değiştirmek suretiyle) cinsel kimlik ya da

yönelim bozukluklarına yol açabileceği bilinir (95,96). Bütün bunlar hem hayvanlarda, hem de insanlarda cinsel eş tercihindeki sapmaların biyolojik kökenlerinin olduğuna işaret etmektedir. Bu köken, büyük olasılıkla fetal beyin gelişimini etkileyen steroid hormonlardaki değişikliklerdir (87).

Psikiyatrik Hastalıkların Cinsiyetle İlişkisi

Depresyon ve genel olarak tüm stresle ilişkili bozukluklar (TSSB, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, uyum bozuklukları gibi) kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki kat fazla görülmektedir (97). Şizofreni kadınlarda daha geç yaşlarda başlamakta ve daha iyi seyretmektedir. Alkol ve diğer madde bağımlılıkları ise erkeklerde daha sık görülür.

Depresyonun kadınlarda neden daha sık görüldüğü bilinmemektedir. Bunun nedeni olarak, kadınların psikolojik yüklenmelerinin fazla olması, çocukken tacize uğrama olasılıklarının daha yüksek oluşu, genetik olarak strese cevap sistemlerinin hiperaktif oluşu, kognitif olarak ruminasyon stilini kullanıyor oluşları, semptomlarını erkeklere göre daha kolay ortaya koyuyor olmaları, nörotizm skorlarının daha yüksek olması gibi çeşitli etkenler öne sürülmektedir (97,98). Bu konudaki görüşlerden biri kadınlarda beyin serotonin üretiminin erkeklerinkine göre %52 daha az olmasıdır (99). Çünkü stres hormonları ile serotonin yakından ilişkilidir ve serotoninin az olması bireyi strese daha dayanıksız hale getiriyor olabilir (100).

Bunun dışında kadınlarda hormonal değişikliklerin nörotransmitter dengesini bozarak duygu durumu bozukluklarına yol açabileceği bildirilmiştir. Örneğin östrojen düzeyindeki azalma post-natal ve post-menopozal depresyonla ilişkilendirilmiştir. Östrojenin serotonin, noradrenalin ve asetilkoline agonist etkilerinin olduğu ve dopamin D2 reseptörlerini düzenlediği bildirilmiştir (30). Östrojenin beyinde serotonin dönüşümünü (turnover) ve serotonin reseptör yoğunluğunu artırarak depresyon tedavisinde yararlı etkilerinin olabileceği savunulmaktadır (101).

Depresyonda seks hormon düzeylerini araştıran çalışmalar oldukça çelişkili sonuçlar vermiştir. Duygu durumu bozuklukları ile düşük östrojen düzeylerinin ilişkili olabileceği ve depresyonu olan perimenopozal ka-

dınların, depresyonu olmayanlara göre daha fazla östrojen eksikliği gösterdikleri ileri sürülmüştür (102). Ancak bunu doğrulamayan, östrojenle depresyon arasında bir ilişki bulmayan çalışmalar da vardır (103).

Geçmişte bazı araştırmacılar tarafından antidepresan olarak sunulan progesteron ise yalnızca depresyona neden olmakla kalmaz, aynı zamanda östrojenin yol açtığı reseptör ifadelerini de tersine çevirir. Ayrıca progesteron, östrojenin tersine monoamin oksidaz enziminin konsantrasyonunu artırarak serotonin düzeylerini azaltmaktadır (30). Hormon replasman tedavilerine eklenen progesteronun sedasyon, iritabilite ve depresyona yol açtığı ve progesteron verilmesinin östrojenin tersine olumsuz duygu durumuna yol açtığı vurgulanmıştır (28).

Nörokognitif işlevler sırasında fMRI'la beyin aktivitesine bakıldığında, depressif hastalarda belirgin cinsiyet farklılıkları tespit edilmiştir. Erkekler dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat girus ve inferior frontal girusta daha çok aktivite gösterirken, depresyonlu kadınlar hipokampusta daha çok aktivite göstermektedir (104,105).

Antisosyal kişilik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm ve Tourette bozukluğu da erkeklerde sık görülen bozukluklardır (5). Puberte öncesinde striatum ve nükleus akkumbenste dopamin reseptörlerinin erkeklerde aşırı üretiliyor olması, bu yaşlarda erkeklerde DEHB ve Tourette bozukluğunun fazla görülmesini açıklayabilir (106). Kadınlarda nöroleptik yan etkilerinin sık görülmesi de bununla ilişkili olabilir.

