



GIDA TAKVİYESİ OLARAK ASTAKSANTİN VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Funda IŞIK^{1*}, Kadriye Elif İMRE¹

¹Kastamonu University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 37150, Kastamonu, Türkiye

Özet: Bu çalışma son 25 yılda özellikle son 5 yılda PubMed ve Web of Science veri tabanlarında "astaksantin", "sağlık etkisi" ve "diyet takviyeleri" anahtar kelimeleriyle taranan makaleler aracılığıyla astaksantin kaynakları, üretimi, gıda endüstrisindeki kullanımı ve sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Astaksantin üzerine yapılan bu kapsamlı derleme, bu doğal antioksidanın biyolojik etkilerini ve insan sağlığına olan potansiyel faydalarını ele almaktadır. Çalışma, astaksantin oksidatif stres, inflamasyon, bağırsak mikrobiyotası, nörolojik hastalıklar, terapötik kullanımları ve yaşlanma karşıtı stratejilerdeki rolünü çeşitli yönlerden değerlendirmektedir. Bu çalışma astaksantin gelecekteki klinik araştırmalarda ve sağlık uygulamalarında nasıl değerlendirilebileceğine dair önemli bir temel sunar. Özellikle yaşlanan nüfusun arttığı bir dönemde, astaksantin gibi doğal bir antioksidanın hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyeli üzerinde durulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Astaksantin, Gıda takviyesi, Sağlık

Astaxanthin as a Food Supplement and Its Effects on Health

Abstract: This study aims to examine astaxanthin sources, production, use in the food industry, and potential effects on health through articles scanned in the PubMed and Web of Science databases with the keywords "astaxanthin", "health effect" and "dietary supplements" in the last 25 years, especially in the previous five years. This comprehensive review on astaxanthin addresses the biological effects of this natural antioxidant and its potential benefits to human health. The study evaluates various aspects of astaxanthin's role in oxidative stress, inflammation, gut microbiota, neurological diseases, therapeutic uses, and anti-aging strategies. This study provides an essential basis for how astaxanthin can be evaluated in future clinical research and healthcare applications. Significantly, when the aging population is increasing, the potential of a natural antioxidant such as astaxanthin in preventing and treating diseases is emphasized.

Keywords: Astaxanthin, Dietary supplements, Health

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Kastamonu University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 37150, Kastamonu, Türkiye

E mail: fisik@kastamonu.edu.tr (F. IŞIK)

Funda IŞIK



<https://orcid.org/0000-0002-9077-0636>

Kadriye Elif İMRE



<https://orcid.org/0000-0001-6272-8791>

Gönderi: 16 Mayıs 2023

Kabul: 02 Kasım 2023

Yayınlanma: 15 Ocak 2024

Received: May 16, 2023

Accepted: November 02, 2023

Published: January 15, 2024

Cite as: Işık F, İmre KE. 2024. Astaxanthin as a food supplement and its effects on health. BSJ Health Sci, 7(1): 33-45.

1. Giriş

Astaksantin (3,3'-dihidroksi-β-karoten-4,4'-dion), insanlarda provitamin A aktivitesi olmayan bir karotenoid pigmenttir. Kimyasal formülü C₄₀H₅₂O₄ olan astaksantin, karbon ve hidrojen atomları ile oksijen içerdiğinden ksantofil ailesinin bir üyesidir (Stachowiak ve Szulc, 2021; Aneesh ve ark., 2022). Doğal astaksantin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından genel olarak güvenli olarak tanınan (GRAS) bir statüye sahiptir. Astaksantin "saf antioksidan" kategorisinde sınıflandırılır (Aneesh ve ark., 2022). Doğal astaksantin sentetik olandan biyolojik olarak daha aktif olduğu bulunmuştur. Astaksantin antioksidan etki olarak kantaksantin, zeaksantin, lutein, C vitamini, E vitamini ve β-karotenden daha aktiftir (Fang ve ark., 2019). Astaksantin çoğu biyolojik fonksiyonu, antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitesi ile ilişkilendirilerek diğer antioksidanlardan (a-tokoferol, a karoten, β-karoten, lutein ve likopen) daha fazla öne çıkmaktadır. Astaksantin α-tokoferolden 100-500 kat

