

## Testosteron Hormonunun Duygusal, Bilişsel ve Davranışsal Etkileri

Beyza Aslı BİLSEL\*, Ebru DURUSOY\*\*, Rifat MUTUŞ\*\*\*

### Öz

Testosteron, androjen grubunda yer alan steroid yapılı bir hormondur. Androjenler, memelilerin cinsel davranışlarında önemli bir rol oynar. Cinsiyet hormonlarından biri olan testosteron, insan davranışları ve bilişsel fonksiyonları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Literatürde, kadınlarda düşük testosteron seviyelerinin; motivasyon düşüklüğü, kronik yorgunluk ve iyilik halinde azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir. Aynı şekilde düşük testosteron düzeyinin de erkeklerde daha sınırlı olma hali, uyku problemleri, hafızada zayıflık ve kaygı düzeyinde yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı testosteron hormonunun duygu durumu, bilişsel performans ve davranış üzerindeki etkilerine genel bir bakış açısı sağlamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Testosteron, duygu, davranış, biliş.

### Emotional, Cognitive and Behavioral Effects of Testosterone Hormone

### Abstract

Testosterone is a steroid hormone from the androgen group. Androgens play an important role in mammalian sexual behavior. Testosterone, one of the sex hormones, has a significant effect on human behavior and cognitive functions. In the literature, it has been observed that low testosterone levels in women cause low motivation, chronic fatigue and a decrease in well-being. Likewise, it has been reported that low testosterone levels in men cause irritability, sleep problems, memory weakness and an increase in anxiety levels. The aim of this study is to provide an overview of the effects of testosterone hormone on mood, cognitive performance and behavior.

**Keywords:** Testosterone, emotion, behavior, cognition.

---

### Derleme Makale (Review Article)

**Geliş / Received:** 14.03.2022 & **Kabul / Accepted:** 08.04.2022

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1087451>

\* Arş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [babilisel@gelisim.edu.tr](mailto:babilisel@gelisim.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-0611-4872](https://orcid.org/0000-0002-0611-4872)

\*\* Arş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul,

Türkiye. E-posta: [edurusoy@gelisim.edu.tr](mailto:edurusoy@gelisim.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-5239-4318](https://orcid.org/0000-0002-5239-4318)

\*\*\* Prof. Dr., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [rmutus@gelisim.edu.tr](mailto:rmutus@gelisim.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5140-2462](https://orcid.org/0000-0001-5140-2462)

## Giriş

Testosteron hem erkeklerde hem de kadınlarda; psikolojik, seksüel, bilişsel ve üreme yönleri için temel hormonlardan biridir<sup>1</sup>. Dopamin ve GABA dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterleri etkiler<sup>2</sup>. Seviyeleri, statü aramadaki motivasyonla ve sosyal gruplarda uyumlu, adil ve itibar arayan davranışlara yol açan statü koruma güdüsü ile yüksek oranda ilişkilidir<sup>2,3</sup>. Testosteronun cinsel fonksiyonlar, beyin aktivitesi, psikolojik sağlık ve yaşlanma ile ilgili önemli nöroendokrinolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>. Deneysel çalışmalar da testosteronun beyin fonksiyonlarını etkilediğini desteklemektedir<sup>4,5</sup>. Hem erkeklerde hem de kadınlarda testosteron takviyesinin depresif semptomların iyileşmesine yol açtığı bilinmektedir<sup>5</sup>. Ayrıca, testosteronun anksiyolitik, anti-depresan olduğu ve uzamsal yetenekleri geliştirdiği konusu da bilinmektedir<sup>6-8</sup>. Testosteron seviyesi ile bellek arasında korelasyon bulunmaktadır. Bu korelasyona sözel ve uzamsal bellek iyi bir örnektir. Daha yüksek testosteron seviyelerinin hafızayı ve uzamsal davranışı önemli ölçüde iyileştirdiği ve bu süreçlere katılan bireysel beyin alanlarının işlevlerini değiştirdiği görülmüştür<sup>4</sup>. Örneğin, Alzheimer teşhisi konulan hastalarda düşük testosteron seviyeleri bulunmuştur; bununla birlikte Alzheimerlı erkeklere testosteron enantatının uygulanmasından sonra kontrol deneklerine kıyasla sözel ve uzamsal hafıza gibi yapısal yeteneklerde iyileşmeler gözlemlendiği kaydedilmiştir<sup>9</sup>. Ayrıca Alzheimer hastalığının gelişiminde ana faktörler yaş ve cinsiyet olmakla beraber hastalığın görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır<sup>10</sup>.

