

Astaksantin'in kimyası ve uygulamaları üzerine bir inceleme

A review of astaxantine's chemistry and its applications

ÖZET

Doğal bir antioksidan olan Astaksantin Su ürünleri yetiştiriciliğinde, ete pembe renk özelliğini sağlamak için alabalık ve kabuklu su ürünleri üretiminde yaygın olarak kullanılan bir karotenoiddir. Bu uygulama doksanlı yıllardan bu yana otuz yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte günümüzde gıda renk maddeleri endüstrisinde en önemli pigmentlerden biridir. Ek olarak, astaksantin balıkların üreme süreçlerinde yumurta ve sperm kalitesinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Dünya pazarına ağırlıklı olarak sentetik astaksantin kullanımı hâkim olmakla birlikte, pigmentin doğal kaynaklarına olan ilgi son zamanlarda büyük ölçüde artmıştır. Doğal astaksantin en yaygın kaynakları kabuklu yan ürünlerinin yanı sıra yeşil alglerden *Haematococcus pluvialis*, kırmızı maya *Phaffia rhodozyma*'dır. Astaksantin, kapsüllenmiş ürün olarak nutrasötik pazarında talep artışına sahip olan bir antioksidandır. Ayrıca, astaksantin tüketiminin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, *Helicobacter pylori*'ye karşı biyoaktivite ve kataraktın önlenmesi gibi insan sağlığı yönünden birçok yararı olduğu bildirilmektedir. Bu makale, astaksantin pigmentinin kimyası ve canlılar üzerine potansiyel yararlı etkileri ile ilgili mevcut kanıtları gözden geçirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astaksantin, antioksidanlar, karotenoidler

ABSTRACT

Astaxanthin, a natural antioxidant, is a carotenoid widely used in aquaculture, in the production of trout and shellfish to provide the pink color of meat. Although this application has been used for over thirty years since the nineties, it is one of the most important pigments for food colouring industry today. Additionally, astaxanthin plays an important role in improving egg and sperm quality in fish reproductive processes. The world market is dominated by the use of synthetic astaxanthin, besides, interest in natural sources of the pigment has grown considerably recently. The most common sources of natural astaxanthin are the green algae *Haematococcus pluvialis*, the red yeast *Phaffia rhodozyma*, as well as crustacean byproducts. Astaxanthin is an antioxidant that has increased demand in the nutraceutical market as an encapsulated product. In addition, the consumption of astaxanthin has many health benefits, such as the prevention of cardiovascular diseases, strengthening the immune system, bioactivity against *Helicobacter pylori*, and prevention of cataracts. This article reviews the available evidence on astaxanthin chemistry and its potential beneficial effects on living things.

Keywords: Astaxanthin, antioxidants, carotenoids

Review Article

Çiğdem Dikel

Cukurova University,
Adana, Turkey

ORCID-

[0000-0002-5533-8899](https://orcid.org/0000-0002-5533-8899)

Correspondence

Çiğdem DİKEL

atlasdikel01@gmail.com

Article info

Submission: 28-06-2021

Accepted: 07-12-2021

e-ISSN: 2548-1150

doi prefix: 10.31797/vetbio

• <http://dergipark.org.tr/vetbio>

This work is licensed under a
Creative Commons Attribution

4.0 International License



How to cite this article

Dikel, C. (2021). A review of astaxantine's chemistry and its applications. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(3), 318-330. <https://doi.org/10.31797/vetbio.958582>

GİRİŞ

Son on yılda, deniz organizmalarında ilginç farmasötik aktivitelere sahip çok sayıda madde tanımlanmıştır.

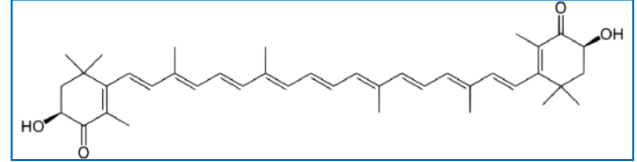
Deniz ortamlarının çeşitliliği, önemli bir biyoaktif bileşik kaynağı sağlamaktadır. Bu, hücrel redoks durumu değişiklikleri ile karakterize edilen birçok hastalığa karşı terapötik stratejide etkinlik ve düşük toksisite ile doğal kaynaklı potansiyel yeni ilaç adaylarına yol göstermektedir. Doğal antioksidan maddeler aracılığıyla beslenme yaklaşımı, kardiyovasküler hastalıkların hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli bir yeni çizgiyi temsil eder. Bilimsel kanıtlar, bazı inflamatuvar ve kronik hastalıklara karşı fitokimyasalların yararlı rollerini desteklemektedir. Doğal olarak oluşan birkaç antioksidan biyoaktif madde, bunların önlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Gammone vd., 2015).

Büyük antioksidan özelliklere sahip birçok karotenoid, hem epidemiyolojik çalışmalarda hem de insanlarda besin takviyesi denemelerinde bir risk azalması sergilemiş, bu da oksidatif stres, proinflamatuvar bir sistemik ortam ve çok sayıda kronik hastalık arasında güçlü bir bağlantının varlığını göstermiştir (D’Orazio, vd., 2012). Sonuç olarak, beslenme iyileştirmesi, insan sağlığını daha iyi bir yaşam kalitesi kadar morbidite ve mortalitenin azalmasına doğru kaydırabilmektedir.

Astaksantin, tetraterpenoidler olarak bilinen fitokimyasallar sınıfına ait olan ve sekiz izopren, C₅H₈ molekülünden oluşan bir karotenoiddir; ilk öncü olarak izopentenil difosfat (veya IPP) ve dimetilalil difosfat (veya DMAPP) (Şekil 1). Birçok karotenoid gibi, astaksantin renkli ve lipitte çözünürlüğe sahip pigmenttir. Astaksantin rengi, bileşiğin merkezindeki genişletilmiş konjuge (dönüşümlü çift ve tek)

çift bağ zincirinden kaynaklanmaktadır (Choi vd., 2005).

Bu karotenoidler sadece harika doğal renkler sağlamakla kalmaz, aynı zamanda oksidatif stresi hafifletmek için antioksidan olarak biyolojik açıdan önemli rol oynamaktadır (Krinsky 1994).



Şekil 1. Astaksantin Moleküler yapısı (Gammone vd., 2015)

Olağanüstü antioksidan aktivitesi nedeniyle Astaksantin, organizmayı kardiyovasküler problemler, farklı kanser türleri ve bazı immünolojik sistem hastalıkları gibi çeşitli rahatsızlıklara karşı korumak için üstün bir potansiyele sahiptir. Bu dikkat çekici özellikler, Astaksantin'e büyük ilgi uyandırarak insanlara ve hayvanlara potansiyel faydaları ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmasına yol açmaktadır. Günümüzde dünya pazarlarının çoğunu kapsayan sentetik pigmente alternatif olarak doğal Astaksantin kaynaklarının (alg, maya ve kabuklu yan ürünleri) tanımlanması, üretimi ve kullanımına da odaklanılmaktadır. Bu derleme, bu doğal bileşenin önemine dair güncellenmiş çalışmalara, genel bir bakış açısı sağlamayı amaçlamaktadır.

