

Fukoksantin Sağlık Üzerindeki Etkileri

Effects of Fucoxanthin on Health

Dilek SİVRİ¹, Fatmagül YUR¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muğla, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 21.05.2020, Kabul Tarihi: 28.10.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için: Sivri D., Yur F. Fukoksantin Sağlık Üzerindeki Etkileri. Van Sag Bil Derg 2020;13(3):94-103.

ÖZET

Fukoksantin, yenilebilir kahverengi alglerde bol miktarda bulunan bir ksantofildir. Biyolojik etkilerini ortaya çıkararak eşsiz bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu kimyasal yapı antiinflamatuvar etki ve güçlü bir antioksidan kapasite verir. Bu molekülün popüleritesinin artması, çoğunlukla fare çalışmaları ile tespit edilen antiobezite etkisinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalar fukoksantin kanser, obezite, diabetes mellitus ve karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıkların önlenmesinin yanı sıra cilt koruyucu, antianjiyojenik, serebrovasküler koruyucu, kemik koruyucu, oküler koruyucu ve antimalaryal etkileri gibi sağlık açısından potansiyel faydaları olduğunu göstermiştir. Bu önemli rollerin ötesinde, hayvan çalışmaları fukoksantin takviyesinin olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, insanlarda fukoksantin tüketiminin güvenliliği konusundaki araştırmalar eksiktir. Bu derlemenin amacı, fukoksantin insan sağlığı üzerindeki ana etkilerini açıklamaktır.

Anahtar kelimeler: Fukoksantin, kahverengi algler, beslenme, sağlık.

ABSTRACT

Fucoxanthin is a xanthophyll abundant found in edible brown seaweeds. It has a unique chemical structure that confers its biological effects. This chemical structure exerts antiinflammatory effect and a strong antioxidant capacity. The increasing popularity of this molecule is mostly due to its anti-obesity effect, primarily detected by murine studies. Studies have demonstrated potential health benefits of fucoxanthin for the prevention of chronic diseases, such as cancer, obesity, diabetes mellitus, and liver disease besides skinprotective, antiangiogenic, cerebrovascular protective, bone protective, ocular protective and antimalarial effects. Beyond this important roles, animal studies have shown that fucoxanthin supplementation has no adverse effects. However, investigation of the safety of fucoxanthin consumption in humans is lacking. The aim of this review is to explain the main effects of fucoxanthin on human health.

Key words: Fucoxanthin; brown seaweeds; nutrition; health

GİRİŞ

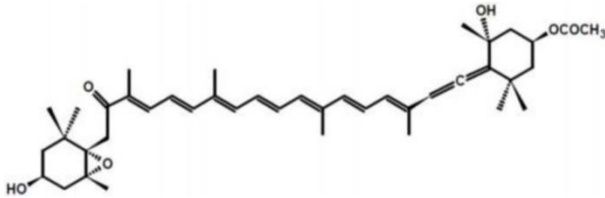
Karotenoidler doğada bol miktarda bulunan sarıdan kırmızıya kadar renk veren tetraterpenik organik pigmentlerdir (Farré ve ark., 2010). Karotenoidler sadece karbon ve hidrojenle oluşan karotenler ve yapılarında hidroksil grubu içeren ksantofiller olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Thomas ve Johnson, 2018).

Algler içerdikleri pigmentlere göre yeşil, kırmızı ve kahverengi olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Yeşil algler β -karoten, violaksantin, zeaksantin, neoksantin ve lutein içerirken; kırmızı algler lutein, α ve β -karoten ve zeaksantin içerir, kahverengi algler ise β -karoten, fukoksantin ve violaksantin içermektedir (Haugan ve Liaaen-Jensen, 1994). Kahverengi algler Güneydoğu Asya ve bazı Avrupa ülkelerinde geleneksel olarak tüketilen gıda grupları arasındadır. Kahverengi algler n-3, n-6, araşidonik asit, polifenoller, polisakkaritler,

fukoksantin, fukosterol ve bazı polifenoller gibi birçok biyoaktif bileşiği içermektedir (Miyashita ve ark., 2011). Kahverengi algler antioksidan, antimikrobiyal, antikoagülan, antitrombotik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle gıda, ilaç, kozmetik, gübre, yem ve biyoenerji alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Eom ve ark., 2012; Synytsya ve ark., 2010).

Fukoksantin (şekil 1) *Undaria pinnatifida* (Wakame), *Hijikia fusiformis* (Hijiki), *Laminaria japonica* (Ma-Kombu) ve *Sargassum fulvellum* gibi yenilebilir kahverengi deniz yosunlarında bulunan karakteristik turuncu renkli bir ksantofildir (Hu ve ark., 2010). Fukoksantin β -karoten ve astaksantin gibi karotenoidlerden farklı olarak neoksantin, dinoksantin ve peridin benzersiz yapısına benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Fukoksantin benzersiz kimyasal yapısı allogenik bağ ve 5,6 monoepoksi, hidroksil, karbonil ve karboksil

grupları gibi oksijenik fonksiyonel grupları içermesinden gelir (Nomura ve ark., 1997; Yan ve ark., 1999). Doğada yaklaşık olarak 700'e yakın karotenoid bulunur ancak 40 tanesinde allogenik bağ bulunur ki bu ona serbest radikal temizleme aktivitesi verir (Kim ve ark., 2012; Sachindra ve ark., 2007). Ancak fukoksantin kararsızdır ve ısı, ışık ve nemle kolayca bozulabilir (Zhao ve ark., 2014). Fukoksantin diğer karotenoidlere oranla daha polar yapıda olduğundan genellikle etanol, metanol, etil asetat, aseton ve bunların farklı oranlarda sulu karışımları gibi daha polar çözümler ile ekstrakte edilmektedir (İlter ve ark., 2017).