Kadın ve Erkek Beynindeki Farklılıkların Biyolojik Temelleri

Erkek ve kadın arasındaki zihinsel işlev farklılıklarının altında olasılıkla beyindeki anatomik, hücresel ve biyokimyasal farklılıklar yatmaktadır. Ancak bazı yazarlar bilimsel araştırmalarla ortaya çıkarılan bu kadar çok yapısal beyin farklılığına rağmen işlev olarak iki cinsin çok da farklı olmadığına dikkat çekerek, beyindeki yapısal farklılıkların kadın ve erkeklerin işlevlerini farklılaştırmak yerine, birbirlerine yakın hale getirmek amaçlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (83).

Kadın ve erkeklerin beyinlerinin anatomik farklılıklarına dair yayınlar son yıllarda artmıştır. Kadınların

korpus kallosumunun erkeklerinkinden kalın olduğu ve sağ-sol bağlantılarının %30 kadar daha fazla olduğu bildirilmektedir (107,108). Bu, embriyonik hayatta östrojenin nöron büyütücü etkisine bağlanmıştır. Bunun dışında prefrontal korteks, işitsel korteks ve hipokampus hacmi bakımından da cinsiyetler arasında farklılıklar vardır (23). Bu farklılıkların görüldüğü bölgeler genellikle hafıza ve duygularla ilişkili olan bölgelerdir.

Limbik sistem hafıza ve duyguların dışında, duygu durumu, motivasyon ve ödüllendirme ile de ilişkili olan beyin yapısıdır. Dolayısıyla duygu durumu bozuklukları ve ödül sistemindeki cinsiyet farklılıkları da limbik sistemdeki farklardan kaynaklanıyor olabilir (109). Geçici üzüntü durumlarında kadın ve erkeklerde aynı limbik yapılarda etkinlik artışı olmakta, ancak kadınlarda daha geniş bir bölgede bu etkinlik artışı gözlenmektedir (110).

Ortalama olarak kadınların kafa içi hacmi erkeklerinkinin %85'i kadardır (111). On sekiz yaşın altındaki çocuklarda, erkeklerin beyin hacminin ortalama olarak kızlardan %9 fazla olduğu bildirilmiştir (112). Yaşla birlikte hem kadın, hem de erkeklerde kortikal gri cevherde bir hacim azalması gözlenirken, beyaz cevherin hacminde bir değişiklik olmaz. Yaşla birlikte gelişen kortikal gri cevherdeki azalmanın kadınlarda erkeklerdekinden çok daha hızlı olduğu bulunmuştur (111).

Bunun dışında beyinde olfaktor alanının da cinsel dimorfizm gösterdiği, bu bölgedeki nöron sayısının erkeklerde daha çok olduğu bildirilmektedir (113). Medial amigdaloid çekirdekler de erkeklerde kadınlara göre daha geniştir (114). Lokus seruleus (LC) gibi beyin yapıları ise kadınlarda daha büyüktür (113). Kaudat çekirdek kadınlarda, globus pallidus ise erkeklerde geniştir (112).

Erkeklerin beynindeki sinir iletim hızı kadınlarınkinden %4 kadar yüksektir. Erkeklerin reaksiyon süresinin daha kısa olması buna bağlı olabilir (115). Fakat birçok çalışma kadınların beyin kan akımının erkeklerinkinden fazla olduğunu ve menopoza birlikte azalma gösterdiğini ortaya koymuştur (116).

Dişi sıçanlar erkeklerden daha yüksek düzeylerde striatal dopamine sahiptir, ayrıca erkeklerde yaşla birlikte beyin dopamini azalırken, kadınlarda bu azalma olmaz (117). Bu dopamin fazlalığının östrojene bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Kadınların psikostimülanların toksik ve pekiştirici etkilerine daha duyarlı olmalarının nedeni onlarda önceden var olan bu dopamin faz-

lalığı olabilir (118). Ayrıca, dişi sıçanlar nikotine daha yüksek nükleus akkumbens dopamin cevabı verirler (11). Yani kadınlarda nikotinin ödüllendirici/pekiştirici etkisi daha yüksek gibidir. Kadınların sigarayı bırakmakta daha çok zorlanmalarının nedeni de bu olabilir.