ASTAKSANTİN KAYNAKLARI

Sentetik astaksantin

Sentetik Astaksantin, canlı organizmalarda üretilenle aynı moleküldür ve sırasıyla 1: 2: 1 izomer (3S, 3S'), (3R, 3S') ve (3R, 3R) karışımından oluşmaktadır. Su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisinde dünya çapında kullanılan ana karotenoiddir. Roche firması, 1990 yılında büyük ölçekli sentetik Astaksantin üretimine başladı ve Astaksantin pigmentin dünya pazarındaki değerinin 150-200 milyon

dolar olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, doğal gıdalara talebin artması ve sentetik pigmentlerin yüksek maliyeti, sanayileşme potansiyeli olan doğal Astaksantin kaynaklarına yönelimi teşvik etmektedir.

Astaksantin'in doğal kaynakları

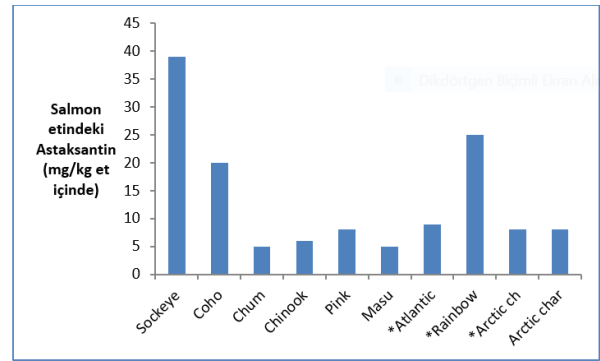
Astaksantin'in doğal kaynakları yosun, maya, somon, mollusk, alabalık, kril, karides ve kerevittir (Catanzaro vd., 2020). Çeşitli mikroorganizma kaynaklarından elde edilen astaksantin, Tablo 1. de verilmiştir. Ticari astaksantin esas olarak *Phaffia* mayası, *Haematococcus pluvialis*'tan ve kimyasal sentez yoluyla elde edilir. *Haematococcus pluvialis*, doğal astaksantin'in en iyi kaynaklarından biridir (Lorenz 1999; EFSA 2005; Ranga Rao vd., 2009; Ranga Rao vd., 2010).

Doğadaki ve çiftlik alabalıklarındaki astaksantin içeriği Şekil 1'de verilmiştir. Yabani salmonidler arasında, yabani *Oncorhynchus* türlerindeki maksimum astaksantin içeriği, sockeye salmonunda 26-38 mg / kg et aralığında bildirilirken, düşük astaksantin içeriği chum salmonunda bildirilmiştir (EFSA 2005). Yetiştirilmiş Atlantik salmonundaki astaksantin içeriği 6–8 mg / kg et olarak rapor edilmiştir. Astaksantin, Avrupa alabalıklarında (6 mg / kg et) ve Japon pazarındaki alabalıklarda (25 mg / kg et) mevcuttur. Karides, yengeç ve somon, astaksantin için diyet kaynakları olarak hizmet edebilir (EFSA 2005). Doğadan yakalanmış somon, iyi bir astaksantin kaynağıdır. 3,6 mg astaksantin elde etmek için günde 165 gram somon balığı tüketilebilir. Günde 3,6 mg Astaksantin takviyesi, Iwamoto vd., tarafından bildirildiği gibi sağlığa faydalı olabilmektedir (Iwamoto vd., 2000).

Tablo 1. Mikroorganizmaların Astaksantin içerikleri

Astaksantin Kaynakları	Kuru ağırlıkta Astaksantin (%)
Chlorophyceae	
<i>Haematococcus pluvialis</i>	3,8
<i>Haematococcus pluvialis</i> (K-0084)	3,8
<i>Haematococcus pluvialis</i> (Bölgesel izolasyon)	3,6

<i>Haematococcus pluvialis</i> (AQSE002)	3,4
<i>Haematococcus pluvialis</i> (K-0084)	2,7
Chlorococcum	0,2
<i>Chlorella zofingiensis</i>	0,001
<i>Neochloris wimmeri</i>	0,6
Vivophyceae	
<i>Enteromorpha intestinalis</i>	0,02
<i>Ulva lactuca</i>	0,01
Floriideophyceae	
<i>Catenella repens</i>	0,02
Alphaproteobacteria	
<i>Agrobacterium aurantiacum</i>	0,01
<i>Paracoccus carotinifaciens</i> (NITE SD 00017)	2,2
Tremellomycetes	
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> (JH)	0,5
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> (VKPM Y2476)	0,5
Labyrinthulomycetes	
<i>Thraustochytrium sp.</i> CHN-3 (FERMP-18556)	0,2
Malacostraca	
<i>Pandalus borealis</i>	0,12
<i>Pandalus clarkia</i>	0,015



Doğal ve Yetiştirilmiş Salmonlar

Şekil 2. Doğadaki ve çiftlikteki(*) salmonların Astaksantin seviyeleri (mg/kg et) (EFSA, 2005).

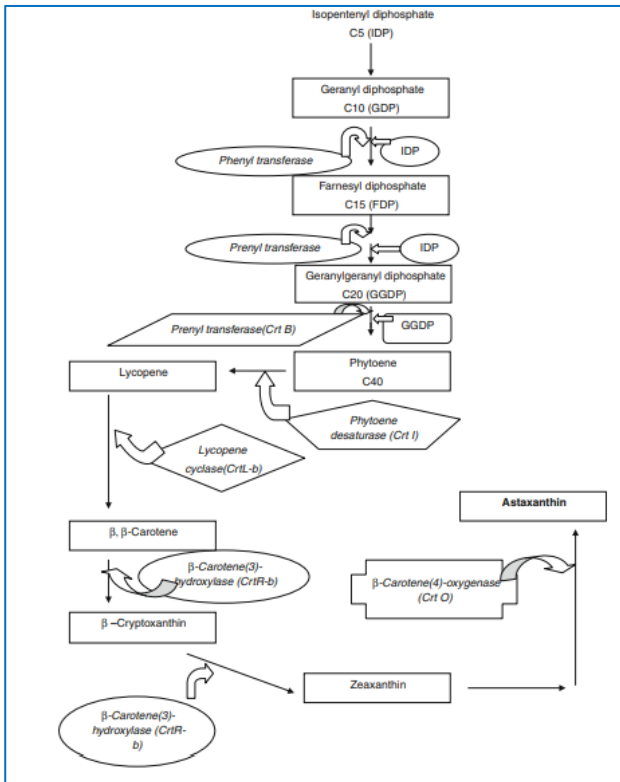
ASTAKSANTİN'İN BİYOSENTEZİ

Astaksantin, su ürünleri yetiştiriciliğinde pigment olarak kullanılan bir ksantofildir. All-trans izomeri doğada az miktarda 9-cis ve 13-cis izomerleri ile birlikte bulunur (Visser vd., 2005). Ekinenon ve kantaksantin yoluyla β-karotenlerin

oluşum şeması, alg, maya ve fotosentetik olmayan bakterilerde iyi karakterize edilir (Fraser vd., 1997; Brittan, 1998). Bakterilerde, alglerde ve mayalarda astaksantin oluşumu için olası biyosentetik yollar Şekil 3'te gösterilmektedir (Bhosale ve Bernstein, 2005).

Mikroorganizmalar kullanılarak karotenoidlerin ticari üretimi, kırmızı maya olan *X. dendrorhous* kullanılarak fermantasyon yoluyla veya *H. pluvialis* algli açık havuzlarda kültürle üretilerek elde edilir (Jacobson vd., 2000; Lorenz ve Cysewski, 2000; Olaizola, 2000).