## Testosteron Reseptörleri ve Beyin Üzerindeki Etkileri

Testosteronun gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri, organizasyon veya aktivasyon yoluyla ortaya çıkabilir. Organizasyon etkisi, erken fetal gelişimde (genellikle doğum öncesi veya perinatal dönemde) önemli bir rol oynar ve kalıcı olduğu kabul edilir. Öte yandan, aktivasyon etkisi beyinde geçici olarak harekete geçer ve böylece davranışı etkiler<sup>4</sup>. Bu etki, yalnızca ilgili hormon hedef dokuda mevcut olduğunda görülür. Erkeklik hormonlarının yetişkin sıçanlarda nörogenezi etkilediği tespit edilmiştir<sup>11</sup>. Testosteronun, beynin hacmini, hücrelerin çoğalması ve hayatta kalma kabiliyetini önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir<sup>4</sup>.

5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestosteronun indirgenmesi androjen aktivitesini arttırmakta, aromataz tarafından estradiole dönüşüm de androjeni östrojen aktivitesine dönüştürmektedir<sup>12</sup>. Androjen reseptörü, yetişkin erkek ve kadınlarda doku homeostazındaki fizyolojik gelişimin kilit düzenleyecisidir. Reseptörün aktivitesi, doğal steroid hormon agonistleri olan testosteron ve dihidrotestosteronun bağlanmasıyla sıkı bir şekilde düzenlenir<sup>13</sup>.

Dihidrotestosteron, bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören androjen reseptörüne daha yüksek afinite ile bağlanan, testosteronun güçlü bir metabolitidir<sup>14</sup>. Bu hormon 5 $\alpha$ -redüktaz tarafından dihidrotestosteron metabolizmasını takiben, testosteron androjen reseptörleri yoluyla

etki edebilir veya aromataz tarafından östradiole çevrildikten sonra östrojen reseptörleri yoluyla etki edebilir<sup>4</sup>. Erkek östrojeni (testosteron aromatisasyonu yoluyla oluşur) ayrıca hipokampus ve prefrontal korteksteki bölgelere bağlanır, nöral devreleri koruyan ve lipoprotein seviyelerini değiştiren serotonerjik ve kolinerjik aktiviteyi artırarak serebral iskemi riskini azaltmaya yardımcı olur<sup>14</sup>.

Hayvan araştırmalarından elde edilen veriler testosteronun limbik sistemdeki amigdaloit merkezli çekirdeklerde bulunan steroid alıcı nöronlara bağlanarak ağırlıklı olarak motivasyon ve duygu üzerinde etki ettiğini göstermektedir<sup>15</sup>.

Testosteron esas olarak erkeklerde testislerin Leydig hücrelerinde ve kadınlarda yumurtalıklarda üretilir. Her iki cinsiyette de testosteron adrenal kortekste sentezlenebilir. Bununla birlikte, gonadlar, adrenaller ve hatta plasenta gibi klasik steroidojenik organlara ek olarak, steroidlerin aktif biyosentezi de beyinde gerçekleşir. Testosteronun metabolizması ve steroid yapısı, bu hormonun etki mekanizmasının karmaşıklığının nedenini açıklayabilmektedir<sup>12</sup>.