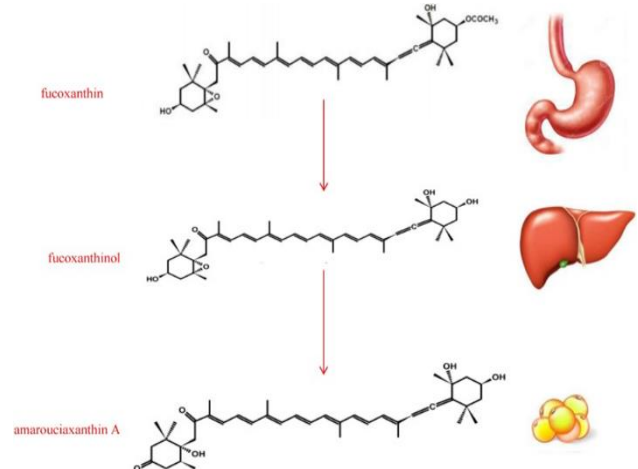


Şekil 1: Fukoksantin kimyasal yapısı (Gammone ve D'Orazio, 2015)

Fukoksantin Biyoyararlanımı ve Metabolizması

Karotenoidler intestinal sistemde diyet yağı ve yağda çözünen vitaminler gibi emilir (Shete ve Quadro, 2013). Fukoksatin tüketildiğinde gastrointestinal sistemde kolosterol esteraz ve lipaz gibi sindirim enzimleri tarafından fukoksantinline hidrolize olur ve daha sonra fukoksantinol dehidrasyon ve izomerasyon reaksiyonlarıyla karaciğerde amarouciaksantin A'ya indirgenir ve kalan kısım dokularda birikir (Şekil 2) (Asai ve ark., 2004; Sangeetha ve ark., 2010; Sugawara ve ark., 2002). Bu metabolik dönüşüm insan hepatom hücresinde ve kofaktör olarak NAD(P)⁺ yı gerektirdiği gözlenmiştir (Das ve ark., 2008). Amarouciaksantin A, abdominal beyaz yağ dokusunda, fukoksantinol ise diğer dokularda depo edilir (Matsumoto ve ark., 2010). Fukoksantin metabolitleri, karın yağ dokusunda plazma ve diğer dokulardan daha yüksek bir hızda birikir, bu da yağ dokusunun fukoksantin metabolitlerinin ana hedefi olduğunu gösterir (Miyashita ve ark., 2012).

Daha önceden yapılan bir araştırmada fukoksantin intestinal lümende tamamen deasetile edildiği ve kahverengi deniz yosunu *F. serratus* ile beslenen beyaz leghorn yumurtlayan tavuklarda kan yoluyla taşındığı ve böylece fukoksantinolün yumurta sarısındaki ana karotenoidlerden biri olarak bulunduğu bildirilmiştir (Strand ve ark., 1998).



Şekil 2: Fukoksantin fukoksantinol aracılığıyla amarouciaksantin A'ya metabolik dönüşümü. (Gammone ve D'Orazio, 2015)

160 nmol fukoksantin ile beslenen ICR farelerinin plazma ve dokularında fukoksantinol ve amarouciaksantin A bulunurken fukoksantine dokularda ve kanda rastlanmamıştır. Bununla birlikte, 1 hafta boyunca günlük oral fukoksantin uygulamasında farelerin bazı dokularında saptanabildiği gösterilmiştir (Hashimoto ve ark., 2009). Fukoksantin metabolizması fareler ve insanlar arasında farklılıklar gösterebilir (Hashimoto ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar, günlük wakame alımından sonra fukoksantinolün insan plazmasında tespit edilebilir olduğunu bildirdi. Fukoksantin farmakokinetiği hakkındaki veriler, fukoksantinolün biyoyararlanımı ve metabolizmasının insanlarda farelerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Hashimoto ve ark., 2012; Matsumoto ve ark., 2010).

Fukoksantin emilim oranı genellikle gıda matrisinin bileşiminden etkilenir. Yapılan çalışmada, beş sağlıklı gönüllüde fukoksantin bağırsakta emilimini incelemek için *U. Pinnatifida* ile 1 haftalık diyet müdahalelerinden önce ve sonra fukoksantin metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarına bakıldı. 1 haftalık alımdan sonra (6.1 mg fukoksantin/gün) fukoksantinolün plazma konsantrasyonunun düşük olduğunu ve plazmada fukoksantin ve amarouciaksantin A'nın tespit edilmediğini ve bazı bileşenlerin (diyet lifi vb.) alg matriksinde, fukoksantin bağırsakta emilimini inhibe edebileceği sonucuna varıldı (Asai ve ark., 2008).

Fukoksantin soya fasulyesi yağı ve diğer bitkisel yağlarda çözünürlüğü çok düşükken, fukoksantin orta zincirli triasilgliseroller (MCT) veya balık

yağında kolayca çözülebilir (Maeda ve ark., 2007a). Maeda ve ark. (2007a, 2007b) çalışmalarında balık yağı ile beslenen KK-Ay farelerinde fukoksantin ve lipid kombinasyonunun, beyaz adipoz dokunun ağırlık kazanımını hafifletmek için tek başına fukoksantin ile beslenmekten daha etkili olduğunu ve lipid varlığının KK-Ay farelerinde emilim oranını artırabileceğini bildirmektedirler. Bu sonuç, fukoksantin emilim oranının diğer bileşenlerin, özellikle lipidlerin varlığından güçlü bir şekilde etkilendiğini göstermektedir.

Güvenliği ve toksisitesi

Araştırmacılar, karotenoidlerin güvenliğini değerlendirmek için fukoksantin tek ve tekrarlanan oral doz toksisite çalışmalarını gerçekleştirdiler. Tek doz çalışmasında fukoksantin farelere 1.000 ve 2.000 mg/kg'lık dozlarda oral yoldan verildi. Tekrarlanan dozlar çalışmasında ise, 30 gün boyunca 500 ve 1.000 mg/kg'lık dozlarda fukoksantin oral yoldan uygulandı. Her iki çalışmada da, herhangi bir mortalite ve brüt görünümde anormallik gözlenmediği bildirildi (Beppu ve ark., 2009). Başka bir araştırmacı grubu, sıçanlarda fukoksantini tek oral doz ve 13 haftalık oral doz (0.2 ve 200 mg/kg mikroalgal fukoksantin uygulanmış) toksisite çalışmaları yaptı. Sonuç olarak hiçbir grupta herhangi bir mortalite ve anormallik gözlemlenmediği sonucuna varıldı (Iio ve ark., 2011). Buna rağmen fukoksantin supplementlerinin klinik denemelerde güvenirliliği eksiktir. FDA fukoksantin *Phaeodactylum tricorutum* alginden ekstrakte edilmesine izin verdiği ve yeni bir diyet bileşeni olarak günlük 3 mg alındığında süre kısıtlaması olmazken, günlük 5 mg alındığında 90 güne kadar izin vermektedir (Bae ve ark., 2020). Ayrıca fukoksantin supplementasyonun günde üç kere 1.6, 2.4, 4 veya 8 mg olarak obez kadınlara verilmesiyle hiçbir olumsuz etki görülmediği de ortaya konmuştur (Abidov ve ark., 2010).

