



## Yaşam Uzunluğunun Cinsiyetler Arası Farklılığının Biyolojik Nedenleri

Gülgün GÜNDÜZ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Konyaaltı, Antalya, Türkiye

\*Sorumlu Yazar:  
E-posta: gulgungunduz@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi: 01 Aralık 2013  
Kabul Tarihi: 31 Aralık 2013

### Özet

İnsanlar ve diğer hayvanlar için cinsiyet sadece onların fiziksel özellikleri değil, aynı zamanda yaşam süresi üzerinde de bir etkiye sahiptir. Uzun ömürlülüğün cinsiyet farklılığı, karşılaştırmalı biyolojideki zorlu kavramlardan biridir. Hem doğal dünya hem de tutsak populasyonlardan elde edilen bilgiye göre, farklı türler arasında birbirinden çok ayrı cinsiyet farklılıkları kalıbı bulunabilir. Bazen dişiler bazen de erkekler daha dayanıklı görünebilir. Ama yaşam uzunluğu ortalamalarına bakıldığında, yabani omurgalılarda ve memelilerde dişiler erkeklerden daha uzun yaşar. İnsanlarda da özellikle gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde belirgin olarak kadınlar erkeklerden daha uzun yaşar. Paradoks ise kadınların ölümlülük oranları düşük olmasına rağmen erkeklerden daha çok fiziksel hastalıklara sahip olmalarıdır. Uzun ömürlülüğün farklılık için, çeşitli hastalık risklerini oluşturan, genler, cinsiyet hormonları ve üreme fizyolojisi gibi içsel farklılıklar ve de potansiyel etkileyici olarak yaşam tarzı, sağlık alışkanlıkları, egzersiz, beslenme ve benzeri dışsal farklılıklar sorumlu olabilir. Ömür uzunluğundaki bu farklılığın biyolojik mekanizmaları olarak daha aktif dışı bağışıklık fonksiyonu (otoimmünite), östrojenin koruyucu etkisi (hormonal kalıplar), ikinci X kromozomunun telafi edici etkisi (genetik faktörler, telomer uzunlukları), büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in sinyal akış aktivitesinin azlığı (sinyalleşme yolları) ve yaşlanma/hastalıklardaki oksidatif streten bahsedilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlanma, uzun ömürlülük, erkek, kadın, biyolojik mekanizmalar.

## Biological Reasons of Longevity Difference Between Female and Male

### Abstract

For humans and animals, gender does'nt only have effects on physical characteristics, but also have effects on the lifespan. Gender difference of longevity is a kind of challenging conception. According to the information taken from the researches done in wild and captive populations, there may be many gender differences patterns. Sometimes females and sometimes males may be more stronger. But considering the average longevity, females live longer than males in wild vertebrates and mammals. In humans especially in developed and developing countries, women live evidently longer than males. But the paradox is that whereas women have low mortality rates, they have more physical illnesses than males. Reasons for the difference in longevity may be endogenous differences such as genes, sex hormones and reproduction physiology and/or potential modifier exogen differences such as lifestyle, health habits, exercise, nutrition. Biological mechanisms of these differences in longevity may include more active female immune function (autoimmunity), protector effect of estrogens (hormonal patterns), second X chromosome compensation (genetic factors, telomere length), poor signal flow of growth hormone and insulin like growth factor-1 (signal pathways) and oxidative stress in aging/illnesses.