### **Beyindeki Anatomik Bölgeleri**

Beynin cinsiyet hormonlarının etkisi altında değişen bölümleri, özellikle hipotalamusun preoptik bölgesinde yer alan seksüel dimorfik çekirdekler olarak bilinir. Bununla birlikte, kanıtlar testosteronun hipokampusun yapısını (özellikle hipokampusun CA1 ve CA3 alanlarını) ve amigdalaı etkilediğini göstermektedir. Beynin bu alanları, bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe dönüştürmek için tasarlanmıştır<sup>4</sup>. Öğrenme ve hafıza süreçlerine dâhil olan temel beyin bölgeleri; hipokampus, amigdala, serebellum, frontal korteks ve parietal bölge de dahil olmak üzere testosterondan önemli ölçüde etkilenir<sup>12</sup>. Sol inferior frontal girusun, bilişsel empatide kritik bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Farmakolojik fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemi kullanılarak, testosteron uygulamasının etkileri incelendiğinde, bilişsel empati gerektiren bir görevin yerine getirilmesi sırasında sol inferior frontal girusun, anterior singulat korteks ve suplementer motor alan ile bağlantısının bu uygulamayla birlikte önemli ölçüde değiştiği tespit edilmiştir<sup>16</sup>.

Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda, öğrenme ve hafıza süreçleri de dahil olmak üzere testosteronun biliş üzerindeki etkisi mevcuttur. Bu etki, çeşitli nörotransmitter sistemleri üzerindeki modülatör rollerine ve amigdala, hipokampal oluşum ve serebral korteks dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde yer alan beyin alanlarındaki reseptörlerinin yaygın varlığına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir<sup>17</sup>.

### **Amigdala**

Amigdala, limbik sistemin bir parçası olarak<sup>18</sup>, otonomik ve nöroendokrin sistemlerin düzenlenmesi ve modülasyonu ile birlikte, daha yüksek bilişsel işlevler, birbiriyle ilişkili duygular,

hafıza, sosyal davranış ile ilişkili çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçlerin yönetiminde yer alır. Ayrıca amigdala hipokampusla bağlantılıdır ve bu nedenle hafıza ve öğrenme ile ilişkilidir<sup>4,8</sup>. Testosteron ve metaboliti estradiolün, amigdalanın posterior medial çekirdeğindeki nöronların morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Testosteron ve östradiol tedavisinin amigdalada, özellikle amigdalanın medial ve kortikal çekirdeklerinde yeni hücrelerin yoğunluğunu arttırdığı görülmüştür<sup>19</sup>.

## **Hipokampus**

Beynin uzamsal öğrenme, çalışma belleği, mekansal öğrenme ve bilişsel haritalama ile ilişkili kısmı olup epizodik hafızadan sorumludur<sup>20,21</sup>. Bu yetenek, androjenlerin veya östrojenlerin etkisini bloke etmek için kullanılan spesifik bir androjen reseptör blokleri olan flutamidin uygulanmasından önemli ölçüde etkilenebilir<sup>4</sup>. Gonadal steroidlerin bilişsel işlevleri etkileme yeteneğinin olduğu gibi ayrıca steroidler hipokampusun morfolojisini de etkileyebilir. Bu bağlamda hipokampusun CA1 ve CA3 bölgeleri en çok bahsedilen yapılardır. Testosteronun sıçan dentat girusundaki hücre sayısında artışa neden olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>. Erkek sıçan hipokampusu, androjen reseptörü eksprese eden hücreler açısından zengindir. Androjen reseptör immünreaktivitesinin başlıca CA1 piramidal nöronlarda, zayıf olarak CA3 ve dentat girus nöronlarında lokalize olduğu bildirilmiştir<sup>22</sup>. CA1 piramidal bölgesi androjenlerin ve östrojenlerin etkilerine duyarlıdır. CA3 alanındaki değişikliklere ise temel olarak androjenler aracılık etmektedir<sup>23</sup>.

Androjenler, daha spesifik angajman ile estradiole kıyasla genellikle hipokampus üzerinde daha evrensel bir etkiye sahiptir. Erkek ve dişi sıçanlarda testosteronun CA3 piramidal alana etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, nöronal dendritlerin uzunluğunun erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>4</sup>. Hipokampusun hacmi kandaki gonadal hormonların konsantrasyonu ile bağlantılıdır. Kadınlarda yüksek estradiol seviyeleri ve erkeklerde yüksek testosteron seviyeleri, daha büyük bir hipokampal hacim ile ilişkilidir. Ek olarak, erkeklerde testosteron, yüksek ve düşük estradiol seviyelerine sahip kadınlara kıyasla dentat girusun genişliğini etkileyebilir<sup>11</sup>. Bu sonuçlar, gonadal hormonların miktarı, cinsiyet ve hipokampus parametreleri arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Dihidrotestosteron tedavisinin hipokampal CA1'deki dendritik omurga sinapslarının yoğunluğunu arttırdığı tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Ayrıca dihidrotestosteron tedavisi, yumurtalıkları alınmış kadınlarda hipokampal CA1 bölgesindeki dendritik omurga sinapslarının yoğunluğunu arttırdığı görülmüştür<sup>24</sup>. Buna karşılık, bir testosteron antagonisti olan flutamidin neonatal uygulamasının, ergenlik öncesi erkek sıçanlarda hipokampusta nörojenezi azalttığı ve nöronal ve dendritik omurga oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir<sup>25</sup>.