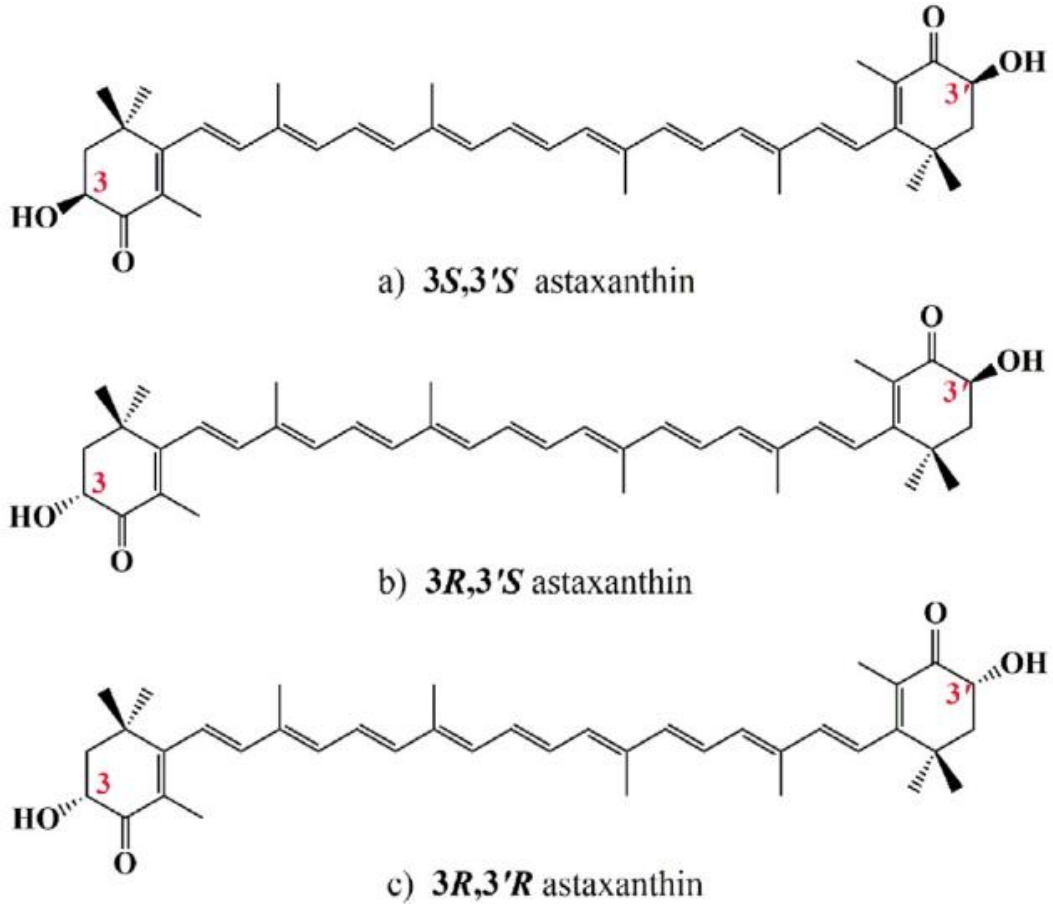
daha yüksek ve ilgili antioksidanlardan 10 kat daha yüksek serbest radikal inhibe edici aktivite ile en yüksek oksijen radikali absorban kapasitesi (ORAC) değeri göstermiştir (Donoso ve ark., 2021). Bu özellikleriyle astaksantin, sağlık için potansiyel faydalar sunan önemli bir bileşik olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, son 25 yılda özellikle son 5 yılda PubMed ve Web of Science veri tabanlarında "astaksantin", "sağlık etkisi" ve "diyet takviyeleri" anahtar kelimeleriyle incelenen makaleler aracılığıyla astaksantin kaynaklarını, üretimini, gıda endüstrisindeki kullanımını ve sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini incelemektir.