Fukoksantin Sağlık Üzerine Etkileri

Antiinflatuar etkisi

Enflatuar yanıt, çeşitli patojenik uyarılara karşı kendini savunma reaksiyonu, bu enflatuar hücrelerin iltihap araçları tarafından tetiklendiği ve süperoksit ürettiği büyük miktarlarda lökositlerin çekilmesiyle karakterizedir. Fukoksantin prostoglandin E₂, ve nitrik oksit gibi proinflatuar mediatörlerin ve interlökin 1 β , interlökin-6 (IL-6), ve tümör nekrozis faktör α (TNF α) gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini

azaltır (Heo ve ark., 2010; Kim ve ark., 2010). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde ağırlıklarının %0.6'sı kadar fukoksantin supplementasyonu 4 hafta boyunca verilmiş, obezite ve oksidatif stres durumu altında PC12 hücrelerinde fukoksantin antiinflatuar aktivitesini araştırılmış ve serum IL-1 β ve TNF α düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir (Tan ve Hou, 2014). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada lipopolisakkarit enjekte edilen ve 200 mg/kg fukoksantin intragastrik verilen bir grup fareye anksiyete testleri yapılmış ve fukoksantin IL-1 β , IL-6, ve TNF α gibi proinflatuar sitokinlerin düzeylerini azaltarak depresyon ve anksiyete gelişmesini önlediği görülmüştür (Jiang ve ark., 2019).

Antioksidant aktivite

Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile vücudun bunları nötralize etme yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Daha önceki çalışmalar fukoksantin etkili bir radikal temizleyici olduğunu göstermiştir (Nomura ve ark., 1997; Xia ve ark., 2013). Allenik bağ, fukoksantin yüksek antioksidan aktivite göstermesinden sorumludur (Sachindra ve ark., 2007). Ek olarak, fukoksantin altı oksijen atomuna sahip olması, fukoksantini özellikle anoksik koşullar altında radikallere karşı daha duyarlı hale getirebilir. Fukoksantin ve metabolitlerinin vitro olarak radikal süpürme ve tekli oksijen söndürme yeteneklerine göre antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiş ve fukoksantin hidrosil radikal süpürücü aktivitesi, sırasıyla fukoksantinol, halosinantiaksantin ve a-tokoferol ile karşılaştırıldığında sırasıyla 7.9, 16.3 ve 13.5 kat daha yüksek, ancak tekli oksijen söndürme kabiliyeti, β -karoteninkinden daha düşük olduğu bulunmuştur (Sachindra ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmada fukoksantin ve β -karotenin oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkileri (katalaz, glutatyon transferaz ve Na⁺K⁺-ATPase) ve sıçanlarda retinol eksikliğinden kaynaklanan lipid peroksidasyonunun bastırılmasındaki rolü karşılaştırmış. Sonuç olarak fukoksantin Na⁺K⁺-ATPase aktivitesini azaltarak ve katalaz ve glutatyon transferaz aktivitesini artırarak retinol eksikliğinden kaynaklanan lipid peroksidasyonun hücre membranına olan zararlı etkilere karşı ve β -karotenden daha fazla koruduğu gözlemlenmiştir. (Sangeetha ve ark., 2008; Sangeetha ve ark., 2009). Yapılan başka bir çalışmada *Sargassum siliquastrum*'dan izole edilen fukoksantin hücre içi reaktif oksijen oluşumunu, DNA hasarını ve H₂O₂

tarafından uyarılan apoptozu etkili bir şekilde inhibe edebildiği gösterilmektedir. Bu sonuçlar, fukoksantin sadece kolay erişilebilir doğal antioksidan kaynağı olarak değil, aynı zamanda oksidatif stresin önlenmesi ve kontrolü ile ilgili fonksiyonel gıda ve kozmetik ajanlarının bir bileşeni olarak da kullanılabilirliğini göstermiştir (Heo ve ark., 2008).

Antikanser etkisi

Kanser dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Geçmiş yıllarda yapılan nutrigenomik çalışmalar, fukoksantin hücre metabolizmasında yer alan spesifik genlerin ekspresyonunu modüle etmede olağanüstü kabiliyetine odaklanmıştır (Miyashita, 2009). Birçok çalışmada, özellikle kolorektum, prostat, karaciğer, idrar kesesi kanserlerine karşı fukoksantin antikanser özellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Ana mekanizmanın fukoksantin apoptoz ve hücre döngüsü ile ilişkili biyomoleküller üzerindeki düzenleyici etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Kotake-Nara ve ark., 2001; Hosokawa ve ark., 2004; Yu ve ark., 2011). Fukoksantin antikanserojen etkisi allenik bağ ve epoksit içeren benzersiz moleküler yapısına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada fukoksantin ve fukoksantinolün 6 kolorektal kanser hücre dizisi ve 20 kolorektal kanser olgusu üzerindeki antikanser etkileri araştırılmış ve sonuçta fukoksantin ve fukoksantinolün, kolorektal kanser hücre dizisi ve kolorektal kanser olgularında kanser hücrelerinin büyümesini engellediği, apoptozu indüklediği gözlemlenmiştir. Ayrıca fukoksantinolün fukoksantinden daha güçlü bir antikanserojen etkiye sahip olduğu da bulunmuştur (Takahashi ve ark., 2015). Başka bir çalışmada gıda maddelerinde bulunan 15 karotenoidin etkisi (fitoen, fitofluen, likopen, α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, kantinantin, astaksantin, kapsaninantin, kuinazin, lutein, zeaksantin, vioxantin, neoksantin ve fukoksantin) üç insan prostat kanser hücre dizisi üzerinde büyümesi değerlendirilmiştir. Değerlendirilen karotenoidler arasında neoksantin ve fukoksantin, prostat kanser hücrelerinin büyümesinde belirgin bir azalmaya neden olduğu ortaya koyulmuştur. Fitofluen, β -karoten ve likopen gibi diğer asiklik karotenoidler de hücre canlılığını önemli ölçüde azaltmasına rağmen, etkileri neoksantin ve fukoksantinden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, 15 karotenoidin bazılarının prostat kanseri hücrelerinin büyümesi üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır. İnsan kolon kanseri hücrelerinde β -karoten ve astaksantin ile karşılaştırıldığında fukoksantin daha yüksek

antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur (Hosakawa ve ark., 2004). Araştırmacılar, fukoksantin G2/M fazında hücre döngüsü durmasını ve insan mide kanseri MGC-803 hücrelerinde apoptozu indüklediğini, hücre döngüsü durması ve apoptozdan kaynaklanan MGC-803 hücresinde büyümeyi inhibe ettiğini bulmuşlardır (Yu ve., 2011).

Antiobezite Etkisi

Vücutta ve beyaz yağ dokusunda aşırı yağ birikimi, obeziteye ve yağ dokusundan sitokin sekresyonunun bozulmasına neden olur ve tip II diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi birçok hastalık riskinde artışa neden olur (Maeda ve ark., 2005; Maeda ve ark., 2007). Birçok çalışma fukoksantin vücut ağırlığını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Maeda ve ark., 2008; Tsukui ve ark., 2009; Jeon ve ark., 2010). Park ve ark. (2011), tarafından yapılan bir çalışmada fukoksantin %0.02 dozda bile vücut ağırlığını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Maeda ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir araştırmada *U. pinnatifida*'dan gelen lipitlerin Wistar sıçanlarında ve KK-Ay farelerinde abdominal bölgedeki beyaz adipoz dokuyu azalttığını bildirmişlerdir. Fukoksantin adipositik yağ asidi sentezi, hepatik yağ asidi ve trigliserit (TG) sentezini azalttığı; plazma HDL kolesterol ve fekal TG konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (Jeon ve ark., 2010; Woo ve ark., 2010). Ayrıca, fukoksantin ve fukoksantinol, gastrointestinal sitemdeki lipaz aktivitesi üzerinde önleyici etkileri nedeniyle hem lenfatik TG emilimini hem de kandaki TG konsantrasyonunun artmasını inhibe etmektedir (Matsumoto ve ark., 2010).

Birçok çalışma fukoksantin antiobezite etkisinin yağ oksidasyonu, ısı üretimi ve beyaz yağ dokusunda ayrışan protein 1'in ekspresyonu için hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri arttırmasından kaynaklandığını ve böylece farelerde abdominal yağdaki azalmanın uyardığını göstermektedir (Maeda ve ark., 2005; Maeda ve ark., 2007a; Maeda ve ark., 2008). Fukoksantin beyaz adipoz dokusunda lipoliz ve termojenezden sorumlu adrenerjik reseptör olan β 3-adrenerjinin mRNA ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Maeda ve ark., 2008). Ayrıca Sugawara ve ark. (2006), fukoksantin, antiobezite etkisinden sorumlu olan önemli antianjiyojenik aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır. Fukoksantin ve

fukoksantinolün hücre içi lipid birikimini inhibe ettiğini ve 3T3-L1 hücrelerinin adiposit farklılaşması sırasında gliserol-3-fosfat dehidrojenaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Fukoksantinolün 3T3-L1 preadipositlerinin adipositlere farklılaşması üzerindeki baskılayıcı etkisi, fukoksantinden daha güçlüdür (Maeda ve ark., 2006). Fukoksantin kahverengi adipoz dokuda baskın bir metaboliti olan amarousiaksantin A'nın baskılayıcı etkisi fukoksantinol den daha güçlüdür. Amarouciaxanthin A, 3T3-L1 hücrelerinde adiposit yağ asidi bağlayıcı protein, lipoprotein lipaz ve glikoz taşıyıcı 4'ün mRNA ekspresyonlarını belirgin şekilde azaltır (Yim ve ark., 2011). Bu etkilerin ise allogen bağlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Miyashita ve ark., 2011).

UCP1 ekspresyonunun tüm vücut enerji harcamalarının önemli bir bileşeni olduğu bilinmektedir ve bu proteinin işlev bozukluğu obezitenin gelişimine katkıda bulunur. Fukoksantin, yağ dokusunda ısı olarak salınan enerji miktarını artırır. Beyaz adipoz dokuda biriken fukoksantin metabolitleri için UCP1 indüksiyonu ilgi çekicidir, çünkü UCP1 normalde beyaz yağ dokusunda değil, sadece kahverengi yağ dokusunda eksprese edilir. Beyaz yağ dokuda fukoksantin alımı ile UCP1 ekspresyonu, yağ asitlerinin oksidasyonuna ve beyaz yağ dokuda ısı üretimine yol açar (Okada ve ark., 2011). UCP1 ekspresyonunun kahverengi yağ dokusu dışındaki dokularda gıda bileşenleri tarafından düzenlenmesi obezite tedavisinde çığır açıcı bir tedavi olabilir. Fukoksantin alımı, obez farelerin beyaz yağ dokusunda β 3-adrenerjik reseptörünün (Adrb3) mRNA ekspresyonunu artırır. Adrb3 ekspresyonunun artması lipoliz ve termojenezden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle fukoksantin metabolitleri, sempatik sinir stimülasyonuna duyarlılığı ve beyaz yağ dokusunda yağ oksidasyonunun artmasını teşvik edebilir. Başka bir çalışma, fukoksantin metabolitlerinin, UCP1 ekspresyonu için önemli bir modülatör olan yağ dokusunda peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör γ ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkisini göstermiştir (Maeda ve ark., 2006; Maeda ve ark., 2007a).