## Duygusal Bilişsel Davranışsal Etkileri

Sosyal sinirbilim ve nöroekonomi ile ilgili çalışmalarda, testosteronun insanların sosyal davranışları üzerinde güçlü etkileri olduğu kabul edilmektedir<sup>1,26</sup>. Steroid hormonu olan testosteron, nörogelişimde kritik öneme sahiptir. Ayrıca beyin ve davranış üzerinde önemli aktivasyonel etkileri vardır<sup>27</sup>.

Testosteronun davranış üzerinde etkisi olduğu gibi yüksek testosteron seviyelerinin de sosyal etkileşimde bulunulan belirli davranışlar ve sonuçları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>2</sup>. Yapılan bir araştırmada sosyal izolasyonun nörogenezi azaltan etkisinin, testosteron dozuna bağlı olarak nörogenezi artırabileceği veya azaltabileceği görülmüştür<sup>11</sup>. Fizyolojik testosteron seviyelerinin sosyal izolasyonun nörogenezi bozan etkilerine karşı tampon olduğu düşünülürken, yüksek dozlarda testosteronun da nörogenezi azaltabileceği ileri sürülmektedir<sup>28</sup>. Testosteronun ayrıca kemirgenlerde saldırgan davranışlarla da ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte insan sosyal davranışlarını etkilemesine rağmen, kendi başına agresif ve antisosyal davranış tetiklemediği ortaya konmuştur<sup>2</sup>.

## Kaygı

Nöro-evrim teorileri sosyal kaygıyı, tekrarlayan bir sosyal yenilgi ve boyun eğici tepkiler döngüsü yoluyla edinilen alışılmış ikincil eğilimler olarak tanımlar. Bu bağlamda düşünüldüğünde steroid hormonu testosteronun terapötik değere sahip olabileceği görülmektedir<sup>29</sup>. Testosteron genellikle baskınlık davranışının endokrin ajanı olarak kabul edilir ve baskınlık davranışının yinelemeli özellikleri testosteron ile ilişkilendirilebilir. Testosteron, insanlar da dâhil olmak üzere birçok türde statü ve hâkimiyet kazanmak için rekabeti teşvik etmektedir. Bununla birlikte bir statü kazanmak testosteronu artırır ve bu da baskınlık davranışını tetikler. Testosteron tek başına veya metaboliti yoluyla, kadın cinsiyet steroidi olan östradiol, oksitosin ve vazopressinin etki etmesinde esas rol oynar ve monoaminlerin, dopaminin ve serotoninin dönüşümünü düzenler. Testosteronun ayrıca beyinde birçok başka etkisi vardır. Dolayısıyla sosyal beynin temel kimyasallarından biridir<sup>30</sup>.

Adrenal ve seks hormonlarında düzensizlik, bağımsız olarak artan depresyon ve anksiyete ile ilişkilendirilmiştir<sup>31</sup>. Davranışsal parametrelere göre kaygının en çok duyarlı olduğu etkenlerden birinin testosteron olduğu bilinmektedir<sup>12</sup>. Farelerde yapılan çalışmada, testosteronun kaygıyı azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte anksiyolitik etkisinin doza bağlı olduğu ve büyük olasılıkla da testosteronun 5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestosterona indirgenmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>32</sup>. Ayrıca tek doz testosteron uygulamasının sağlıklı kadınlarda korkunun azalmasına neden olduğu görülmüştür<sup>33</sup>. Gebelik sırasında indüklenen stresin, hem testosteronun azalmasına hem de yavrularının kaygısının artmasına neden olduğu tespit edilmiştir<sup>34</sup>. Testosteronun her iki cinsiyette de kaygıyı azalttığı açıkça görülmektedir<sup>5</sup>.