**Key Words:** Aging, longevity, male, female, biological mechanisms.

## GİRİŞ

Yaşlanma önlenemeyen ve tersine dönemeyen bir süreçtir. Organizmanın bütün hücreleri, dokuları ve organlarında görülür, pek çok genetik ve çevresel faktörler ile etkilenir. Yaşlanma sürecinde bütün canlılar, fizyolojik kapasitede ilerleyici bozulma ve hastalıklara karşı artmış hassasiyet ile karşılaşır [1]. Yaşlanma her iki cinsiyette de oluşur. Ancak ortalama yaşam uzunluğu erkekler ve kadınlar arasında farklıdır. İnsanlarda erkekler genellikle daha güçlü ve daha hızlıdır, fakat dişiler ortalama erkeklerden daha uzun yaşarlar. Gelişmiş ülkelerde erkekler kadınlardan ortalama 7 yıl daha kısa yaşarlar. Pek çok batı

toplumunda yirminci yüzyılın başlarında, yaşamsallıkta cinsiyet farklılığı artmıştır ve bugün tüm dünyada kadınlar lehine ilerlemiştir. Bu fark, yoğun sigara ve alkol kullanmak gibi riskli davranışlar, motor kazaları, şiddetli suçlar ve intihar gibi fizyolojik olmayan sebepler de dahil olmak üzere, bütün sebeplerden ölümleri içerir. Fakat ortalama yaşam uzunluğundaki yapay katkılar çıkarıldığında bile, kadınlar erkeklerden hala daha uzun yaşam süresine sahiptir. Kalp hastalığı, otoimmün hastalık veya kanser gibi bazı hastalıklar da cinsiyete bağlı görülme sıklığı farklılıkları gösterir [2, 3, 4]. Kadınların yaşam beklentisi her ülkede, her tarihsel dönemde, doğumda ve 50 yaş sonrasında olmak üzere (her yaşta) erkeklerinkini aşar. Üstelik uzun ömürlülüğün cinsiyet farklılığı sadece

insanlara özgü değildir. Pek çok memeli, kuşlar, sürüngenler ve böcekler gibi diğer türlerde de gösterilmiştir. Dişilerin uzun ömürlülük üstünlüğü neredeyse evrenseldir denilebilir. Bu da insan yaşam süresindeki cinsiyet farklılığı için bir biyolojik temel varlığının kuvvetli destekleyicisidir. Doğal olarak, bu yaşam süresi avantajı nedeniyle yaşlı erkekte çok yaşlı kadın vardır. Asırlıklar (100 yaş) arasında her bir erkek için ortalama üç kadın bulunur. Hatta daha da yaşlılarda cinsiyet oranı daha da yüksek olabilir. Süper asırlıklar (110 yaş) arasında %95'inin kadın olduğunu bildiren yayınlar vardır. Diğer primatların çoğunda da durum aynıdır. Aslında farklı olduğunu belirten yayınlar olsa da, kadınlar ve erkekler aynı oranlarda yaşlanırlar, ama kadınlar bütün yaşlarda, hatta doğum öncesinde bile basitçe daha güçlüdürler. Erkekler ise anne karnında, çocukluk döneminde, yetişkinlikte ve yaşlılık döneminde daha güçsüz yapıdadırlar. Cinsiyete bağlı ölümlülük farkı ilk bakışta bir ya da birkaç ölüme sebebine bağlanabilir. Erkekler en önde bulunan 15 ölüm sebebinin 13'ü için yaşla ilişkili olarak yüksek ihtimal taşırlar. Bu sebeplere göre, her iki cinsiyet için de eşit bir ölüm sebebi serebrovasküler hastalıklardır. Kadınların daha yüksek oranda ölüm nedeni olabilecek hastalık ise Alzheimer hastalığıdır. Erkekler kadınlardan %50 daha fazla kalp hastalıklarından, %40 daha fazla kanser ya da enfeksiyon hastalıklarından ve hatta iki kattan daha fazla kazalardan ölme ihtimaline sahiptirler. Yaşlanma konusunda ölümlülük tek tanım değildir. Yaşlanma aynı zamanda kronik sağlık sorunlarında artış olduğu kadar, fizyolojik fonksiyonlardaki düşüştür de. Bu bağlamda bakıldığında, kadınlar bütün yetişkinlik dönemlerinde toplamda daha yüksek oranlarda fiziksel hastalıklara sahiptirler. Bu nedenle kadınlar erkeklerden daha çok engellilik ve aktivite sınırlılıkları çekerler, daha çok doktora giderler, hastanede daha çok zaman geçirirler, daha çok ilaç kullanırlar. Yani bir mortalite-morbidite paradoksu vardır [5, 6, 7].