Antiobezite ve antidiyabetik etkiler için test edilen farelerde yapılan deneylerde, dört hafta boyunca 100 mg/kg vücut ağırlığından daha fazla fukoksantin (%0.1 fukoksantin içeren diyet beslenmesi) alımı herhangi bir fayda gösterecek

kadar yeterli olmadığı görülmüştür (Hosokawa ve ark., 2010). Öte yandan Abidov ve ark. (2010), 151 diyabetik olmayan, obez premenopozal kadınlara 16 hafta boyunca 300 mg nar çekirdeği yağı ve 2.4 mg fukoksantin içeren 300 mg kahverengi deniz yosunu içeren 600 mg Xanthigen ve bir plasebo uyguladıkları çalışmalarının sonucunda; vücut ağırlığı, vücut yağı ve sistolik/diyastolik kan basıncında, TG ve bazı enzimlerde (C-reaktif protein (CRP), glutamik piruvik transaminaz (GPT), glutamik oksaloasetik transaminaz (GOT), γ -glutamil transpeptidaz (γ GT)) önemli bir azalma olduğunu ve dolaylı kalorimetri ile ölçülen dinlenme enerjisi harcamasında (REE) önemli artış gözlemlenildi. Fukoksantin 4.0 mg/gün ile 16 haftalık takviye REE'de önemli bir artış ve 8 mg'lık bir dozda fukoksantin alan grupta daha da büyük bir artış görülmüştür. Yine *U.pinnatifida* lipitin fosfolipide kapsülasyon yoluyla dahil edilmesinin, fukoksantin KK-Ay fareleri üzerindeki antiobezite etkisinde ilave bir artışa yol açabileceği gösterilmiştir (Okada ve ark., 2011).

Antidiyabetik Aktivite

Fukoksantin antidiyabetik etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Jung ve ark., 2012). Maeda ve ark. (2007a), fukoksantin, diyabetik/obez KK-Ay farelerinde su alımının yanı sıra kan şekeri ve plazma insülin seviyelerini de önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Fukoksantin ile beslenen KK-A(y) farelerinin beyaz yağ dokusunda, insülin direncini indüklediği düşünülen IL-6 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar adipositokinlerin mRNA ekspresyon seviyesi belirgin şekilde bastırıldığı bu nedenle, fukoksantin antidiyabetik etkisi için potansiyel mekanizma, proenflamatuvar adipositokinlerin ekspresyonunu için hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri azaltmasıyla insülin duyarlılığının iyileştirilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (Hosokawa ve ark., 2010). Yapılan bazı çalışmalarda fukoksantin obez farelerde açlık kan şekeri konsantrasyonu, plazma insülin seviyesi ve insülin direnci indeksini önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. Fukoksantin visceral yağ kütlesi, hiperinsülinemi, hepatik glikoz üretimi ve hepatik lipogenez ve hepatik glikoz düzenleyici enzim aktivitelerini değiştirerek, lipid metabolizmasında ve yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu insülin direncini iyileştirebilir (Maeda ve ark., 2009). Fukoksantin yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin kasında bulunan glikoz taşıyıcı 4 ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkisi, fukoksantin antidiyabetik etkisi ile ilişkilidir (Wellen ve Hotamisligil, 2005).

Ayrıca fukoksantin yüksek yağlı diyetle beslenen C57BL/6N farelerinde kan şekeri, hemoglobin A1c, plazma insülin ve resistin seviyelerini azalttığı ancak plazma glukagon konsantrasyonunda bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç, insülin/glukagon oranındaki azalmanın kısmen kan şekeri konsantrasyonunun düşürülmesinden sorumlu olabileceğini gösterir (Woo ve ark., 2010).

Hepatoprotektif Etki

Fukoksantin potansiyel antikolesterol etkileri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Beppu, ve ark., 2012). Fukoksantin yüksek yağlı diyetle beslenen C57BL/6N farelerinde lipid adsorpsiyonunu inhibe ederek feçes ağırlığı ve dışkı lipidlerini artırırken hepatik lipid içeriğini de önemli ölçüde düşürmüştür (Woo ve ark., 2010). Fukoksantin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hepatik yağ asidi senteziyle ilişkili enzimlerin aktivitesini azaltarak hepatik lipid birikimini önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (Jeon ve ark., 2010; Park ve ark., 2011). Ayrıca, fukoksantin % 0.05 ve % 0.2 oranları arasında hepatik lipid değişikliği için miktarının önemli olmadığı ve % 0.05 fukoksantin dozunun hepatik lipid içeriğini iyileştirmek için yeterli olabileceği gösterilmiştir (Woo ve ark., 2010). Etlik piliç rasyonuna ilave edilen fukoksantin serumda lipid profili ve bazı metabolik parametreler üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, rasyona katılan fukoksantin 100 ve 200 mg/kg dozunun serumda total kolesterol, HDL-K ve LDL-K seviyeleri üzerine etkisinin olmadığı, 200 mg/kg dozunun ürik asit seviyesinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (Gümüş ve İmik, 2017).

Tsukui ve arkadaşları (2007) ilk olarak fukoksantin ve fukoksantinolun KK-A(y) farelerinin karaciğerindeki dokosaheksaenoik asit (DHA) miktarını arttırdığını, buna karşılık ince bağırsaktaki DHA seviyesinin değişmeden kaldığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise fukoksantin, soya fasulyesi yağı ile beslenen farelerin karaciğerindeki DHA miktarını arttırdığı görülmüştür (Maeda ve ark., 2008). Diğer çalışmalar ile fukoksantin normal yetişkin C57BL/6J farelerinin karaciğerindeki DHA miktarını arttırdığı doğrulandı. Ek olarak, fukoksantin ile beslenen farelerde araşidonik asitte bir artış da bulundu, bu da fukoksantin n-3 ve n-6 doymamış yağ asitlerinin metabolik yollarını değiştirebileceğini gösterdi (Tsukui ve ark., 2009). Bu, doğrudan balık yağı takviyesi olmadan biyolojik sistemde diyet fukoksantin kaynaklı DHA artışı olasılığını gösteren önemli bir sonuçtur.