Transkript seviyeleri ile karotenoid biyosentezi arasında doğrusal bir ilişki bulunmamasına rağmen, β -karoten sentezinin basamaklarında yer alan astaksantin biyosentetik crtE, crtI ve crtYB genleri, *X. dendrorhous*'tan klonlanmıştır (Lodato vd., 2004).



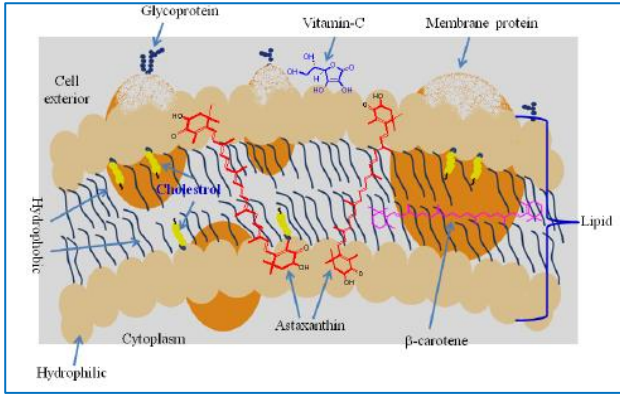
Şekil 3. Potansiyel mikroplar tarafından doğal gıda renklendiricisi olarak astaksantin üretimi (Adapted from Dufosse 2006)

ASTAKSANTİN'İN BİYOSENTEZİ

Astaksantin antioksidan aktivitesi

Bir antioksidan, oksidasyonu engelleyebilen bir moleküldür. Oksidatif hasar, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından başlatılır. Çok yüksek reaktiviteye sahip olan bu moleküller, organizmalarda normal aerobik metabolizma tarafından üretilmektedir. Fazla oksidatif moleküller, zincirleme reaksiyon yoluyla proteinler, lipidler ve DNA ile reaksiyona girerek protein ve lipid oksidasyonuna ve çeşitli bozukluklarla ilişkili DNA hasarına neden olabilmektedir. Bu tip oksidatif moleküller, karotenoidler gibi endojen ve eksojen antioksidanlar tarafından inhibe edilebilmektedir. Karotenoidler, zincir reaksiyonlarını sonlandırmak için singlet oksijeni söndürerek ve radikalleri temizleyerek antioksidan aktiviteler gerçekleştiren polien zinciri, uzun konjuge çift bağlar içermektedir. Karotenoidlerin biyolojik faydaları, hücre membranları ile fiziksel ve kimyasal etkileşimlerine atfedilen antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Naguib vd., (2000) lutein, likopen, α -karoten ve β -karoten gibi çeşitli karotenoidlerle karşılaştırıldığında astaksantin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Naguib 2000). Astaksantin kaynağı olan *Haematococcus* biyokütlesiyle beslenen sıçanların plazma ve karaciğerinde antioksidan enzimlerden katalaz, süperoksit dismutaz, peroksidaz ve tiyobarbütürik asit reaktif maddeleri yüksek olarak bulunmuştur (Ranga Rao vd., 2010). *Haematococcus pluvialis*'ten sağlanan Astaksantin, sıçanlarda serbest radikallere karşı, β -karoten ve luteinin ardından en iyi korumayı sağlamaktadır (Ranga Rao vd., 2010; Ranga Rao vd., 2013). Astaksantin, yüksek antioksidan özelliklerden sorumlu olan her iyonon halkasında hidroksil ve keto parçalarının varlığında benzersiz bir moleküler yapı içermektedir (Hussein vd., 2006; Liu vd., 2007). Astaksantin antioksidan aktivitesi, zeaxanthin, lutein, kantaksantin ve β -

karotenden 10 kat daha fazla; α -tokoferolden 100 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (Miki 1991). Karotenoidlerdeki okso fonksiyonel grup, pro-oksidatif katkı olmaksızın daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir (Martin vd., 1999). Astaksantindeki polien zinciri, hücre zarındaki radikalleri yakalarken, astaksantin terminal halkası, hücre zarının dış ve iç kısımlarındaki radikalleri temizleyebilmektedir (Şekil 3). Astaksantin tavşanların diyetine eklendikten sonra serumda antioksidan enzim aktiviteleri değerlendirilmiş, süperoksit dismutaz ve tioredoksin redüktaz aktivitesi artmış, oksidatifle indüklenen tavşanlarda paraoksonaz inhibe edilmiştir (Augusti vd., 2012). Astaksantin, etanol kaynaklı mide ülseri bulunan sıçanlara verildiğinde antioksidan enzim seviyeleri artmıştır (Kamath vd., 2008).



Şekil 4. Astaksantin Hücre Zarı Üzerindeki Konumu (Ranga Rao vd., 2014)

Anti-lipid peroksidasyon aktivitesi

Astaksantin, hücre zarının hem içinde hem de dışında kalmasını sağlayan benzersiz bir moleküler yapıya sahiptir. Lipid çift tabakanın içine yerleştirilebilen β -karoten ve C vitamininden daha iyi koruma sağlamaktadır. Zincirleme reaksiyonları önlemek için radikallerin temizlenmesi; lipid peroksidasyonunu inhibe ederek membran yapısının korunması; bağışıklık sistemi işlevinin geliştirilmesi gibi çeşitli mekanizmalarla oksidatif hasara karşı bir koruma görevi görmektedir. Astaksantin ve esterleri etanol kaynaklı mide ülseri bulunan sıçanlarda ve cilt kanseri olan sıçanlarda %80 oranında anti lipid

peroksidasyon aktivitesi göstermiştir (Kamath vd., 2008; Ranga Rao vd., 2013). Astaksantin biyolojik örneklerdeki lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Goto vd., 2001; Kamath vd., 2008; Ranga Rao vd., 2009; Ranga Rao vd., 2010; Ranga Rao vd., 2013; Ranga Rao vd., 2013).

Anti-inflamatuar aktivitesi

Astaksantin, biyolojik sistemlerde iltihaplanmayı sona erdirmek için güçlü bir antioksidandır. Haematococcus ve Chlorococcum'un alg hücreleri özleri, *H. pylori* ile enfekte farelerde bakteri yükünü ve mide iltihabını önemli ölçüde azaltmıştır (Bennedson vd., 1999; Liu vd., 2003; Ranga Rao vd., 2010). Park vd., (2010) astaksantin DNA oksidatif hasarını azalttığını böylece genç, sağlıklı, yetişkin dişi insan deneklerde bağışıklık tepkisinin arttığını bildirmişlerdir (Park vd., 2010). Başka bir çalışma, astaksantin esterlerinin ve Haematococcus kaynaklı toplam karotenoidlerin, sıçanlarda etanolün neden olduğu mide ülserlerindeki akut, mide lezyonları üzerinde doza bağlı bir mide koruyucu etki gösterdiğini göstermiştir. Bu, H1, K1 ATPase inhibisyonu, mün içeriğinin regülasyon artışı ve antioksidan aktivitelerindeki artışa bağlanmaktadır (Kamath vd., 2008). Astaksantin, proksimal tübüler epitel hücrelerinde yüksek glukoz kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz üzerinde koruyucu etki göstermiştir. Japon araştırmacılar tarafından bildirildiği üzere Astaksantin, gözlerdeki oküler iltihaplanmanın tedavisi için umut verici bir moleküldür (Ohgami ve ark. 2003; Suzuki vd., 2006). Astaksantin, cildin kalınlaşmasını önleyebilir ve UV kaynaklı cilt hasarına karşı kolajen azalmasını azaltabilmektedir (Santos vd., 2012; Hama vd., 2012; Ranga Rao vd., 2013).