Yaşadığımız çağda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ortalama yaşam süresi gittikçe artmaktadır. Çünkü artan sağlık bakımı ve ekonomik kaynaklar, sağlığı iyileştirmekte ve yaşam süresini artırmaktadır. Genel ortalamada erkekler kadınlardan daha kısa yaşasa da, uzun ömürlülükteki cinsiyet farklılığı ülkeler arasında değişkenlik gösterebilir. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde ömür uzunluğundaki cinsiyet farklılığı ve yaşam beklentisi arasında bir ilişki vardır. Gelişmekte olan ülkelerde uzun ömürlülükteki cinsiyet farklılığı, yaşam beklentisi ile birlikte artar, fakat gelişmiş ülkelerde ise düşme eğilimi gösterir [8]. Ömür uzunluğunun cinsiyete bağlı farklılığı için bazı hipotezler bulunur.

#### **Dışsal tehlike (Williams) hipotezi**

Bu hipotez, dışsal nedenlerle yüksek ölümlülüğe sahip popülasyonlarda, düşük seviye ölümlülüğe sahip popülasyonlara göre, senesensin çok daha hızlı gelişeceğini söyler. İnsanlar yaşamsallık konusunda, cinsiyet farklılığı durumuyla Williams hipotezine uyarlar. Doğal popülasyonlardan elde edilen ölümlülük verilerini yorumlarken kullanışlı kavramsal yaklaşımlar vardır. Bu yaklaşımlarda mortaliteyi etkileyen üç kaynak tanımlanır: 1- Hastalığa hassasiyet, çevresel ya da fizyolojik stres ve içsel bozulmayı içeren yapısal yetenek. 2-Bir cinsiyeti ya da diğerini daha büyük içsel tehlikeye hazırlayabilen, erkek ve dişi hormonlarının etkileri, yani üreme biyolojisi. 3-Farklı yiyecek arama, tür içi mücadele ve diğer riskli davranışsal eğilimler. Bunlardan birincisi insan yaşlanmasını anlamayı

kolaylaştırır, fakat sahadan ve laboratuarlardan gelen ölümlülük verileri bu üçünü birleştirir [5, 6].

#### **Aile bakımı hipotezi**

Yavruların bakımında daha büyük sorumluluğu almış olan cinsiyet daha uzun süre yaşama eğilimindedir. Evrimsel anlamda, doğal seçim yavruya en kritik doğum sonrası bakımı veren cinsiyete daha kuvvetli yaşamsallık vermiştir [6].

#### **Heterogametik cinsiyet (korunmasız X) hipotezi**

Dişiler ve erkekler arasındaki uzun ömürlülüğün farkını açıklayan en iyi tanımlanmış teori cinsiyet kromozomlarının asimetric kalıtımı teorisidir [2]. Cinsiyet kromozomlarının birbirinden farklı olması heterogametik durumu oluşturur. Erkekler heterogametiktir, bir X ve bir Y kromozomları vardır. Kadınlar ise homogametiktir, iki X kromozomları vardır. Kadınların iki X'inden biri telafi için erken embriyonik dönemde inaktif hale gelir. Ama bu inaktif X, inaktiviteden kaçan ya da tam inaktif olmayan genlere (~17%) de sahiptir. Dişilerin iki X'inin bulunması, onların cinsiyete bağlı zararlı bir allele fenotipik olarak maruz kalmasını engelleyebilir. Oysa erkekler bunu karşılayacak ikinci bir kopyadan yoksundur. Yani herhangi bir X kromozom resesif mutasyonu erkeklerde eksprese edilir. Genellikle X kromozomu üzerindeki genetik mutasyonlar ile oluşan bazı hastalıkların fenotipi, doku seviyesi telafisini yaratan allele sahip heterozigot dişilerde gözlenmez. Çünkü erkekler sadece tek X kromozomları üzerindeki genleri eksprese ederken, dişiler bozuk X kromozomunu inaktive ederek iyi olan X kromozomunu seçmiş olurlar. X inaktivasyonu somatik seçilime cevap verir ve hatta yaşlanma ve ölümlülük oranlarını etkileyebilir. Böylece kadınlar sadece korunmuş bir X kromozomuna sahip olma avantajını değil, en iyi genleri taşıyan aktif X kromozomunu taşıyan hücreleri seçebilir de [5, 6, 9, 2, 4].