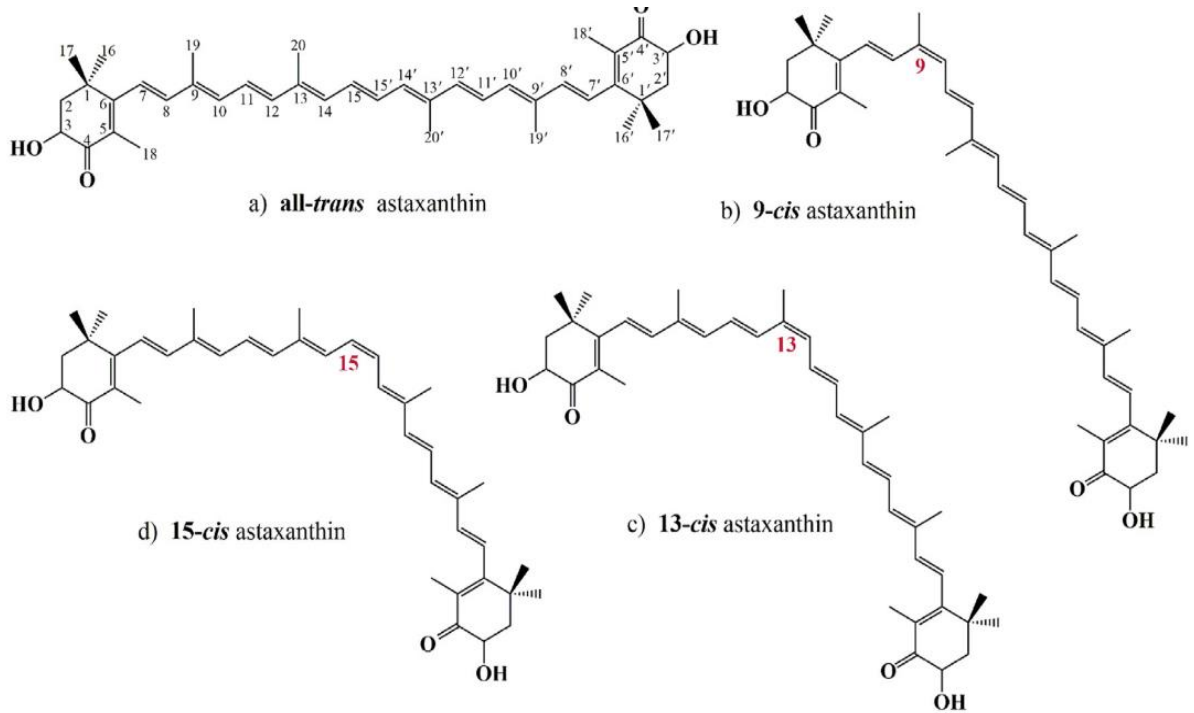
2. Astaksantin Kimyasal Yapısı

Karotenoidler, içerdikleri kimyasal elementlere göre sadece karbon ve hidrojen içeren karotenler; karbon ve hidrojene ek olarak oksijen içeren ksantofiller olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Ksantofillerde ve astaksantinde oksijen, hidroksil grupları, karbonil grupları veya her





Şekil 2. Astaksantin optik izomerleri (Yu ve Liu., 2020).



Şekil 3. Astaksantin geometrik izomerleri (Yu ve Liu., 2020).

4. Astaksantin Metabolizması

Astaksantin metabolizması açısından karotenoidlerden farklılık gösterir. Astaksantin bağırsak mukozası tarafından pasif difüzyon yoluyla emilir ve

şilomikronlarla çevrelenmiş lenfatik sistem ve kan dolaşımı yoluyla karaciğere taşınır (Cao ve ark., 2021). Astaksantin esterlerinin hem mono- hem de diesterleri, deesterifikasyon olmadan zayıf bir şekilde emilir; bu

nedenle astaksantin esterleri şilomikronlarda veya insan serumunda normalde bulunmaz. Karaciğerde depolanır ya da lipoproteinlerle kan dolaşımına yeniden katılırlar. Diyet karotenoidleri karaciğer, serum, beyin, yağ dokusu ve cilt gibi çoklu dokularda birikir ve aralarında karaciğerin yaygın olarak ana metabolik organ olduğu kabul edilir (Bohn ve ark., 2017).