Anti-diyabetik aktivitesi

Diabetes mellitus hastalarında oksidatif stres seviyeleri genellikle çok yüksektir. Hastaların pankreasındaki β hücrelerinin disfonksiyonu ve

doku hasarına bağlı olarak hiperglisemi indüklenmektedir. Astaksantin, pankreas β hücrelerinde hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresi azaltabilmekte ve ayrıca glikoz ve serum insülin seviyelerini iyileştirebilmektedir (Uchiyama vd., 2002). Astaksantin, pankreas β hücrelerini glikoz toksisitesine karşı koruyabilmektedir. Ayrıca, diyabetik sıçanlarla lenfosit işlev bozukluklarının iyileştirilmesinde iyi bir immünolojik ajan olduğu da gösterilmiştir (Otton vd., 2010). Aynı zamanda, lipid/protein oksidasyonunu önleyerek insan umbilikal ven endotel hücrelerinde glikasyon ve glikolize protein kaynaklı sitotoksositeyi inhibe etmektedir (Nishigaki vd., 2010). Astaksantin ile tedavi edilen diyabetik farelerde idrar albümin seviyesi kontrol grubundan önemli ölçüde daha düşük olarak bulunmuştur (Uchiyama vd., 2002). Bazı çalışmalar, astaksantin oksidatif stresi ve böbrek hücresi hasarını azaltarak diyabetik nefropatiyi önlediğini göstermiştir (Naito vd., 2004; Manabe vd., 2008).

Kardiyovasküler aktivitesi

Astaksantin, etkisi hem deney hayvanlarında hem de insan deneklerde incelenmiş anti-inflamatuar etkiye sahip güçlü bir antioksidandır. Oksidatif stres ve inflamasyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojik özellikleridir. Astaksantin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa karşı potansiyel bir terapötik ajandır (Fassert vd., 2011). Hayvanlarda mikokardiyal iskemi reperfüzyon modeli kullanılarak mikokardiyumun korunmasında disodyum disüksinat astaksantin (DDA) etkinliği değerlendirilmiştir. Miyokard infarkt boyutu Sprague Dawley sıçanlarında azaltılmış ve 25, 50 ve 75 mg/kg vücut ağırlığında DDA ile dört gün ön tedaviden sonra tavşanlarda miyokardiyal iyileşme gözlenmiştir (Gross vd., 2005; Lauver vd., 2005). Astaksantin, yedi gün boyunca 150 ve 500 mg / kg / gün dozunda DDA ile ön işlem yapılan sıçan miyokard dokularında bulunmuştur (Gross vd., 2006). Astaksantin

spontan hipertansif sıçanlarda (SHR), normotansif Wistar Kyoto sıçanlarda (NWKR) ve kendiliğinden hipertansif sıçanlarda (SPSHR) kan basıncı üzerindeki etkileri bildirilmiştir (Monroy-Ruiz vd., 2011). Astaksantin türevi ile beslenen farelerde plazma, kalp, karaciğer, trombositler ve artan bazal arter kan akışında astaksantin bulunmuştur (Khan vd., 2010). Astaksantin ile tedavi edilen insan umbilikal ven endotel hücreleri ve trombositleri, nitrik oksit seviyeleri artmış ve peroksinitrit seviyelerinde azalma göstermiştir (Khan vd., 2010). Yapılan bir çalışmada %0.08 astaksantin ile beslenen fareler, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kalp mitokondriyal membran potansiyeline ve kasılma indeksine sahip olduğu bulunmuştur (Nakao vd., 2010).

Antikanser aktivitesi

Spesifik antioksidan dozu, çeşitli dejeneratif bozuklukların erken teşhisi için yardımcı olabilmektedir. Normal aerobik metabolizmada süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri üretilmektedir. Singlet oksijen, fotokimyasal olaylarla üretilirken, peroksil radikalleri lipid peroksidasyonu ile üretilmektedir. Bu oksidanlar, DNA, proteinler ve lipidlerin oksidasyonu yoluyla yaşlanma, kanser ve ateroskleroz gibi dejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir (Ryu vd., 2012). Antioksidan bileşikler, hücrelerde oksidatif hasarı inhibe ederek mutagenesi ve karsinogenesi azaltır. İnsan tümörlerinde boşluk bağlantıları yoluyla eksik olan hücre-hücre iletişimi ve restorasyonu tümör hücresi çoğalmasını azaltma eğilimindedir. Boşluk bağlantı iletişimi, connexin-43 geninin yukarı regülasyonu yoluyla connexin-43 proteinindeki bir artış nedeniyle oluşmaktadır. Doğal karotenoidler ve retinoidler ile hücreler arasında geçit iletişimi geliştirmiştir (Wolf 1992). Kantaksantin ve astaksantin türevleri, fare embriyosunun fibroblastları arasındaki geçit iletişimini geliştirmektedir (Hanusch vd., 1995; Daubrawa vd., 2005). β -karoten kullanımıyla murin fibroblast hücrelerinde artmış Connexin-

43 ekspresyonu bildirilmektedir (Zhang vd., 1991; Zhang vd., 1992). Astaksantin; kantaksantin ve β -karoten gibi diğer karotenoidlerle karşılaştırıldığında önemli düzeyde antitümör aktivitesi göstermektedir (Chew vd., 1999; Chew vd., 2004). Astaksantin ayrıca fibrosarkom, meme ve prostat kanseri hücrelerinin ve embriyonik fibroblastların büyümesini de inhibe etmiştir (Palozza vd., 2009). Astaksantin, kimyasal olarak indüklenmiş erkek/dişi sıçanlarda ve farelerde hücre ölümünü, hücre çoğalmasını ve meme tümörlerini inhibe etmiştir (Tanaka vd., 1994; Tanaka vd., 1995; Jyonouchi vd., 2000; Prabhu vd., 2009; Nakao vd., 2010). H. pluvialis özütünün, hücre döngüsü ilerlemesini durdurduğu ve apoptozu teşvik ederek insan kolon kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği Palozza ve diğerleri tarafından bildirilmiştir (Palozza vd., 2009). Nitro Astaksantin ve 15-nitrik astaksantin, peroksinitritli astaksantin ürünleridir. 15-nitroastaksantin antikanser özellikleri bir fare modelinde değerlendirilmiştir. Epstein-Barr virüsü ve fare derisi papillomlarındaki karsinogenez, astaksantin tedavisi ile önemli ölçüde inhibe edilmiştir (Maoka vd., 2012).