Ancak insanlarda bunun aksini telkin eden, yani kadınlarda dopamin işlevi azlığını düşündürten bulgular da vardır. Örneğin, kadınlarda şizofreninin daha geç başlaması, daha iyi prognoz göstermesi ve antipsikotiklerin etkilerine daha duyarlı olmaları onlarda kendiliğinden antidopaminerjik etkinliğin fazla olduğunu akla getirmektedir.

Dopamin dışında cinsiyetler arasında farklılık gösteren bir başka nörotransmitter de asetil kolindir. Memelilerin dişilerinde genel olarak kolinerjik aktivite (bazal asetil kolin düzeyi, kolin alımı, kolin asetil transferaz aktivitesi) daha güçlüdür (119). Kolinerjik beyin alanları da kadınlarda daha geniştir. Ancak hipotalamustaki muskarinik reseptör sayısı erkek sıçanlarda daha fazladır (120). Bu farklılıklar belki nikotin bağımlılığının cinsiyetler arasında farklı sıklıkta görülmesi ve farklı özellikler göstermesini açıklayabilir. Kadınlarda bazal kolinerjik aktiviteyi östrojenin artırdığı bildirilmektedir (29).

Kadın ve Erkek Beynindeki Farklılıkların Embriyolojik Temeli

Şimdiye kadar anlattığımız cinsiyet farklılıklarının, beyin gelişimi sırasında gonadal hormonların beyin hücrelerinde yaptıkları genomik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir (113). Gonadal hormonların genlerle ve çevresel etkenlerle etkileşimi ve doğumdan sonraki yetiştirilme özellikleri cinsel kimlik ve cinse özel davranışların gelişmesinde rol oynar. Memelilerin beyni başlangıçta bipotansiyeldir. Beynin fenotipini (yani erkek ya da dişi olacağını) belirleyen şey, doğumdan önce hassas bir dönemdeki steroid hormon düzeyi farklılığıdır. Gonadal steroid farklılığına ise embriyonik testis ya da overlerin farklı aktivasyonları neden olur. Bunu ise XX ya da XY kromozomlara sahip olmak tayin eder.

İnsan bedeni embriyonik hayatta bir kız olarak gelişmeye başlar. Bu yüzden erkekler de meme bezleri ve meme başı gibi organlara sahiptir. Fetusta kaç tane X kromozomu bulunursa bulunsun, cinsiyet kromozomlarından birisinin Y olması durumunda fetal hayatın erken haftalarında testislerin gelişimi başlar. Y kro-

mozomuna bağlı olarak testis oluşumunu sağlayan faktör, farklılaşmamış gonad hücrelerinde bulunan Sry denilen gendir. Testislerin gelişimi cinsiyetin belirlenmesinde temel olaydır, çünkü bedeninin geri kalanının (beyin dahil) erkek olarak gelişmesi bunların ürettiği testosterona bağlı olacaktır (121). Erkek fetusta testosteron plazmada 8-9. haftalardan itibaren yükselmeye başlar. Böylece bedendeki hücreler bir kez erkek ya da dişi olarak geliştikten sonra, yani gelişim tamamlandıktan sonra, gonadal hormonların düzeyi cinsiyetle ilgili davranışları çok az etkileyecektir.

Birçok hayvan türünde testosteron beyindeki erkekleştirici etkisini hedef nöronlarda aromataz enziminin östradiole dönüştükten sonra yapabilir (87). Ancak östrojenin bu maskülinizan etkisi östrojenin kendisinden çok, beyin hücrelerinin kendilerine bağlıdır. Yani beyindeki hücreler, östradiol var olduğunda hemen erkek yönünde farklılaşmaya zaten hazırdır. Bu olmazsa dişi hücreler şeklinde gelişirler (121). Beyin gelişimi sırasındaki gonadal hormonlara bağlı bu cinsiyet farklılıklarının nörogenezis ya da nöronal migrasyondaki farklılıktan çok, nöronal apoptozdaki farklılığa bağlı olduğu düşünülmektedir (122).