Y kromozomu da erkekler için kötü olabilir, babadan haploid şekilde kalıtılır ve pseudootozomal bölgesinden başka rekombinasyondan eksiktir. Sonuçta mutasyon biriktirmeye yatkındır ve mutasyon baskısı, seçim ve genetik kayma birleşimi ile hızlanmış evrimsel orana sahiptir. Bu da erkek sağlığı, hatta yaşam uzunluğu için zararlı olabilir [4].

Mitokondriyal DNA (mtDNA), Y kromozomuna benzer şekilde rekombine olmaz ve bu sefer anneden asimetric olarak kalıtılır (annenin laneti). Mitokondriyal genomu nükleer DNA'dan daha çok genetik kaymaya eğilimlidir ve kısmen de oksidanlara yüksek maruziyetten ve yetersiz tamir mekanizmaları nedeni ile mutasyona daha yatkındır. Mutasyonlar birikebilir ve kadınlarda etkisiz ya da yararlı olsa da, erkekler üzerinde negatif etkilere sahip olabilir. Bu etkiler mitokondriyal fonksiyon aracılığı ile doğrudan ya da nükleer genomun dejeneratif gerilemesi gibi ikincil sıradan olabilir. Mitokondriyal fonksiyon ve gen regülasyonu dişiler için optimize edilebilir ama erkekler için edilemez. Erkekler ve dişilerin metabolik ihtiyaçları farklıdır ve yaşam boyunca erkekler için belirgin bir dezavantaj gösterebilir. Mitokondriyal bozukluk genelde yüksek metabolik ihtiyaçları olan nöronlar ve kaslar gibi dokularda bir dizi hastalığa sebep olur. Bu hastalıklar sıklıkla erkeklerde görülür, örneğin Leber'in kalıtsal optik nöropatisi gibi. Asimetric kalıttan kaynaklanan uyumsuzluk olarak bu birbirini dışlamayan süreçler uzun ömürlülükteki ve yaşlanmadaki dimorfizmi açıklar. Erkekler ve dişiler çok farklı yollarla uygunluk kazanırlar ve muhtemelen yaşam uzunluğu ve

yaşlanmadaki cinsiyet dimorfizmi de üreme ve yaşamsallık arasındaki bir değiş tokuşun cinsiyete özel şekillenmesinden kaynaklanan sonuçlardır. Cinsiyet seçilimi, insanları da içeren farklı taksonlardaki uzun ömürlülüğün cinsiyet farklılığının arkasındaki en büyük itici gücüdür. Ampirik çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir. Cinsiyete özel seçilimin uzun ömürlülük ve yaşlanmanın evrimini şekillendirdiğini anlamak, cinsiyet çelişkisi probleminde ışık tutar. Iraksak (farklı) üreme stratejileri erkekleri ve kadınları pek çok loküs tarafından etkilenen kompleks bir özellik olan yaşam uzunluğundaki farklılıklara doğru götürebilir. Sonuç olarak aynı loküste bulunan alleller seksüel olarak antagonistik seçimle sonuçlanan erkek ve dişi olmak üzere karşı yönlere seçilebilir. Bu tür seçim yaşam uzunluğu için popülasyonda genetik varyasyonu oluşturur [4, 10, 11].