İmmüno modülasyon

Bağışıklık sistemi hücreleri, serbest radikal hasarına karşı çok hassastır. Hücre zarı, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içermektedir. Antioksidanlar, özellikle astaksantin, bağışıklık sistemi savunmasını korumak için serbest radikal hasarına karşı koruma sağlamaktadır. Astaksantin laboratuvar koşullarında hayvanlarda bağışıklık üzerindeki etkisi hakkında raporlar vardır, ancak insanlarda klinik araştırmalar eksiktir. Astaksantin, β -karotene kıyasla fare modelinde daha yüksek immüno-modüle edici etkiler göstermiştir (Jyonouchi vd., 1991). Astaksantinli diyet takviyesinden sonra yaşlı hayvanlarda gelişmiş antikör üretimi ve azalmış humoral immün yanıt bildirilmiştir (Jyonouchi vd., 1991; Jyonouchi vd., 1994). Astaksantin, bir laboratuvar çalışmasında insan

hücrelerinde immüno globulinlerin üretimini teşvik etmiştir (Jyonouchi vd., 1995). İnsanlarda sekiz haftalık astaksantin takviyesi, kandaki astaksantin seviyelerinin artmasına ve virüslerle enfekte olmuş hücreleri hedef alan ve virüsleri yok eden doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinin artmasına neden olmuştur (Park vd., 2010). Bu çalışmada astaksantin takviyeli grupta T ve B hücreleri artmış, DNA hasarı düşük ve C-reaktif protein (CRP) önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Chew vd., 2004; Park vd., 2011; Augusti vd., 2012).

Astaksantin biyolojik aktiviteleri ile ilgili son raporlar *In vitro* ve *in vivo* modellerde aşağıda sunulmuştur (Ranga Rao vd., 2014).

Astaksantin Biyolojik Aktiviteleri

1. Antioksidan aktivite
2. UV ışınlarından koruma
3. Cilt kanserini önleyici
4. Anti-inflamatuvar
5. Mide hastalıklarına karşı aktivite
6. Kardiyovasküler hastalıkları önleyici
7. Bağışıklık tepkisi
8. Nöroproteksiyon
9. Anti- hepatoprotektif
10. Anti- diyabetik

ASTAKSANTİNİN GÜVENLİĞİ VE DOZU

Astaksantin, gıda ile birlikte tüketildiğinde hiçbir yan etkisi olmaksızın güvenlidir. Sıçanlar astaksantin ile beslendikten sonra hayvan dokularında birikmiş ve toksik etkisi bulunmamıştır (Stewart vd., 2008; Ranga Rao vd., 2010; Ranga Rao vd., 2013). Aşırı astaksantin tüketimi, hayvanların derilerinde sarıdan kırmızıya dönen pigmentasyona yol açmaktadır. Astaksantin, balık yemine dahil edilerek balık derisinin kırmızısı bir renk almasına neden olmaktadır. Astaksantin oral dozajından sonra sıçanlarda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyeleri gibi antioksidan enzimler önemli ölçüde artmıştır (Ranga Rao vd., 2013; Ranga Rao vd., 2013). Astaksantin supratherapötik

konsantrasyonlarının trombosit, pıhtılaşma ve fibrinolitik fonksiyon üzerinde hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır (Serebruany vd., 2010). Araştırmalar şimdiye kadar hayvanlarda ve insanlarda astaksantin tüketiminin önemli bir yan etkisi olmadığını bildirmiştir. Bu sonuçlar, gelecekteki klinik çalışmalar için astaksantin güvenliğini desteklemektedir. Astaksantin chia, keten tohumu, balık, fındık, ceviz ve badem gibi omega-3 açısından zengin yağlı tohumlar ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

Astaksantin (4-8 mg) gıdalarda, yumuşak jeller ve kapsüller ve krem şeklinde kombinasyonları piyasada mevcuttur. Önerilen günlük astaksantin dozu 2-4 mg / gün'dür. Bir çalışmada, yetişkin insanlarda astaksantin (6 mg/gün) uygulamasıyla hiçbir yan etkinin bulunmadığı bildirilmiştir (Spiller vd., 2003). Bir çalışmada, kan basıncının (bp) inme eğilimli sıçanlarda ve hipertansif sıçanlarda sırasıyla beş

hafta ve 14 gün boyunca 50 mg/kg astaksantin ile beslenmesiyle azaldığı bildirmiştir (Hussein vd., 2005). Astaksantin ayrıca naproksen kaynaklı gastrit, antral ülserle karşı önemli bir koruma göstermiş ve mide mukozasında lipid peroksidasyon seviyelerini inhibe etmiştir (Kim vd., 2005; Augusti vd., 2012). Astaksantin farelere verildiğinde gözlerde astaksantin birikimi gözlemlenmiştir (Petri vd., 2007). Astaksantin biyoyararlanımı, lipit bazlı formülasyonların takviyesi ile artmıştır (Odeberg vd., 2003; Ranga Rao vd., 2010; Ranga Rao vd., 2013; Ranga Rao vd., 2013). Astaksantin insan kan akışı üzerindeki etkileri, 10 gün boyunca 6 mg/gün astaksantin uygulamasından sonra single-blind yöntemiyle yetişkin erkeklerde araştırılmıştır (Miyawaki vd., 2008). İnsan sağlığına yararları üzerindeki astaksantin doza etkilerine ilişkin son çalışmalar Tablo 2'te sunulmuştur.

Tablo 2. İnsan deneklerinde astaksantin sağlık yararları (Ranga Rao vd., 2014).

Deney Süresi	İnsanlarda Konular	Doz (mg / gün)	Astaksantin Faydaları
2 hafta	Gönüllüler	1.8, 3.6, 14.4 ve 21.6	LDL oksidasyonunun azaltılması
Tek doz	Orta yaşlı erkek gönüllüler	100	Astaksantin, VLDL kilomikronlar tarafından ele alınır
8 hafta	Sağlıklı dişiler	0.2 ve 8	Azalmış plazma 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin ve CRP seviyelerinde düşürülmüştür
8 hafta	Sağlıklı yetişkinler	6	Kan basıncı ile değerlendirildi
10 gün	Sağlıklı erkekler	6	Geliştirilmiş kan reolojisi
12 hafta	Sağlıklı, sigara içmeyen Finli erkekler	8	Yağ asitlerinin oksidasyonunda azalma
12 ay	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu	4	Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda gelişmiş merkezi retina disfonksiyonu
12 hafta	Orta yaşlı / yaşlı	12	Geliştirilmiş Cog sağlığı pil puanları
12 hafta	Orta yaşlı / yaşlı	6	Groton labirent öğrenme testi puanları iyileştirildi
8 veya 6 hafta	Sağlıklı kadın veya erkek	6	Geliştirilmiş cilt kırıklığı, korneosit tabakası, epidermis ve dermis
2 hafta	Hastalık (iki taraflı katarakt)	6	İnsan gözyaşı salgısında gelişmiş süperoksit temizleme aktivitesi sağlar ve hidroperoksitleri düşürür.

LDL, Düşük yoğunluklu lipoproteinler, VLDL, Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP, C-reaktif protein.