## Depresyon

Depresif bozukluk kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Ancak plazma testosteron düzeyi düştükçe erkeklerde depresyon prevalansının arttığı görülmüştür<sup>5</sup>. Nöroendokrin sistemler beyinde aktif olup mental problemlerin meydana gelmesinde oldukça önemlidir<sup>35</sup>. Depresyon patogenezinde testosteron azalmasının nedensel rolünü doğrulamak için birçok deney ve çalışma yapılmıştır<sup>12</sup>. Yaşlı erkekler üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalar depresif semptomların düşük plazma testosteronu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>6</sup>. Düşük testosteron seviyesinin ve depresif belirtiler yaşlı erkeklerde, düşme olayları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir<sup>36</sup>. Benzer şekilde, kadınlarda testosteron konsantrasyonları depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur<sup>37</sup>.

## Uzamsal Bellek

Testosteron seviyeleri ve yaşlanma ile birlikte uzaysal bilişsel yetenekler, genel biliş ve hafıza azalmaktadır. Üretken yaşlarda ve hatta erken yetişkinlikte, erkeklerin genellikle uzamsal yeteneklerde kadınlardan daha iyi performans gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle zihinsel rotasyon erkeklerde, kadınlara göre daha fazla gelişmiştir<sup>4</sup>. Bu durum labirent kullanılan hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir<sup>38</sup>. Bununla birlikte, testosteronun hafıza üzerindeki olumlu etkisi, her iki cinsiyette de belgelenmiştir. Menopoz sonrası kadınlarda ve andropozdaki erkeklerde yapılan çok sayıda klinik çalışma, testosteron takviyesinden sonra öğrenme ve hafızada iyileşmeler göstermiştir. Altı haftalık kısa bir testosteron tedavisinin bile yaşlı erkeklerin uzamsal ve sözel hafızasının iyileşmesine neden olduğu görülmüştür. Testosteron, Alzheimerlı hastalarda uzamsal ve sözel bellek üzerinde olumlu bir etki göstermiştir<sup>9</sup>. Genç kadınlarda, tek doz testosteron uygulamasının uzamsal hafızayı iyileştirdiği görülmüştür<sup>39</sup>. Ayrıca prenatal ve neonatal testosteronun, kemirgenlerde, stresle başa çıkmayı sağladığı ve stresin öğrenme yetenekleri üzerindeki etkilerini azalttığı gösterilmiştir<sup>40</sup>.

## Tartışma ve Sonuç

Testosteronun, beynin işlevsel bağlantılarında değişikliklere neden olarak sosyal davranış üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalara dayanarak, testosteronun beyin yapılarının oluşumu ve morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve dolayısıyla bu yapıların işlevi üzerinde de bir miktar etkisi olabileceği doğrulanmıştır<sup>4</sup>. Kemirgen beynindeki cinsel fenotipin doğum öncesi gelişiminin, androjenin aromatisasyonu yoluyla lokal olarak üretilen östradiol maruz kalma ile belirlendiği görülmektedir<sup>41</sup>. Kemirgenlerdeki anatomik kanıtlar, bu steroide duyarlı ağların belirli bir davranışsal tepkiye yol açan duyuşsal bilgileri filtreleyen ve kanalize eden çevre ile etkileşime girdiğini göstermektedir. Testosteronun ikinci metaboliti olan dihidrotestosteron, cinsiyet farklılıklarının modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır<sup>11</sup>. Testosteron ve estradiolün, motivasyon ve duyguyu etkileyen diğer bütünleştirici