Bazı yazarlar daha da ileri giderek, fetal yaşamda daha gonadal hormonların etkisi ortaya çıkmadan beyin hücrelerindeki genetik yapının XX ya da XY olmasının o hücrenin dişi ya da erkek yönünde gelişmesini belirlediğini ileri sürmüşlerdir (44). Beyin hücreleri Y kromozomu içeriyorsa, bu kromozom üzerinde bulunan tek kopya Sry geni hücrenin erkek hücresi olarak gelişmesini sağlar.

Beyin gelişiminde hormonların dışında, genetik düzenekler, çevresel etkenler ve nörotransmitterlerin de rol oynadığı bilinir. Bu nedenle beyindeki cinsiyet farklılıklarının bir nedeni de fetal gelişim sırasındaki nörotransmitter farklılıkları olabilir. Örneğin, gama aminobütirik asit (GABA)'ın beyin cinsiyet farklılıklarının gelişiminde önemli olabileceği bildirilmektedir. GABA doğumdan önce uyarıcı etki gösterirken, doğumdan hemen sonra baskılayıcı etki göstermeye başlar (123). GABA-A agonisti olan muskimolün perinatal olarak uygulanması erkek hayvanlarda hipotalamusta bulunan SDN'nin hacminde azalmaya neden olurken, dişi sıçanlarda böyle bir etkisi görülmemektedir (124). Ayrıca, perinatal diazepam uygulaması LC'un feminen gelişmesine neden olmaktadır (125). Özetle, fetal hayattaki

GABA'nın GABA-A reseptörleri vasıtasıyla uyarıcı etki göstererek hücre içi kalsiyumu artırdığı, bunun da hücre ölümü ve apoptoza yol açtığı, dolayısıyla bazı beyin yapılarının hacminin düşük olmasına ve beynin dışı gelişimine yol açtığı ileri sürülebilir (126).

Gonadal hormonların genomik etkilerinin yanı sıra nöroaktif steroidler olarak da rol oynayabilecekleri ve genomik olmayan yolla, yani reseptörler üzerinden de etki gösterebilecekleri bilinmektedir (127). Örneğin, progesteronun a-indirgenmiş metabolitleri ve deoksikortikosteron potent GABA-A reseptör agonistleridir. Dolayısıyla, fetal hayattaki progesteron ve türevleri GABA'erjik etki göstererek beynin feminizasyonuna yardımcı oluyor olabilir. Bunun dışında, erkeklerde testosteron ve onun türevi olan östradiol, yukarıda bahsettiğimiz GABA'erjik nörosteroidlerin apoptoz etkilerini baskıladıkları için, erkekler kadınlardan daha çok nörona sahip olmuş olabilirler (113).

Sağlıklı kadın ve erkeklerde plazma beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) yoğunlukları aynıdır, ancak kadınların platelet BDNF düzeyleri erkeklerinkinden düşük bulunmuştur (128). Bu, kadınlarda artmış apoptoz başka bir nedeni olabilir.

SONUÇ

Erkeklerin ve kadınların beyin işlevleri evrimsel bir gerekliliğin sonucunda, yani türün ve neslin devamını sağlamak üzere, geçmişteki atalarımızdan beri farklı-

laşmış gibi görünmektedir. Bu işlev farklılıklarının altında beyindeki yapısal, biyokimyasal ya da fizyolojik farklılıklar yatmaktadır. Kadın ve erkek beyin işlevlerinin farklılığı, daha anne karnında iken, sahip olunan cinsiyet kromozomuna bağlı olarak farklı gelişen gonadal steroidlerin beyin hücrelerini erkek ya da dişi yönde değiştirmesinin sonucunda gelişmektedir. Yani, cinsiyetler arasındaki beyin işlev farklılıkları henüz anne karnındayken tayin edilmekte, ve farklı oluşun ilk işaretleri de erken çocuklukta görülmeye başlamaktadır. Doğa, erkek ve dişi cinsiyetleri, üremenin başarısını artırmak ve çocukların daha sağlıklı büyümesini sağlamak üzere farklı cinsel yönelim ve davranışlarla, ve farklı işlevlerle donatmış gibidir. İnsan ırkı bilgiyi sonraki nesillere aktarabilmeye başladığından beri, sosyal ve kültürel evrimi biyolojik evrimin önüne geçirebilmiş olan tek canlı türüdür. Ayrıca, insan doğanın kendisine verdiğini kabullenmek yerine onu kendi ve toplumun yararı için değiştirebilen, kendi var oluşunun ve öleceğinin bilincinde olan ve evrenin hangi amaçla yaratılmış olduğunu sorgulayan farklı bir tür olarak, bilimin ortaya koyduğu bu cinsiyetler arasındaki işlev farklılıklarını da toplumun yararına en uygun biçimde kullanabilir. Erkek ve kadın arasındaki düşünme tarzı, davranış ve tutum farklılıklarının ve bunların altındaki biyolojik temellerin bilinmesi, tarih boyunca olduğu gibi bir cinsiyet ayrımcılığına yol açmamalı, aksine iki cinsin birbirlerini daha iyi anlamasına ve hoş görmelerine hizmet etmelidir.