ASTAKSANTİNİN GÜVENLİĞİ VE DOZU

Doğal kaynaklardan astaksantin üretimi, biyoteknolojideki en başarılı faaliyetlerden biri haline gelmiştir. Astaksantin gıda, yem,

nutrasötik ve farmasötik uygulamalarında büyük talep görmektedir. Bu durum, sentetik kaynaklar yerine biyolojik kaynaklardan astaksantin üretimini geliştirmeye yönelik büyük çabaları

Treatment of premature calves

teşvik etmektedir. Güncel literatüre göre, astaksantin piyasadaki çeşitli ticari uygulamalarda kullanılmaktadır. Astaksantin ürünleri piyasada kapsül, yumuşak jel, tablet, toz, biyokütle, krem, enerji içeceği, yağ ve öz şeklinde mevcuttur (Tablo 3). Astaksantin ürünlerinin bir kısmı diğer karotenoidler, multivitaminler, bitkisel özler ve omega-3,6 yağ

asitleri ile kombinasyon yapılmıştır. Bakteriyel enfeksiyon, iltihaplanma, damar hastalıkları, kanser, kardiyovasküler hastalıkları önlemek, lipid peroksidasyonunu engellemek, hücre hasarını ve vücut yağını azaltmak ve beyin fonksiyonunu ve cilt hastalıklarını iyileştirmek için astaksantin üzerine patent başvuruları mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 3. Çeşitli Ticari firmaların Astaksantin ürünleri ve çeşitli amaçlarla kullanımı.

Marka adı	Dozaj formu	Malzemeler	Şirket Adı	Amaç
Physician Formulas	Yumuşak jel / Tabletler	2 mg / 4 mg-AX	Hekim formülleri vitamin şirketi	Antioksidan
Eyesight Rx	Tablet	AX, C vitamini, bitki özleri	Hekim formülleri Vitamin şirketi	Görme işlevi
KriaXanthin	Yumuşak jel	1,5 mg-AX, EPA, DHA	Hekim formülleri vitamin şirketi	Antioksidan
Astaksantin Ultra	Yumuşak jel	4 mg-AX	AOR	Kardiyovasküler sağlık / gastrointestinal
Astaxanthin Gold™	Yumuşak jel	4 mg-AX	Nutrigold	Göz / eklem / cilt / bağışıklık sağlığı
Best Astaxanthin	Yumuşak jel	6 mg-AX, CX	Bioastin	Hücre zarı / kan akışı
Dr Mercola	Kapsüller	4 mg AX, 325 mg Omega-3 ALA	Dr.Mercola premium takviyeleri	Yaşlanma / kas
Solgar	Yumuşak jel	5 mg-AX	Solgar global üretimi	Sağlıklı cilt
Astaksantin	Krem	AX, bitkisel özler	True botanica	Yüz nemlendirme
astavita ex	Kapsüller	8 mg AX, T3	Fuji Kimya Endüstrisi	Yaşlanma karşıtı bakım
astavita SPOR	Kapsüller	9 mg AX, T3 ve çinko	Fuji Kimya Endüstrisi	Spor Beslenmesi
AstaTROL	Yağ	AX	Fuji Kimya Endüstrisi	Makyaj malzemeleri
AstaFX	Kapsüller	AX	Saflık ve ürün kanıtı dayalı besin takviyeleri	Deri / kardiyovasküler fonksiyon
Pure Encapsulations	Kapsüller	AX	Sinerjik beslenme	Antioksidan
Zanthin Xp-3	Yumuşak jel kapsüller	2 mg, 4 mg-AX	Valensa	İnsan vücudu
Micro Algae Super Food	Yumuşak jel	4 mg AX	Anumed intel biomed şirketi	Kalp / göz / eklem

AX, astaksantin, AX, astaksantin esterleri, CX, kantaksantin, DHA, dokosaheksaenoik asit, EPA, eikosapentaenoik asit, ALA, alfa linolenik asit, T3, tokotrienol.

SONUÇ

Astaksantin ile ilgili in vitro ve in vivo modellerde mevcut araştırma verileri cesaret vericidir. Astaksantin, kanserler, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler, gastrointestinal,

karaciğer, nörodejeneratif ve cilt hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar üzerinde potansiyel etkiler göstermiştir. Antioksidan özelliği, hastalıklı hücrelerde oksidatif hasara karşı kullanılmaktadır. Bununla birlikte, astaksantin

esterleri (mono-di) ve biyolojik sistemlerdeki metabolik yolları hakkında araştırma eksikliği vardır. Gelecekteki araştırmalar, astaksantin esterlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler üzerindeki etkilerine ve bunların nutrasötik ve farmasötik uygulamalardaki kullanımlarına odaklanmalıdır. Astaksantin mono-diesterler,

biyolojik aktiviteleri metabolizma tarafından kolayca emilebilen serbest formdan daha iyi artırabilir. Daha fazla araştırma, metabolik yollarının araştırılmasını ve ayrıca ticari amaçlarla kullanımları için in vitro ve in vivo modellerde moleküler çalışmaların araştırılmasını gerektirmektedir.

Tablo 4. Astaksantin için son patent başvuruları (Ranga Rao vd., 2014).

Patent No	Başlık	Amaç
US2006021744	Doğal astaksantin özü, DNA oksidasyonunu azaltır	Endojen oksidatif hasarı azaltır.
US20070293568	Nörosit koruyucu ajan	Nöroproteksiyon
US20080234521	Astaksantin kristal formları	Besin dozu
US20080293679	COX inhibitörlerinin belirli olumsuz etkilerinin azaltılması / inhibisyonu için karotenoidlerin ve karotenoid türevleri analoglarının kullanımı	Lipid peroksidasyonunu inhibe eder.
US20090047304	Vücut yağı azaltma bileşimi	Vücut yağlanmasını engeller.
US20090069417	Kemopreventif ve kemoterapötik ajanlar olarak karotenoid oksidasyon ürünleri	Kanseri önleme
US20090136469	Kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkileri olan oral uygulama için formülasyon	Kardiyovasküler koruma
US20090142431	Alg ve yosun özü diyet takviyesi bileşimi	Diyet takviyesi
US20090297492	Bilişsel performansı iyileştirme yöntemi	Beyin işlevini iyileştirmek
US20100204523	Karotenoid pigmentin ve bunun için kullanılan kabın renginin solmasını önleme yöntemi	Renk değişiminin önlenmesi
US20100267838	İçeceklerin renklendirilmesi için toz halinde karotenoid hazırlama	İçecekler
US20100291053	İnflamatuar hastalıkların tedavisi	İnflamatuar hastalığı önleme
US20120004297	Vasküler yetmezliği hafifletmek için ajan	Vasküler yetmezliğin önlenmesi
US20120114823	Geliştirilmiş pigment tutma için yem katkı maddesi	Balık yemi
US20120238522	Karotenoid içeren bileşimler ve yöntemler	Bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi
US20120253078	Domuz yetiştiriciliğinde karkas performansını iyileştirmek için ajan	Besin takviyeleri
US20130004582	Eklem ağrısını hafifletmek için bileşim ve yöntem	Azaltılmış eklem ağrısı ve osteoartrit semptomları
US20130108764	Astaksantin içeren hamurdan üretilen pişmiş yiyecekler	Pişmiş yiyeceklerde kullanılan astaksantin