### Cinsiyet hormonları ve bağışıklık

Steroid yapıdaki cinsiyet hormonlarının yaşam süresi üzerindeki etkisinin çarpıcı derecede dimorfik olduğunu gösteren deliller vardır. Östrojenin pek çok koruyucu ve yararlı etkileri görülürken, deney hayvanlarında kastrasyon ile testosteronun uzaklaştırılması yaşam uzunluğunu artırır. Testosteron erkek yaşam uzunluğunu kısmen kısaltan davranışlar üzerinde derin etkiye sahiptir, özellikle saldırganlık ve yarışmacılık ile ilgilidir (testosteron zehirlenmesi). Erkeklerin ölümüne neden olan düşüncesiz davranış, şiddet ve motorlu araç kazalarında etkisi vardır. İlave olarak erkekler hastalıklarına çok dikkat etmeyip doktor yardımı almama eğilimindedirler.

Testosteron erkeklerde yüksek kalp hastalığı ve yüksek inme riski de oluşturur. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) serum seviyesini yükselttiği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) serum seviyesini düşürdüğü de bilinir. Tersine östrojen kandaki LDL'yi düşürerek ve HDL'yi yükselterek kalp ve dolaşım sistemi üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu durum kadınların menapoz sonrasına kadar kalp krizinden ölme riskinin aynı yaşta erkekler kadar yüksek olmadığını gösterir [2, 4].

İmmün enflamasyon cevabı başarılı yaşlanmada önemli bir role sahiptir. Kadınlar erkeklerden daha aktif bir bağışıklık sistemine sahiptir. Cinsiyet hormonları enflamasyon sürecini düzenleme ve enfeksiyonun sonucunu etkileme, böylece de uzun ömürlülüğü etkileme kapasitesine sahiptir. Bir insan çalışmasında kadınların erkekler ile karşılaştırıldığında sepsis sonrası daha yüksek oranda (%74'e karşı %31) hayatta kalıma sahip oldukları bulunmuştur. Daha güçlü hücrel ve humoral immünite kadınlarda daha yüksek otoimmün hastalık prevalansı oluştursa da, diğer hastalık durumlarında koruyucu etkiler göstermektedir. Diğer bir anlamıyla erkeklerde daha yüksek enfeksiyon prevalansı kadınlarda ise daha yüksek otoimmünite oranları bulunur [4, 12].

### Oksidatif stres

Yaşlanmanın oksidatif stres hipotezine göre, yaşa bağlı fizyolojik düşüşün en büyük katılımcısı, normal metabolizmanın yan ürünü olarak oluşturulan reaktif oksijen türlerinin etkisi sonucu ortaya çıkan makromoleküllerdeki oksidatif hasarların ilerleyici birikimidir. Ama laboratuvar hayvanları ile yapılan araştırmaların sonuçlarının yorumlanması karmaşıktır ve son zamanlarda bu hipotez zor zamanlar yaşamaktadır, tartışmalıdır [5, 6]. Östrojenin antioksidan özelliği iyi bilinir. Östrojenler mitokondriyal serbest radikalleri

azaltabilirler. Bu durumda oksidatif stresin dişilerde yaşamsallık avantajını gösterebildiği kabul edilebilir. DNA'da oksidatif stresin hasarını gösteren 8-oksideoksiguanozin miktarı erkeklerde kadınlardan dört kat yüksek bulunmuştur. Östrojenler bu etkiyi her ikisi de mitokondriyal enzim olan MnSOD ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu artırarak gösterirler. Hücre içi antioksidan olan glutatyonun ise mitokondriyal miktarının erkeklerde kadınlarınkinin yarısı kadar olduğu da bildirilmektedir. Bunlar erkek ve kadın arasındaki uzun ömürlülük farkına neden olarak gösterilebilir. Klinik olarak artan yaşla birlikte menapoz sonrasında dişiler daha düşük koruyucu antioksidan seviyelerine sahip olurlar. Yine de yaşam uzunluğunu arttırmak için östrojen kullanımı ispatlanmamıştır ve östrojeni yerine koyma tedavisi potansiyel yan etkilere de sahiptir [2, 4].