Kaynaklar:

1. Graziottin A. Similarities and differences between female and male sexual functions and dysfunctions. *JMHG* 2004; 1: 71-76
2. Malatesta CZ, Haviland JM. Learning display rules: the socialization of emotion expression in infancy. *Child Dev* 1982; 53: 991-1003
3. Pease B, Pease A. *Why Men don't Listen and Women can't Read Maps*. Broadway Books, New York, 2000
4. Besson M, Magne C, Schön D. Emotional prosody: sex differences in sensitivity to speech melody. *Trends Cog Sci* 2002; 6: 405-407
5. Baron-Cohen S. *The Essential Difference. Male and Female Brains and the Truth about Autism*. Basic Books, New York, 2003
6. Schirmer A, Zysset S, Kotz SA, von Cramon DY. Gender differences in the activation of inferior frontal cortex during emotional speech perception. *Neuroimage* 2004; 21: 1114-1123
7. Schirmer A, Kotz SA. ERP evidence for a sex-specific Stroop effect in emotional speech. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 1135-1148
8. Canli T, Sivers H, Whitfield SL, Gotlib IH, Gabrieli JD. Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* 2002; 296: 2191
9. Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 19: 513-531
10. Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D, Lang PJ. Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion* 2001; 1: 300-319
11. Pogun S. Sex differences in brain and behavior: emphasis on nicotine, nitric oxide and place learning. *Int J Psychophysiol* 2001; 42: 195-208
12. Rahman Q, Wilson GD, Abrahams S. Biosocial factors, sexual orientation and neurocognitive functioning. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 867-881

13. Naliboff BD, Berman S, Chang L, Derbyshire SW, Suyenobu B, Vogt BA, Mandelkern M, Mayer EA. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003; 124: 1738-1747
14. Josse G, Tzourio-Mazoyer N. Hemispheric specialization for language. *Brain Res Rev* 2004; 44: 1-12
15. Walla P, Hufnagl B, Lindinger G, Deecke L, Lang W. Physiological evidence of gender differences in word recognition: a magnetoencephalographic (MEG) study. *Cog Brain Res* 2001; 12: 49-54
16. Sommer IE, Aleman A, Bouma A, Kahn RS. Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. *Brain* 2004; 127: 1845-1852
17. Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M. Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003a; 352: 191-194
18. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 14-20
19. Jordan K, Wustenberg T, Heinze HJ, Peters M, Jancke L. Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia* 2002; 40: 2397-2408
20. Weiss E, Siedentopf CM, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M. Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 2003b; 344: 169-172
21. Njemanze PC. Cerebral lateralization in random letter task in the visual modality: a transcranial Doppler study. *Brain Lang* 1996; 53: 315-325
22. Kimura D. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 259-263
23. Cahill L. Sex- and hemisphere-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1235-1241
24. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson EL, Schultz LR. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1044-1048
25. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 431-447
26. Pratt MW, Golding G, Hunter W, Norris J. From inquiry to judgment: age and sex differences in patterns of adult moral thinking and information-seeking. *Int J Aging Hum Dev* 1988; 27: 109-124
27. Kivlighan KT, Granger DA, Booth A. Gender differences in testosterone and cortisol response to competition. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 58-71
28. Greene AR, Dixon W. The role of reproductive hormones in maintaining cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 437-453
29. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 20-26
30. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74: 67-83
31. Christiansen K, Knusmann R. Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology* 1987; 18: 27-36
32. Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav* 2002; 41: 259-266
33. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5001-5007
34. Kenny AM, Bellantonio S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2002; 57: 321-325
35. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S, Craft S. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57: 80-88
36. Frye CA, Edinger KL, Seliga AM, Wawrzycki JM. 5alpha-reduced androgens may have actions in the hippocampus to enhance cognitive performance of male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1019-1027
37. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2002; 12: 41-48
38. Shors TJ, Chua C, Falduto J. Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: 6292-6297
39. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 1994; 28: 464-476
40. Williams TD, Carter DA, Lightman SL. Sexual dimorphism in the posterior pituitary response to stress in the rat. *Endocrinology* 1985; 116: 738-740
41. Galea LA, McEwen BS, Tanapat P, Deak T, Spencer RL, Dhabhar FS. Sex differences in dendritic atrophy of CA3 pyramidal neurons in response to chronic restraint stress. *Neuroscience* 1997; 81: 689-697
42. Rivier C. Gender, sex steroids, corticotropin-releasing factor, nitric oxide, and the HPA response to stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 739-751
43. Ote C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 80-91
44. Grumbach MM. To an understanding of the biology of sex and gender differences: "an idea whose time has come". *JMHG* 2004; 1: 12-19