AÇIKLAMALAR

Çıkar çatışması: Yazar, bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

- Ambati, R. R., Phang, S. M., Ravi, S., & Aswathanarayana, R. G. (2014).** Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—a review. *Marine drugs*, 12(1), 128-152.
- Augusti, P. R., Quatrin, A., Somacal, S., Conterato, G. M., Sobieski, R., Ruviaro, A. R., ... & Emanuelli, T. (2012).** Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredoxin reductase and paraoxonase in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, Volume 51 Issue 1 Pages 42-49.
- Bhosale P, Bernstein PS (2005)** Microbial xanthophylls. *Appl Microbiol Biotechnol* 68, 445–455.
- Britton, G. (1998)** Overview of carotenoid biosynthesis. *Carotenoids*, 3, 13-147.
- Catanzaro, E., Bishayee, A., & Fimognari, C. (2020).** On a beam of light: Photoprotective activities of the marine carotenoids astaxanthin and fucoxanthin in suppression of inflammation and cancer. *Marine Drugs*, 18(11), 544.
- Chew, B. P., Park, J. S., Wong, M. W., & Wong, T. S. (1999).** A comparison of the anticancer activities of dietary beta-carotene, canthaxanthin and astaxanthin in mice in vivo. *Anticancer research*, 19(3A), 1849-1853.
- Chew, B. P., & Park, J. S. (2004).** Carotenoid action on the immune response. *The Journal of nutrition*, 134(1), 257S-261S.
- Choi, S., & Koo, S. (2005).** Efficient syntheses of the keto-carotenoids canthaxanthin, astaxanthin, and astacene. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(8), 3328-3331.
- Daubrawa, F., Sies, H., & Stahl, W. (2005).** Astaxanthin diminishes gap junctional intercellular communication in primary human fibroblasts. *The Journal of nutrition*, 135(11), 2507-2511.
- D’Orazio, N.; Gammone, M.A.; Gemello, E.; DeGirolamo, M.; Cusenza, S.; Riccioni, G. (2012).** Marine bioactives: Pharmacological properties and potential applications against inflammatory diseases. *Mar. Drugs*, 10, 812–833.
- Dufossé, L. (2006).** Microbial production of food grade pigments. *Food technology and Biotechnology*, 44(3), 313-323.
- EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) (2005).** Hayvanların beslenmesinde renklendirici ajanların güvenliğine ilişkin Avrupa komisyonunun talebi üzerine, hayvan yemlerinde kullanılan katkı maddeleri ve ürünler veya maddeler hakkındaki bilimsel panel görüşü. *EFSA J.*, 291, 1–40.
- Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2011).** Astaxanthin: a potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Marine drugs*, 9(3), 447-465.
- Fraser, P. D., Miura, Y., & Misawa, N. (1997).** In vitro characterization of astaxanthin biosynthetic enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, 272(10), 6128-6135.
- Gammone, M. A., Riccioni, G., & D’Orazio, N. (2015).** Marine carotenoids against oxidative stress: effects on human health. *Marine Drugs*, 13(10), 6226-6246.
- Goto, S., Kogure, K., Abe, K., Kimata, Y., Kitahama, K., Yamashita, E., & Terada, H. (2001).** Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-biomembranes*, 1512(2), 251-258.
- Hama, S., Takahashi, K., Inai, Y., Shiota, K., Sakamoto, R., Yamada, Tsuchiya, H., Kanamura, K., Yamashita, E., Kogure, K. (2012).** Protective effects of topical application of a poorly soluble antioxidant astaxanthin liposomal formulation on ultraviolet-induced skin damage. *Journal of pharmaceutical sciences*, 101(8), 2909-2916.
- Hanusch, M., Stahl, W., Schulz, W. A., & Sies, H. (1995).** Induction of gap junctional communication by 4-oxoretinoic acid generated from its precursor canthaxanthin. *Archives of biochemistry and biophysics*, 317(2), 423-428.
- Hussein, G., Nakamura, M., Zhao, Q., Iguchi, T., Goto, H., Sankawa, U., & Watanabe, H. (2005).** Antihypertensive and neuroprotective effects of astaxanthin in experimental animals. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(1), 47-52.
- Hussein, G., Sankawa, U., Goto, H., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (2006).** Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *Journal of natural products*, 69(3), 443-449.
- Iizuka, M., Ayaori, M., Uto-Kondo, H., Yakushiji, E., Takiguchi, S., Nakaya, K., ... & Ikewaki, K. (2012).** Astaxanthin enhances ATP-binding cassette transporter A1/G1 expressions and cholesterol efflux from macrophages. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 58(2), 96-104.
- Jacobson GK, Jolly SO, Sedmark JJ, Skatrud TJ, Wasileski JM (2000)** Astaxanthin over-producing strains of *Phaffia rhodozyma*. Method for their cultivation and their use in animal feeds. US Patent 6,015,684
- Jyonouchi, H., Hill, R. J., Tomita, Y., & Good, R. A. (1991).** Studies of immunomodulating actions of carotenoids. I. Effects of β -carotene and astaxanthin on murine lymphocyte functions and cell surface marker expression in in vitro culture system. *Nutrition and Cancer*, 16: 93–105.
- Jyonouchi, H., Zhang, L., Gross, M., & Tomita, Y. (1994).** Immunomodulating actions of carotenoids: enhancement of in vivo and in vitro antibody production to T-dependent antigens. *Nutr Cancer*. 21(1):47–58.
- Jyonouchi, H., Sun, S., & Gross, M. (1995).** Effect of carotenoids on in vitro immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells: Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, enhances in vitro immunoglobulin production in response to at-dependent stimulant and antigen. *Nutr Cancer*. 23(2):171–183.
- Jyonouchi, H., Sun, S., Iijima, K., & Gross, M. D. (2000).** Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action. *Nutrition and cancer*, 36(1), 59-65.