### Telomerler

Kromozom uçlarında yer alan nükleoprotein yapısındaki telomer bölgesi uzunluğu yaşlanmanın bir biyoişaretçisi olarak ele alınır. Bu bölgeler normalde her hücre bölünmesi sırasında bir miktar kısalır. Telomer aşınması, bozuk yara iyileşmesi, immünesensens, damar hastalıkları ve kanser gibi yaş ile ilişkili patolojilere katkı sağlar. Ayrıca koroner ateroskleroz, vasküler demans ve Alzheimer hastalığı gibi yaşla ilişkili bazı hastalıklarda telomerler daha kısa olarak bulunmuştur. Yüksek ölümlülük oranları da daha kısa telomer uzunluklarıyla ilişkilidir. Genellikle erkeklerin dişilerden daha kısa telomerlere sahip olduğu ve daha yüksek oranda kısalma oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Aslında farklı cinsiyetlerin bireyleri arasındaki ortalama telomer uzunluğu farkı doğumda gözlenmez, bu da telomer aşınmasının dişilerde erkeklerden daha yavaş olduğunu gösterir. Yine de, telomer uzunluğu ve yaşam uzunluğu arasındaki ilişki tam tutarlı olduğu söylenemez [2, 4, 13].

### Hücrel ve metabolik süreçler

Büyüme hormonu/insülin/IGF-1 yolları aracılığı ile sinyalleşmenin, fareleri de içeren çeşitli model organizmalarda ömür uzunluğunu değiştirdiği bulunmuştur. İnsandaki insülin/IGF-1 sinyalleşme (IIS) yolağı üzerine odaklanmış çalışmalar daha yakın zamanların çalışmalarıdır. Dişilerde azalmış IIS aktivitesinin küçük vücut ölçüsü ve artan yaşamsallık ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ama bu ilişki erkeklerde bulunamamıştır [2]. Bu sinyalleşmelerin azalması daha uzun bir yaşamı sağlar. Bu yollardan biri ya da birkaçı vücudun büyümesini etkilediği için, uzun ömürlülükteki cinsiyet farklılıklarının sebep gösterilebilir bir hipotezi olmuştur. Buna göre, küçük hayvanlar daha uzun yaşar ve daha yavaş yaşlanır. Ancak insanlarda aynı boyuttaki erkek ve kadınlar karşılaştırılınca ise bu hipotez açıklayıcılığını kaybeder. Konunun model organizmalı araştırmaları da oldukça karmaşıktır [5, 6].

Östrojenler pek çok sinyalleşme yolağını etkiler. Bazı homeostatik ve patolojik süreçleri etkileyebilir ve birkaç yolla yaşlanma kalıplarını etkileyebilir. Besin algılama sinyalleşme yolları cinsiyet steroidlerinin potansiyel hedefidirler. Bu yollar yaşam uzunluğunun potansiyel düzenleyicisi olarak tanımlanmışlardır. Model organizmalar ile yapılan araştırmalar yaşam uzunluğunun belirlenmesinde diyet ve metabolizmanın çok önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Etkileyici yaşam süresi artışı, ya diyet sınırlaması (DR) ya da insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 sinyalleşmesi (IIS) ve rapamisin

hedefi (TOR) besin algılama yollarının aktivitesinin azaltılması ile başarılıdır. Bu yolları etkileyen mutasyonlar cinsiyetler üzerinde farklı etkilere sahiptir. Bu tür mutasyonlar erkeklerde cevap yaratmazken kadınlarda yaşam uzunluğu daha fazla bulunmuştur [4].