Cilt Koruyucu Etkisi

Güneş ışığından ultraviyole radyasyona fazla maruz kalmanın reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, inflamatuvar reaksiyona ve cildin hücresel bileşenlerin anjiyogenezine ve pigmentasyon, gevşeklik, kırışıklık, eritem ve cilt kanseri gibi bazı cilt ile ilgili hastalıklara neden olabileceği bilinmektedir (Heo ve Jeon, 2009; Urikura ve ark., 2011). Fukoksantin hücre içi reaktif oksijen türlerini önemli ölçüde azaltır, hücrenin hayatta kalma oranını artırır ve hücre hasarını inhibe eder bu da fukoksantin cildi ultraviyole B ışınlamasıyla indüklenen foto hasarlara karşı koruyabileceğini gösterir. Yapılan çalışmada fukoksantin, tirozinaz aktivitesini, melanomda melanogenez ve ultraviyole B'nin neden olduğu cilt pigmentasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (Yasuda ve ark., 1999; Shimoda ve ark., 2010). Bir diğer çalışmada ise fukoksantin kırışıklık oluşumu, vasküler endotelial büyüme faktörü, matris metaloproteinaz-13 ekspresyonu ve tüysüz farelerin derisinde tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin artmasına neden olabilen ultraviyole B ile indüklenen epidermal hipertrofiyi önemli ölçüde baskıladığını gösterilmiştir. Sonuçlar, fukoksantin ile topikal tedavinin, ultraviyole B ışınli tüysüz farelerde, muhtemelen fukoksantin antioksidan ve antianjiyojenik etkileri yoluyla kırışıklık oluşumunu engellediğini gösterdi. Bu çalışmalar, fukoksantin cildin güneş ışığına karşı korunmasında kozmetik ve güneş koruyucuda kullanılabilecek etkili bir ultraviyole koruyucu bileşen olabileceğini düşündürmektedir (Urikura ve ark., 2011).

Serebrovasküler Koruyucu Etki

Fukoksantin kardiyovasküler risk faktörlerinin (obezite, diyabet, yüksek tansiyon, kronik inflamasyon, plazma ve hepatik trigliserit ve kolesterol konsantrasyonları) azalmasına etki eder (Shiratori ve ark., 2005; Jeon ve ark., 2010). İnme eğilimli spontan hipertansif sıçanlar (SHRSP) üzerinde yapılan deneyler, fukoksantin kardiyovasküler hastalıklarda olası koruyucu rolünü göstermektedir. Ikeda ve ark. (2003), 5 haftalık 30 erkek SHRSP üzerinde yaptığı bir çalışmada, deniz yosunu *U. pinnatifida*'nın kan basıncında değişiklik yapmadan inme belirtilerinin gelişimini önemli ölçüde geciktirdiğini ve hipertansif sıçanların ömrünü uzattığını ortaya koydu. Klinik araştırmalar, fukoksantin almanın metabolik artışının merkezi sinir sistemini uyarmadığını, yani sinirliliğe ve uykusuzluğa neden olmadığı bu nedenle fukoksantin, insan

hastalıklarının modülasyonunda ve önlenmesinde, özellikle kardiyovasküler hastalık insidansının azaltılmasında potansiyel bir role sahip olabileceği düşünülmüştür (Ricconi ve ark., 2011).

Kemik Koruyucu Etki

Yapılan bir çalışmada fukoksantin, osteoklast farklılaşmasını inhibe ederek ve osteoklastlarda apoptozu indükleyerek osteoklastogenezi baskıladığını, ancak kemik oluşumunu antagonize etmediğini ve fukoksantin, osteoklastogenez üzerinde baskılayıcı bir etki gösterebileceği ileri sürüldü. Bu sonuçlar fukoksantin osteoporoz ve romatoid artrit gibi kemik hastalıklarının önlenmesinde yardımcı olduğunu göstermektedir (Das ve ark., 2010).

Oküler Koruyucu Etki

Yapılan çalışmada fukoksantin, insan lens epitel hücre çizgisi için etkili ve güvenli bir antiproliferatif ajan olduğunu ve katarakt tedavisinde kullanılan oküler implant ürünlerinin formülasyonuna uygulanabileceği gösterildi (Moreau ve ark., 2006). Ek olarak, Shiratori ve ark. (2005), erkek Lewis sıçanlarında fukoksantin lipopolisakarit kaynaklı üveit üzerindeki antioküler inflamatuvar etkisini incelemiş ve fukoksantin üveit gelişimini baskıladığını bulmuşlardır.

Antimalaryal Etki

Yapılan bir çalışmada kahverengi deniz yosunu antiplazmodiyal aktivite gösteren *S. heterophyllum*'dan elde edilen organik ekstrat sarkokuinoik asit, sargahidrokuinoik asit, sarkuquinal ve fukoksantin araştırma için ekstraktan ayrıştırıldı. Sonuçlar fukoksantin en yüksek antiplazmodiyal aktiviteye sahip olduğu gösterildi. Ancak etki mekanizmasını açığa çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirildi (Afolayan ve ark., 2008).

SONUÇ

Doku kültürü ve hayvan deneylerinde varılan sonuçlar fukoksantin sağlığı geliştirici potansiyel etkileri olduğunu göstermektedir. Fukoksantin, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antiobezite, antidiyabetik, antianjiyojenik, antimalaryal ve karaciğer, beyin kan damarları, kemik, deri üzerindeki koruyucu etkileri de olmak üzere güçlü biyoaktiviteleri bulunmaktadır. Bu nedenle, sağlığın her yönü için etkili bir doz ve fukoksantin formülasyonu, insanın fukoksantini nutrasötik olarak kullanması için tanımlanmalıdır. Ayrıca kemirgenler ve insanlar arasındaki fukoksantin etkinliğindeki herhangi bir

farklılıktan sorumlu mekanizmalar araştırılmalıdır. Fukoksantin tıbbi ve nutrasötik alanlarda yararlı olması için, fukoksantin insan sağlığı üzerindeki etkilerini test etmek için hücresel çalışmalar, klinik çalışmalar, doz çalışmaları da dahil olmak üzere daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder

KAYNAKLAR

- Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:72-81.
- Afolayan AF, Bolton JJ, Lategan CA, Smith PJ, Beukes DR. Fucoxanthin, tetraprenylated toluquinone and toluhydroquinone metabolites from *Sargassum heterophyllum* inhibit the in vitro growth of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Z Naturforsch* 2008;63:848-52.
- Asai A, Sugawara T, Ono H, Nagao A. Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin A in mice and HepG2 cells: formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites. *Drug Metab Dispos* 2004;32:205-11.
- Asai A, Yonekura L, Nagao A. Low bioavailability of dietary epoxyxanthophylls in humans. *Br J Nutr* 2008;100:273-7.
- Bae M, Kim MB, Park YK, Lee JY. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *BBA- Mole Cell Biol Lipids* 2020;158618
- Beppu F, Niwano Y, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K. Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin, a marine carotenoid, in mice. *J Toxicol Sci* 2009;34: 501-10.
- Beppu F, Hosokawa M, Niwano Y, Miyashita K. Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol metabolism in diabetic/obese KK-A(y) mice. *Lipids Health Dis* 2012;11:112-9.
- Das SK, Hashimoto T, Kanazawa K. Growth inhibition of human hepatic carcinoma HepG2 cells by fucoxanthin is associated with down-regulation of cyclin D. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780:743-9.
- Das S, Ren RD, Hashimoto T, Kanazawa K. Fucoxanthin induces apoptosis in osteoclast-like cells differentiated from RAW264.7 cells. *J Agric. Food Chem* 2010;58:6090-5.
- Eom SH, Kim YM, Kim SK. Antimicrobial effect of phlorotannins from marine brown algae. *Food Chem Toxicol* 2012;50(9):3251-5.
- Farré G, Sanahuja G, Naqvi S, Bai C, Capell T, Zhu

- C, et al. Travel advice on the road to carotenoids in plants. *Plant Sci* 2010;179:28-48.
- Gammone MA, D'Orazio N. Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs* 2015;13:2196-214.
- Gümüş R, İmİK H. Etlik piliç rasyonuna ilave edilen fukoksantin bazı kan parametreleri üzerine etkisi, *Türk Tarım Gıda Bil Tek Derg* 2017;5(11):1379-82.
- Hashimoto T, Ozaki Y, Taminato M, Das SK, Mizuno M, Yoshimura K et al. The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice. *Br J Nutr* 2009;102:242-8.
- Hashimoto T, Ozaki Y, Mizuno M, Yoshida M, Nishitani Y, Azuma T et al. Pharmacokinetics of fucoxanthinol in human plasma after the oral administration of kombu extract. *Br J Nutr* 2012;107:1566-9.
- Haugan JA, Liaaen-Jensen S. Algal Carotenoids 54. Carotenoids of Brown Algae (Phaeophyceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. 1994; 22: 31-41.
- Heo SJ, Ko SC, Kang SM, Kang HS, Kim JP, Kim SH et al. Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H₂O₂-induced cell damage. *Eur Food Res Technol* 2008;228:145-51.
- Heo SJ, Jeon YJ. Protective effect of fucoxanthin isolated from *Sargassum siliquastrum* on UV-B induced cell damage. *J Photochem Photobiol* 2009;95:101-7.
- Heo SJ, Yoon WJ, Kim KN, Ahn GN, Kan SM, Kang DH et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2045-51.
- Hosokawa M, Kudo M, Maeda H, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Fucoxanthin induces apoptosis and enhances the antiproliferative effect of the PPAR γ ligand, troglitazone, on colon cancer cells. *Biochim Biophys* 2004;1675:113-9.
- Hosokawa M, Miyashita T, Nishikawa S, Emi S, Tsukui T, Beppu F et al. Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice. *Arch Biochem Biophys* 2010; 504:17-25.
- Hu T, Liu D, Chen Y, W, J, Wang S. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Undaria pinnatifida* in vitro. *Int J Biol Macromol* 2010;46:193-8.
- Iio K, Okada Y, Ishikura M. Single and 13-week oral toxicity study of fucoxanthin oil from microalgae in rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2011;52:183-9.
- Ikeda K, Kitamura A, Machida H, Watanabe M, Negishi H, Hiraoka J et al. Effect of *Undaria pinnatifida* (Wakame) on the development of cerebrovascular diseases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:44-8.
- İlter I, Akyıl S, Koç M, Kaymak-Ertekin F. Alglerden elde edilen ve gıdalarda doğal renklendirici olarak kullanılan pigmentler ve fonksiyonel özellikleri. *Türk Tarım Gıda Bil Tekn Derg* 2017;5(12):1508-15,
- Jeon SM, Kim HJ, Woo MN, Lee MK, Shin YC, Park YB et al. Fucoxanthin rich seaweed extract suppresses body weight gain and improves lipid metabolism in high fatfed C57BL/6J mice. *Biotechnol J* 2010;5(9):961-9.
- Jiang X, Wang G, Lin Q, Tang Z, Yan Q, Yu X. Fucoxanthin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice via AMPK- NF-kappaB pathway. *Metab Brain Dis* 2019;34:431-42.
- Jung HA, Islam MN, Lee CM, Jeong HO, Chun, HY, Woo et al. Promising antidiabetic potential of fucoxanthin isolated from the edible brown algae *Eisenia bicyclis* and *Undaria pinnatifida*. *Fish Sci* 2012;78:1321-9.
- Kim KN, Heo SJ, Yoon WJ, Kang SM, Ahn G, Yi TH et al. Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF-kB and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Eur J Pharmacol* 2010;649: 369-75.
- Kim SM, Jung YJ, Kwon ON, Cha KH, Um BH, Chung, D et al. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricoratum*. *Appl Biochem Biotechnol* 2012;166:1843-55.
- Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 2001;131:3303-6.
- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:392-7.
- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Takahashi N, Kawada T, Miyashita K. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Med*

2006;18:147-52.

- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2007(a); 55:7701-6.
- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Effect of medium-chain triacylglycerols on anti-obesity effect of fucoxanthin. *J Oleo Sci* 2007(b);56:615-21.
- Maeda H, Tsukui T, Sashima T, Hosokawa M, Miyashita K. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:196-9.
- Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Murakami-Funayama K, Miyashita K. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. *Mol Med Rep* 2009;2:897-902.
- Matsumoto M, Hosokawa M, Matsukawa N, Hagio M, Shinoki A, Nishimukai M et al. Suppressive effects of the marine carotenoids, fucoxanthin and fucoxanthinol on triglyceride absorption in lymph duct-cannulated rats. *Eur J Nutr* 2010;49:243-9.
- Miyashita K, Nishikawa S, Bepp, F, Tsukui T, Abe M, Hosokawa M. The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *J Sci Food Agr* 2011;91(7):1166-74.
- Miyashita K. Function of marine carotenoids. *Forum Nutr* 2009;61:136-46.
- Moreau D, Tomasoni C, Jacquot C, Kaas R, Le Guedes R, Cadoret JP et al. Cultivated microalgae and the carotenoid fucoxanthin from *Odontella aurita* as potent anti-proliferative agents in bronchopulmonary and epithelial cell lines. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006;22:97-103.
- Nomura T, Kikuchi M, Kubodera A, Kawakami Y. Proton-donative antioxidant activity of fucoxanthin with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). *Biochem Mol Biol Int* 1997;42: 361-70.
- Okada T, Mizuno Y, Sibayama S, Hosokawa M, Miyashita K. Antiobesity effects of Undaria lipid capsules prepared with scallop phospholipids. *J. Food Sci.* 2011; 76: H2-H6.
- Park HJ, Lee MK, Park YB, Shin YC, Choi MS. Beneficial effects of Undaria pinnatifida ethanol extract on diet-induced-insulin resistance in C57BL/6J mice. *Food Chem Toxicol* 2011;49:727-33.
- Riccioni G, D'Orazio N, Franceschelli S, Speranza L. Marine carotenoids and cardiovascular risk markers. *Mar Drugs* 2011; 9:1166-75.
- Sachindra NM, Sato E, Maeda H, Hosokawa M, Niwano Y, Kohno M et al. Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid fucoxanthin and its metabolites, *J Agri Food Chem* 2007;55:8516-22.
- Sangeetha RK, Bhaskar N, Baskaran V. Fucoxanthin restrains oxidative stress induced by retinol deficiency through modulation of Na⁺K⁺-ATPase and antioxidant enzyme activities in rats. *Eur J Nutr* 2008;47:432-41.
- Sangeetha RK, Bhaskar N, Baskaran V. Comparative effects of β -carotene and fucoxanthin on retinol deficiency induced oxidative stress in rats. *Mol Cell Biochem* 2009;331:59-67.
- Sangeetha RK, Bhaskar N, Divakar S, Baskaran V. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: Structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Mol Cell Biochem* 2010;333:299-310.
- Shete V, Quadro L. Mammalian metabolism of beta-carotene: gaps in knowledge. *Nutrients* 2013;5:4849-68.
- Shimoda H, Tanaka J, Shan SJ, Maoka T. Anti-pigmentary activity of fucoxanthin and its influence on skin mRNA expression of melanogenic molecules. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62:1137-45.
- Shiratori K, Okgami K, Ilieva I, Jin XH, Koyama Y, Miyashita K et al. Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*. *Exp Eye Res* 2005;81:422-8.
- Strand A, Herstad O, Liaaen-Jensen S. Fucoxanthin metabolites in egg yolks of laying hens. *Comp Biochem Phys A Mol Integr Physiol* 1998;119:963-74.
- Sugawara T, Baskaran V, Tsuzuki W, Nagao A. Brown algae fucoxanthin is hydrolyzed to fucoxanthinol during absorption by Caco-2 human intestinal cells and mice. *J Nutr* 2002;132:946-51.
- Sugawara T, Matsubara K, Akagi R, Mori M, Hirata T. Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *J Agric Food Chem* 2006;54: 9805-10.

- Synytsya A, Kim WJ, Kim SM, Pohl R, Synytsya A, Kvasnička F et al. Structure and antitumour activity of fucoidan isolated from sporophyll of Korean brown seaweed *Undaria pinnatifida*. *Carbohydr Polym* 2010;81(1):41-8.
- Takahashi K, Hosokawa M, Kasajima H, Hatanaka K, Kudo K, Shimoyama N et al. Anticancer effects of fucoxanthin and fucoxanthinol on colorectal cancer cell lines and colorectal cancer tissues. *Oncol Lett* 2015;10:1463-7.
- Tan CP ve Hou YH. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. *Inflammation* 2014;37:443-50.
- Thomas SE, Johnson EJ. Xanthophylls. *Adv Nutr* 2018;9:160.
- Tsukui T, Konno K, Hosokawa M, Maeda H, Sashima T, Miyashita K. Fucoxanthin and fucoxanthinol enhance the amount of docosahexaenoic acid in the liver of KKAY obese/diabetic mice. *J Agri Food Chem* 2007;55:5025-9.
- Tsukui T, Baba N, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Enhancement of hepatic docosahexaenoic acid and arachidonic acid contents in C57BL/6J mice by dietary fucoxanthin. *Fish Sci* 2009;75:261-3.
- Urikura, I, Sugawara T, Hirata T. Protective effect of fucoxanthin against UVB-induced skin photoaging in hairless mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75:757-60.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
- Woo MN, Jeon SM, Kim HJ, Le MK, Shin SK, Shin YC et al. Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice. *Chem Biol Interact* 2010;186:316-22.
- Xia S, Wang K, Wan L, Li A, Hu Q, Zhang C. Production, characterization, and antioxidant activity of fucoxanthin from the marine diatom *Odontella aurita*. *Marine Drug* 2013;11:2667-81.
- Yan X, Chuda Y, Suzuki M, Nagata T. Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63:605-7.
- Yasuda M, Ohzeki Y, Shimizu S, Naito S, Ohtsuru A, Yamamoto T et al. Stimulation of in vitro angiogenesis by hydrogen peroxide and the relation with ETS-1 in endothelial cells. *Life Sci* 1999;64: 49-58.
- Yim MJ, Hosokawa M, Mizushina Y, Yoshida H, Saito Y, Miyashita K. Suppressive effects of amarouciaxanthin A on 3T3-L1 adipocyte differentiation through down-regulation of PPAR γ and C/EBP α mRNA expression. *J Agric Food Chem* 2011;59:1646-52.
- Yu RX, Hu XM, Xu S-Q, Jiang ZJ, Yang W. Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via JAK/STAT signal pathway. *Eur J Pharmacol* 2011;657:10-9.
- Zhao D, Kim SM, Pan CH, Chung D. Effects of heating, aerial exposure and illumination on stability of fucoxanthin in canola oil. *Food Chem* 2014;14(5):505-13.