45. Yoshimura S, Sakamoto S, Kudo H, Sassa S, Kumai A, Okamoto R. Sex-differences in adrenocortical responsiveness during development in rats. *Steroids* 2003; 68: 439-445
46. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 83-98
47. McCormick CM, Furey BF, Child M, Sawyer MJ, Donohue SM. Neonatal sex hormones have 'organizational' effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of male rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 105: 295-307
48. Spinedi E, Salas M, Chisari A, Perone M, Carino M, Gaillard RC. Sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to inflammatory and neuroendocrine stressors. Evidence for a pituitary defect in the autoimmune disease-susceptible female Lewis rat. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 609-617
49. Bowman RE, Beck KD, Luine VN. Chronic stress effects on memory: sex differences in performance and monoaminergic activity. *Horm Behav* 2003; 43: 48-59
50. Shansky RM, Glavis-Bloom C, Lerman D, McRae P, Benson C, Miller K, Cosand L, Horvath TL, Arnsten AF. Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 531-538
51. Kitraki E, Kremmyda O, Youlatos D, Alexis MN, Kittas C. Gender-dependent alterations in corticosteroid receptor status and spatial performance following 21 days of restraint stress. *Neuroscience* 2004; 125: 47-55
52. Cloitre M, Yonkers KA, Pearlstein T, Altemus M, Davidson KW, Pigott TA, Shear MK, Pine D, Ross J, Howell H, Brogan K, Rieckmann N, Clemow L. Women and anxiety disorders: implications for diagnosis and treatment. *CNS Spectr* 2004; 9 (Suppl 8):1-16
53. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 33-44
54. Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986; 232: 232-235
55. Meijer A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 505-511
56. Weinstock M. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 1-10
57. Gue M, Bravard A, Meunier J, Veyrier R, Gaillet S, Recasens M, Maurice T. Sex differences in learning deficits induced by prenatal stress in juvenile rats. *Behav Brain Res* 2004; 150: 149-157
58. Schmitz C, Rhodes ME, Bludau M, Kaplan S, Ong P, Ueffing J, Vehoff J, Korr H, Frye CA. Depression: reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male, rats due to prenatal restraint stress. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 810-813
59. Sullivan PF, Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 370-378
60. Esel E, Kartalci S, Tutus A, Turan T, Sofuoğlu S. Effects of antidepressant treatment on thyrotropin-releasing hormone stimulation, growth hormone response to L-DOPA, and dexamethasone suppression tests in major depressive patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 2004a; 28: 303-309
61. Esel E, Kilic C, Kula M, Basturk M, Ozsoy S, Turan T, Keles S, Sofuoğlu S. Effects of electroconvulsive therapy on the Thyrotropin-Releasing Hormone Test in patients with depression. *J ECT* 2004b; 20: 248-253
62. Putignano P, Brunani A, Dubini A, Bertolini M, Pasquali R, Cavagnini F. Effect of small doses of dexamethasone on plasma leptin levels in normal and obese subjects: a dose-response study. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 111-116
63. Esel E, Ozsoy SD, Tutus A, Sofuoğlu S, Bayram F, Kartalci S, Kokbudak Z, Kula M. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 (ayırma kabul edildi).
64. Levine SB. The nature of sexual desire: a clinician's perspective. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 279-285
65. Turna B, Apaydın E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazlı O. Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int J Impot Res* 2004
66. Reeves H, de Rosnay J, Coppens Y, Simonnet D. Dünya'nın En Güzel Tarihi (Çev: İsmet Birkan), Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, İstanbul, 2003
67. Anderson-Hunt M, Dennerstein L. Oxytocin and female sexuality. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 217-221
68. Both S, Everaerd W, Laan E, Gooren L. Effect of a single dose of levodopa on sexual response in men and women. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 173-183
69. Kafka MP, Hennen J. Hypersexual desire in males: are males with paraphilias different from males with paraphilia-related disorders? *Sex Abuse* 2003; 15: 307-321
70. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544
71. Simonnet D, Courtin J, Veyne P, Le Goff J, Sole J, Ozouf M, Corbin A, Sohn A-M, Bruckner P, Ferney A. Aşkın En Güzel Tarihi (Çev: Saadet Özen), Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, İstanbul, 2003
72. Wilson GD. Gender difference in sexual fantasy: an evolutionary analysis. *Person Individ Diff* 1997; 22: 27-31
73. Porges SW. Love: an emergent property of the mammalian autonomic nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 837-861
74. Hennessy MB. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to brief social separation. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 11-29
75. Larsen CS. Equality for the sexes in human evolution? Early hominid sexual dimorphism and implications for mating systems and social behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9103-9104
76. Young LJ, Lim MM, Gingrich B. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav* 2001; 40: 133-138

77. Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 779-818
78. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002, Ek 4, 35-50
79. Engelmann M, Wotjak CT, Neumann I, Ludwig M, Landgraf R. Behavioral consequences of intracerebral vasopressin and oxytocin: focus on learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 341-358
80. Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav* 2003; 79: 351-357
81. Insel TR, Fernald RD. How the brain processes social information: searching for the social brain. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 697-722
82. Leckman JF, Herman AE. Maternal behavior and developmental psychopathology. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 27-43.
83. De Vries GJ, Boyle PA. Double duty for sex differences in the brain. *Behav Brain Res* 1998; 92: 205-213
84. Fisher H. *Why We Love: The Nature and Chemistry of Romantic Love*. Henry Holt Company, New York, USA, 2004
85. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, Lue TF, Atlas SW. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 2002; 125: 1014-1023
86. Marazziti D, Canale D. Hormonal changes when falling in love. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 931-936
87. Roselli CE, Larkin K, Schrank JM, Stormshak F. Sexual partner preference, hypothalamic morphology and aromatase in rams. *Physiol Behav* 2004; 83: 233-245
88. Rahman Q, Wilson GD. Born gay? The psychobiology of human sexual orientation. *Pers Individ Dif* 2003; 34: 1337-1382
89. Brand T, Kroonen J, Mos J, Slob AK. Adult partner preference and sexual behavior of male rats affected by perinatal endocrine manipulations. *Horm Behav* 1991; 25: 323-341
90. Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 1998; 19: 323-362
91. Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res* 2000; 856: 254-258
92. Bakker J, van Ophemert J, Slob AK. Organization of partner preference and sexual behavior and its nocturnal rhythmicity in male rats. *Behav Neurosci* 1993; 107: 1049-1058
93. Houtsmuller EJ, Brand T, de Jonge FH, Joosten RN, van de Poll NE, Slob AK. SDN-POA volume, sexual behavior, and partner preference of male rats affected by perinatal treatment with ATD. *Physiol Behav* 1994; 56: 535-541
94. Perkins A, Fitzgerald JA, Moss GE. A comparison of LH secretion and brain estradiol receptors in heterosexual and homosexual rams and female sheep. *Horm Behav* 1995; 29: 31-41
95. Bailey JM. Homosexuality and mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 883-884
96. Turan MT, Eşel E, Dündar M, Candemir Z, Baştürk M, Sofuoğlu S, Özkul Y. Female-to-male transsexual with 47,XXX karyotype: a case report. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1116-1117
97. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003; 74: 5-13
98. Goodwin RD, Gotlib IH. Gender differences in depression: the role of personality factors. *Psychiatry Res* 2004; 126: 135-142
99. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5308-5313
100. Li Q, Holmes A, Ma L, Van de Kar LD, Garcia F, Murphy DL. Medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine (5-HT_{1A}) receptors regulate neuroendocrine responses to stress and exploratory locomotor activity: application of recombinant adenovirus containing 5-HT_{1A} sequences. *J Neurosci* 2004; 24: 10868-10877
101. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 798-811
102. Schmidt PJ, Neiman L, Danaceau MB, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-420
103. Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, Heytmanek G, Huber J, Grunberger J, Linzmayer L, Kurz C, Decker K, Binder G, Knogler W, Koll B. Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1996; 23: 91-105
104. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 240-249
105. Sobansky T, Wagner G, Sofianos G, Straube E, Sauer H. Gender-related differences of brain function in major depression – an fMRI study based on a “perceptual organization” paradigm. 17th ECNP Congress 2004, October 9-13, Stockholm, Sweden
106. Anderson SL, Dumont NL, Teicher MH. Developmental differences in dopamine synthesis inhibition by (+/-)-7-OH-DPAT. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356: 173-181
107. Dubb A, Gur R, Avants B, Gee J. Characterization of sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Neuroimage* 2003; 20: 512-519
108. Hwang SJ, Ji EK, Lee EK, Kim YM, Shin da Y, Cheon YH, Rhyu IJ. Gender differences in the corpus callosum of neonates. *Neuroreport* 2004; 15: 1029-1032
109. Adinoff B, Devous MD Sr, Best SE, Chandler P, Alexander D, Payne K, Harris TS, Williams MJ. Gender differences in limbic responsiveness, by SPECT, following a pharmacologic challenge in healthy subjects. *Neuroimage* 2003; 18: 697-706
110. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Herscovitch P, Post RM. Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 859-871