## TARTIŞMA

Uzun ömürlülük, cinsiyet, genetik varyasyon, çevresel etkiler, diyet, yaşam tarzı, sağlık bakımına erişim ve kültürel etkiler gibi pek çok faktörden etkilenir. Dişilerin erkeklerden daha uzun yaşamasının nedenleri de çok faktörlüdür, genetik, epigenetik ve çevresel faktörleri içerir. Genetik faktörler durumunda yaşam uzunluğunun belirlenmesinde rol alabilecek olan birkaç anahtar molekül ve düzenleyici yolak tanımlanmıştır. Diğerlerinde ise cinsiyet farklılığının olup olmadığını görmek için araştırmalara hala ihtiyaç vardır. İnsanlarda erkekler ve dişiler farklı davranış eğilimleri, sosyal sorumluluklar ve beklentilere sahiptirler. Doğal ve sosyal çevrelerinden farklı baskılar altında olmaları nedeni ile farklı hayat uzunluklarına sahiptirler. Bu faktörlerin hepsi birbiri ile ilişkilidir, biyolojik sistemler davranışı ya da davranış biyolojik sistemleri etkileyebilir. Gelecekte yaşlanma ile ilişkili hastalıklar ve uzun ömürlülüğün düzenlenmesinde rol oynayan daha çok moleküler mekanizma keşfedilmesi olasıdır. Yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklardaki cinsiyet, genetik ve çevresel rollerin tam anlaşılması sonuçta anti-aging stratejilerinin geliştirilmesi ve insan yaşam uzunluğunun artırılmasında yardımcı olması bakımından önemlidir. Yaşlanma ve uzun ömürlülükteki cinsiyet farklılığı için tam kapsamlı açıklamalar henüz mevcut değildir. Özellikle deneysel model sistemler ile ileri araştırmaların gerekliliği ortadadır.

## KAYNAKLAR

- [1] Harman D. 1981. The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78(11):7124-7128.
- [2] Pan Z, and Chang C. 2012. Gender and the regulation of longevity: Implications for autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 11:A393-A403.
- [3] Lindahl-Jacobsen R, Hanson HA, Oksuzyan A, Mineau GP, Christensen K, Smith KR. 2013. The male-female health-survival paradox and sex differences in cohort life expectancy in Utah, Denmark, and Sweden 1850-1910. *Annals of Epidemiology*, 23:161-166.
- [4] Regan JC, and Partridge L. 2013. Gender and Longevity: Why do men die earlier than women? Comparative and experimental evidence. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27:476-479.
- [5] Austad SN. 2006. Why women live longer than men: Sex differences in longevity. *Gender Medicine*, 3(2):79-92.
- [6] Austad SN. 2011. Handbook of the Biology of Aging. Chapter 23: Sex differences in longevity and aging. Elsevier/Academic Press, Seventh Edition, p. 479-495, ISBN 9780-123786388, DOI: 10.1016/B978-0-12-378638-8.00023-3.
- [7] Nakamura E, and Miyao K. 2008. Sex difference in human biological aging. *The Journals of Gerontology*. 63A, 9: Health Module, 936-944.
- [8] Moller AP, Fincher CL, Thornhill R. 2009. Why men have shorter lives than women: effects of resource

availability, infectious disease and senescence. *American Journal of Human Biology*. 21:357-364.

[9] Migeon BR. 2007. Why females are mosaics, X-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gender Medicine*, 4(2):97-105.

[10] Maklakov AA, and Lummaa V. 2013. Evolution of sex differences in lifespan and aging: Causes and constraints. *Bioessays*, 35:717-724.

[11] Tower J. 2006. Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mechanisms of aging and Development*, 127:705-718.

[12] Caruso C, Accardi G, Virruso C, and Candore G. 2013. Sex, gender and immunosenescence: A key to understand the different lifespan between men and women? *Immunity and Aging*, 10:20-21.

[13] Gardner M, Bann D, Whitley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, et al. 2014. Gender and telomere length: Systemic review and meta analysis. *Experimental Gerontology*, 51:15-27.