nöral mekanizmalarla etkileşime giren steroide duyarlı nöronlara bağlanarak sosyal davranış üzerinde etki ettiği düşünülmektedir<sup>4</sup>. Genel olarak, androjenlerin yönetimine güçlü bir şekilde duyarlı olan beyin yapıları erkeklerde kadınlara göre daha büyüktür. Bunlar amigdala ve seksüel dimorfik çekirdeği içerir. Bu yapılar yüksek yoğunlukta östrojen ve androjen reseptörleri içerir<sup>4</sup>. Beynin androjenlerden etkilenme derecesi, bu hormona maruz kaldığı süreyle ilişkilendirilmiştir<sup>4</sup>. Ayrıca, seksüel dimorfik çekirdek boyutu, doğum sonrası erken yaşamda hormonlardan etkilenir, ancak yetişkinlik döneminde etkilenmez. Amigdalanın boyutu, yetişkinlikte dolaşımdaki hormonların seviyelerine bağlıdır. Testosteronun kendisi adrenal bezler tarafından veya lokal olarak hipokampal nöronlar tarafından üretilir ve hafıza bilişini, davranışını etkileyebilir<sup>4</sup>. Bu etki, nörogenez ve apoptoz şeklinde veya belirli beyin bölgelerinde bir nöroprotektif etki şeklinde görülebilir. Bununla birlikte, testosteronun estradiol veya dihidrotestosterona dönüşümünden sonraki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ek olarak, bu metabolitlerin her ikisi de farklı etki mekanizmaları (daha yavaş genomik ve daha hızlı genomik olmayan mekanizmalar) ile karakterize edilmekte ve bu durum da sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, cinsiyet steroidlerinin beyin yapısı üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması değerli olacaktır ve her iki ana cinsiyet hormonu da bireylerin yaşamında çok önemli bir rol oynadığı için kanıta dayalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Eisenegger C, Haushofer J, Fehr E. The role of testosterone in social interaction. *Trends in cognitive sciences*. 2011;15(6):263-271.
2. Buskens V, Raub W, van Miltenburg N, Montoya ER, van Honk J. Testosterone administration moderates effect of social environment on trust in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-8.
3. Eisenegger C, Naef M, Snozzi R, Heinrichs M, Fehr E. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature*. 2010;463(7279):356-359.
4. Filová B, Ostatníková D, Celec P, Hodosy J. The effect of testosterone on the formation of brain structures. *Cells Tissues Organs*. 2013;197(3):169-177.
5. Khera M. Patients with testosterone deficiency syndrome and depression. *Archivos Espanoles de Urologia*. 2013;1(1):729-736.
6. Joshi D, Van Schoor NM, De Ronde W, et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. *Clinical endocrinology*. 2010;72(2):232-240.

7. Chen CV, Jordan CL, Breedlove SM. Testosterone works through androgen receptors to modulate neuronal response to anxiogenic stimuli. *Neuroscience Letters*. 2021;753:135852.
8. Price ME, McCool BA. Structural, functional, and behavioral significance of sex and gonadal hormones in the basolateral amygdala: a review of preclinical literature. *Alcohol*. (2022);98:25-41.
9. Cherrier M, Matsumoto A, Amory J, et al. Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):72-79.
10. Vina J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: Gender and mitochondrial toxicity of amyloid- $\beta$  peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;20(s2):S527-S533.
11. Spritzer MD, Galea LA. Testosterone and dihydrotestosterone, but not estradiol, enhance survival of new hippocampal neurons in adult male rats. *Developmental Neurobiology*. 2007;67(10):1321-1333.
12. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:12.
13. Orafidiya FA, Monaghan AE, McEwan IJ. Androgen Receptor Ligands: agonists and Antagonists. *Encyclopedia of Reproduction*, 2018:234-41.
14. McHugh DJ, Root JC, Nelson CJ, Morris MJ. Androgen-deprivation therapy, dementia, and cognitive dysfunction in men with prostate cancer: how much smoke and how much fire? *Cancer*. 2018;124(7):1326-1334.
15. Schulkin J. Rethinking homeostasis: allostatic regulation in physiology and pathophysiology. *MIT Press*. 2003.
16. Bos PA, Hofman D, Hermans EJ, Montoya ER, Baron-Cohen S, Van Honk J. Testosterone reduces functional connectivity during the 'Reading the Mind in the Eyes' Test. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:194-201.
17. Pompili A, Lorio C, Gasbarri A. Effects of sex steroid hormones on memory. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2020;80:117-128.
18. Dworsky-Fried Z, Faig CA, Vogel HA, Kerr BJ, Taylor AM. Central amygdala inflammation drives pain hypersensitivity and attenuates morphine analgesia in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pain*. 2022;163(1):e49-e61.
19. Fowler CD, Freeman ME, Wang Z. Newly proliferated cells in the adult male amygdala are affected by gonadal steroid hormones. *Journal of neurobiology*. 2003;57(3):257-269.
20. LaFlamme EM, Waguespack HF, Forcelli PA, Malkova L. "The parahippocampal cortex and its functional connection with the hippocampus are critical for nonnavigational spatial memory in macaques." *Cerebral Cortex*. 2021;31(4):2251-2267.

21. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech.* 2022;12(2):1-10.
22. Ish H, Tsurugizawa T, Ogiue-Ikeda M, et al. Local production of sex hormones and their modulation of hippocampal synaptic plasticity. *The Neuroscientist.* 2007;13(4):323-334.
23. Isgor C, Sengelaub DR. Effects of neonatal gonadal steroids on adult CA3 pyramidal neuron dendritic morphology and spatial memory in rats. *Journal of Neurobiology.* 2003;55(2):179-190.
24. Leranth C, Hajszan T, MacLusky NJ. Androgens increase spine synapse density in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats. *Journal of Neuroscience.* 2004;24(2):495-499.
25. Zhang JM, Tonelli L, Regenold WT, McCarthy MM. Effects of neonatal flutamide treatment on hippocampal neurogenesis and synaptogenesis correlate with depression-like behaviors in preadolescent male rats. *Neuroscience.* 2010;169(1):544-554.
26. Crockett MJ, Fehr E. Pharmacology of economic and social decision making. *In Neuroeconomics.* 2014:259-279.
27. Jevtovic-Todorovic V. Testosterone: much more for the brain than a sex hormone. *British Journal of Anaesthesia.* 2022;128(6):929-941. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.01.002>
28. Spritzer MD, Ibler E, Inglis W, Curtis MG. Testosterone and social isolation influence adult neurogenesis in the dentate gyrus of male rats. *Neuroscience.* 2011;195:180-190.
29. Terburg D, Van Honk J. Approach–avoidance versus dominance–submissiveness: a multilevel neural framework on how testosterone promotes social status. *Emotion Review.* 2013;5(3):296-302.
30. Honk JV, Bos PA, Terburg D. Testosterone and dominance in humans: behavioral and brain mechanisms. *In: New frontiers in Social Neuroscience.* Springer, 2014:201-214.
31. Chronister BN, Gonzalez E, Gahagan S, et al. The Effects of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone, and cortisol on anxiety and depression symptoms in ecuadorian adolescents. *Pediatrics.* 2021;147:254-256.
32. Aikey JL, Nyby JG, Anmuth DM, James PJ. Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus musculus*). *Hormones and Behavior.* 2002;42(4):448-460.
33. Van Honk J, Peper JS, Schutter DJ. Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: Implications for the disorders of fear and anxiety. *Biological Psychiatry.* 2005;58(3):218-225.
34. Walf AA, Frye CA. Gestational or acute restraint in adulthood reduces levels of 5 $\alpha$ -reduced testosterone metabolites in the hippocampus and produces behavioral inhibition of adult male rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2012;6:40.

35. Turk MC, Bakker CJ, Spencer SM, Lofgren SM. Systematic review of sex differences in the relationship between hormones and depression in HIV. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;105665.
36. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, et al. Low testosterone levels, depressive symptoms, and falls in older men: a cross-sectional study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(1):30-35.
37. Kumsar Ş, Kumsar NA, Sağlam HS, Köse O, Budak S, Adsan Ö. Testosterone levels and sexual function disorders in depressive female patients: effects of antidepressant treatment. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(2):529-535.
38. Jonasson Z. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: A review of behavioral and biological data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;28(8):811-825.
39. Postma A, Meyer G, Tuiten A, van Honk J, Kessels RP, Thijssen J. Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(6):563-575.
40. Shors TJ, Miesegaes G. Testosterone in utero and at birth dictates how stressful experience will affect learning in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(21):13955-13960.
41. Hines M. Early androgen influences on human neural and behavioural development. *Early Human Development*. 2008;84(12):805-807.