111. Sullivan EV, Rosenbloom M, Serventi KL, Pfefferbaum A. Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 185-192
112. Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 1185-1201
113. Segovia S, Guillamon A, del Cerro MCR, Ortega E, Perez-Laso C, Rodriguez-Zafra M, Beyer C. The development of brain sex differences: a multisignaling process. *Behav Brain Res* 1999; 105: 69-80
114. Mizukami S, Nishizuka M, Arai Y. Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala. *Exp Neurol* 1983; 79: 569-575
115. Reed TE, Vernon PA, Johnson AM. Sex difference in brain nerve conduction velocity in normal humans. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1709-1714
116. Penotti M, Sironi L, Miglierina L, Farina M, Barletta L, Gabrielli L, Vignali M. The effect of tamoxifen and transdermal 17beta estradiol on cerebral arterial vessels: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 801-805
117. Laakso A, Vilkinen H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvalahti E, Salokangas RK, Hietala J. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 759-763
118. Becker JB. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 803-812
119. Rhodes ME, Rubin RT. Functional sex differences ('sexual diergism') of central nervous system cholinergic systems, vasopressin, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mammals: a selective review. *Brain Res Rev* 1999; 30: 135-152
120. Avissar S, Egozi Y, Sokolovsky M. Biochemical characterization and sex dimorphism of muscarinic receptors in rat adenohypophysis. *Neuroendocrinology* 1981; 32: 303-309
121. Arnold AP, Burgoyne PS. Are XX and XY brain cells intrinsically different? *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 6-11
122. McCarthy MM, Auger AP, Perrot-Sinal TS. Getting excited about GABA and sex differences in the brain. *Trends Neurosci* 2002; 25: 307-312
123. Obrietan K, van den Pol AN. GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental reversal from Ca²⁺ elevating to depressing. *J Neurosci* 1995; 15: 5065-5077.
124. Bach F, Flugge G, Wuttke W. GABAergic influence on the development of the sexually dimorphic nucleus of male and female rats. *Brain Res* 1992; 573: 341-344
125. Rodriguez-Zafra M, De Blas MR, Perez-Laso C, Cales JM, Guillamon A, Segovia S. Effects of perinatal diazepam exposure on the sexually dimorphic rat locus coeruleus. *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15: 139-144
126. Collado P, Valencia A, Del Abril A, Rodriguez-Zafra M, Perez-Laso C, Segovia S, Guillamon A. Effects of estradiol on the development of sexual dimorphism in the bed nucleus of the accessory olfactory tract in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1993; 75: 285-287
127. Kartalci Ş, Eşel E. Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 38-49
128. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 115-123