- Katagiri, M., Satoh, A., Tsuji, S., & Shirasawa, T. (2011).** Effects of astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 1203270150-1203270150.
- Khan, S. K., Malinski, T., Mason, R. P., Kubant, R., Jacob, R. F., Fujioka, K., ... & Bodary, P. F. (2010).** Novel astaxanthin prodrug (CDX-085) attenuates thrombosis in a mouse model. *Thrombosis research*, 126(4), 299-305.
- Kim, J. H., Kim, Y. S., Song, G. G., Park, J. J., & Chang, H. I. (2005).** Protective effect of astaxanthin on naproxen-induced gastric antral ulceration in rats. *European journal of pharmacology*, 514(1), 53-59.
- Krinsky, N. I. (1994).** The biological properties of carotenoids. *Pure and Applied Chemistry*, 66(5), 1003-1010.
- Lauver, D. A., Lockwood, S. F., & Lucchesi, B. R. (2005).** Disodium Disuccinate Astaxanthin (Cardax) attenuates complement activation and reduces myocardial injury following ischemia/ reperfusion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(2), 686-692.
- Liu, B. H., & Lee, Y. K. (2003).** Effect of total secondary carotenoids extracts from *Chlorococcum* sp. on *Helicobacter pylori*-infected BALB/c mice. *Int. immunopharmacology*, 3(7), 979-986.
- Liu, X., & Osawa, T. (2007).** Cis astaxanthin and especially 9-cis astaxanthin exhibits a higher antioxidant activity in vitro compared to the all-trans isomer. *Biochemical and biophysical research communications*, 357(1), 187-193.
- Lockwood, S. F., & Mason, R. P. (2008).** *U.S. Patent Application No. 11/417,307.*
- Lodato P, Alcaino J, Barahona S, Retamales P, Jimenez A, Cifuentes V (2004)** Study of the expression of carotenoid biosynthesis genes in wild-type and deregulated strains of *Xanthophyllomyces dendrorhous* (Ex.: *Phaffia rhodozyma*). *Biol Res*, 37, 83-93
- Lorenz, R. T. (1999).** A technical review of *Haematococcus* algae. *NatuRose™ Technical Bulletin*, 60, 1-12.
- Lorenz, R. T., & Cysewski, G. R. (2000).** Commercial potential for *Haematococcus* microalgae as a natural source of astaxanthin. *Trends in biotechnology*, 18(4), 160-167.
- Manabe, E., Handa, O., Naito, Y., Mizushima, K., Akagiri, S., Adachi, S., ... & Yoshikawa, T. (2008).** Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling. *Journal of cellular biochemistry*, 103(6), 1925-1937.
- Maoka, T., Tokuda, H., Suzuki, N., Kato, H., & Etoh, H. (2012).** Anti-oxidative, anti-tumor-promoting, and anti-carcinogenesis activities of nitroastaxanthin and nitrolutein, the reaction products of astaxanthin and lutein with peroxy nitrite. *Marine drugs*, 10(6), 1391-1399.
- Martin, H. D., Jäger, C., Ruck, C., Schmidt, M., Walsh, R., & Paust, J. (1999).** Anti- and prooxidant properties of carotenoids. *Journal für praktische Chemie*, 341(3), 302-308.
- Miki, W. (1991).** Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl. Chem*, 63(1), 141-146.
- Monroy-Ruiz, J., Sevilla, M. Á., Carrón, R., & Montero, M. J. (2011).** Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, 63(1), 44-50.
- Naguib, Y. M. (2000).** Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(4), 1150-1154.
- Naito, Y., Uchiyama, K., Aoi, W., Hasegawa, G., Nakamura, N., Yoshida, N., ... & Yoshikawa, T. (2004).** Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *Biofactors*, 20(1), 49-59.
- Nakao, R., Nelson, O. L., Park, J. S., Mathison, B. D., Thompson, P. A., & Chew, B. P. (2010).** Effect of dietary astaxanthin at different stages of mammary tumor initiation in BALB/c mice. *Anticancer research*, 30(6), 2171-2175.
- Nakao, R., Nelson, O. L., Park, J. S., Mathison, B. D., Thompson, P. A., & Chew, B. P. (2010).** Effect of astaxanthin supplementation on inflammation and cardiac function in BALB/c mice. *Anticancer Research*, 30(7), 2721-2725.
- Nishigaki, I., Rajendran, P., Venugopal, R., Ekambaram, G., Sakthisekaran, D., & Nishigaki, Y. (2010).** Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(1), 54-59.
- Odeberg, J. M., Lignell, Å., Pettersson, A., & Höglund, P. (2003).** Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid based formulations. *European journal of pharmaceutical sciences*, 19(4), 299-304.
- Ohgami, K., Shiratori, K., Kotake, S., Nishida, T., Mizuki, N., Yazawa, K., & Ohno, S. (2003).** Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(6), 2694-2701.
- Olaizola, M. (2000).** Commercial production of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* using 25,000-liter outdoor photobioreactors. *Journal of Applied Phycology*, 12(3), 499-506.
- Otton, R., Marin, D. P., Bolin, A. P., dos Santos, R. D. C. M., Polotow, T. G., Sampaio, S. C., & de Barros, M. P. (2010).** Astaxanthin ameliorates the redox imbalance in lymphocytes of experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 186(3), 306-315.
- Palozza, P., Torelli, C., Boninsegna, A., Simone, R., Catalano, A., Mele, M. C., & Picci, N. (2009).** Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* in human colon cancer cells. *Cancer letters*, 283(1), 108-117.
- Petri, D., & Lundebye, A. K. (2007).** Tissue distribution of astaxanthin in rats following exposure to graded levels in the feed. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 145(2), 202-209.

- Prabhu, P. N., Ashokkumar, P., & Sudhandiran, G. (2009).** Antioxidative and antiproliferative effects of astaxanthin during the initiation stages of 1, 2-dimethyl hydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *Fundamental & clinical pharmacology*, 23(2), 225-234.
- Ranga, R., Sarada, A. R., Baskaran, V., & Ravishankar, G. A. (2009).** Identification of carotenoids from green alga *Haematococcus pluvialis* by HPLC and LC-MS (APCI) and their antioxidant properties. *Journal of microbiology and biotechnology*, 19(11), 1333-1341.
- Ranga Rao, A., Raghunath Reddy, R. L., Baskaran, V., Sarada, R., & Ravishankar, G. A. (2010).** Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(15), 8553-8559.
- Ryu, S. K., King, T. J., Fujioka, K., Pattison, J., Pashkow, F. J., & Tsimikas, S. (2012).** Effect of an oral astaxanthin prodrug (CDX-085) on lipoprotein levels and progression of atherosclerosis in LDLR^{-/-} and ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, 222(1), 99-105.
- Santos, S. D., Cahú, T. B., Firmino, G. O., de Castro, C. C., Carvalho Jr, L. B., Bezerra, R. S., & Filho, J. L. L. (2012).** Shrimp waste extract and astaxanthin: rat alveolar macrophage, oxidative stress and inflammation. *Journal of Food Science*, 77(7), H141-H146.
- Serebruany, V., Malinin, A., Goodin, T., & Pashkow, F. (2010).** The in vitro effects of Xancor, a synthetic astaxanthine derivative, on hemostatic biomarkers in aspirin-naive and aspirin-treated subjects with multiple risk factors for vascular disease. *American j. of therapeutics*, 17(2), 125-132.
- Stewart, J. S., Lignell, Å., Pettersson, A., Elfving, E., & Soni, M. G. (2008).** Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46(9), 3030-3036.
- Suzuki, Y., Ohgami, K., Shiratori, K., Jin, X. H., Ilieva, I., Koyama, Y., ... & Ohno, S. (2006).** Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF-κB signaling pathway. *Experimental eye research*, 82(2), 275-281.
- Tanaka, T., Morishita, Y., Suzui, M., Kojima, T., Okumura, A., & Mori, H. (1994).** Chemoprevention of mouse urinary bladder carcinogenesis by the naturally occurring carotenoid astaxanthin. *Carcinogenesis*, 15(1), 15-19.
- Tanaka, T., Makita, H., Ohnishi, M., Mori, H., Satoh, K., & Hara, A. (1995).** Chemoprevention of rat oral carcinogenesis by naturally occurring xanthophylls, astaxanthin and canthaxanthin. *Cancer Research*, 55(18), 4059-4064.
- Uchiyama, K., Naito, Y., Hasegawa, G., Nakamura, N., Takahashi, J., & Yoshikawa, T. (2002).** Astaxanthin protects β-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Redox Report*, 7(5), 290-293.
- Visser, H., van Ooyen, A. J., & Verdoes, J. C. (2003).** Metabolic engineering of the astaxanthin-biosynthetic pathway of *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *FEMS yeast research*, 4(3), 221-231.
- Wolf, G. (1992).** Retinoids and carotenoids as inhibitors of carcinogenesis and inducers of cell-cell communication. *Nutrition reviews*, 50(9), 270-274.
- Zhang, L. X., Cooney, R. V., & Bertram, J. S. (1991).** Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. *Carcinogenesis*, 12(11), 2109-2114.
- Zhang, L. X., Cooney, R. V., & Bertram, J. S. (1992).** Carotenoids up-regulate connexin43 gene expression independent of their provitamin A or antioxidant properties. *Cancer research*, 52(20), 5707-5712.