Yapılan çalışmalarda astaksantin esterlerinin stabilitesinin ve biyoyararlanımının, yağ asitlerinin karbon zinciri uzunluğu ve doymamışlık derecesinin yanı sıra astaksantin esterleşme derecesindeki artışla artırılabilceği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2021a; Yang ark., 2021b). Bu çalışmalarda astaksantin dokosaheksaenoik asit monoesterinin diğer esterlere ve serbest astaksantine göre daha iyi biyoyararlanıma sahip olduğu bulunmuştur. Karotenoidler ve astaksantin metabolizması arasındaki fark, esas olarak karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra onları taşıyan lipoprotein tipinden kaynaklanmaktadır. Karotenoidler, düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) yoluyla plazmada yeniden dağıtılırken, astaksantin, LDL lipoproteinleri ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) arasında eşit olarak bölünür (Radice ve ark., 2021).

5. Gıda Endüstrisinde Astaksantin Kullanımı

Gıda ve nutrasötiklerdeki birçok astaksantin kaynağının küresel tüketimi artmaya devam etmektedir. Astaksantin ürünleri; tabletler, kapsüller, yumuşak jeller, kremler, yağlar, biyokütle ve granüle tozlar gibi dozaj formlarında farmasötik uygulamalar için kullanılır. Astaksantin, faydalı özellikleri nedeniyle gıdaların besin değerini ve duyu kalitesini iyileştirmek için gıda renklendiricisi ve antioksidan olarak kullanılmaktadır. Avrupa Komisyonu, astaksantini E161 olarak tanımlanmış bir gıda boyası olarak kabul eder (Bjorklund ve ark., 2022).

Su ürünleri yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılan ksantofil astaksantin, en pahalı ve önemli endüstriyel pigmentlerden biridir. Alabalık ve karidesin pembe ve kırmızı renginden sorumludur. Karotenoidler arasında en güçlü anti-oksidatif özelliklere sahip olması ve diğer sağlık yararları nedeniyle doğal astaksantin, nutrasötikler ve kozmetiklerde kullanılmaktadır (Stachowiak ve Szulc, 2021). Ayrıca, bazı çalışmalarda astaksantin besin zenginleştirmede (örneğin; tam tahıllı kurabiye (Hossain ve ark., 2017), portakal suyu ve yağsız süt (Anarjan ve Tan, 2013) kullanılmıştır.

Sentetik astaksantin uzun süreli tüketiminin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin bilinmemesi, doğal astaksantin kaynaklarının azlığı ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle gıda teknolojisinde kullanımı sınırlıdır. *Haematococcus pluvialis* tatlı su yosunu, *Xanthophyllomyces dendrorhous* mayaları ve kabuklu yan ürünleri doğal astaksantin kaynaklarıdır. Sağlığı geliştirici ve teknolojik çekiciliği nedeniyle doğal astaksantin yüksek maliyetinin azaltılması yönünde kapsamlı araştırmalar yürütülmektedir (Stachowiak ve

Szulc, 2021).

6. Astaksantin Takviyesinin Güvenilirliği

Astaksantin içeren formülasyonlar, sağlıklı gıda takviyeleri olarak giderek daha popüler hale gelmektedir. Bu ürünler için doz seviyeleri belirlenirken günlük maksimum güvenli astaksantin alımının değerlendirilmesi önemlidir (Brendler ve Williamson, 2019). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), astaksantini bir gıda takviyesi olarak onaylamıştır ve *H. pluvialis* türevi astaksantin ürünün "genel olarak güvenli" (GRAS) olduğunu bildirmiştir (Talukdar ve ark., 2020). Klinik çalışmalarda önerilen veya onaylanan dozlar, farklı ülkelerde değişiklik göstermiştir. Astaksantin dozları 2 ile 24 mg arasında değişmektedir (Brendler ve Williamson, 2019). Avrupa Komisyonu'nun talebi üzerine, Beslenme, yeni gıdalar ve gıda alerjileri paneli (NDA), tüm gıda kaynaklarından toplam kümülatif astaksantin alımını dikkate alarak gıda takviyelerinde maksimum 8 mg/gün astaksantin güven olduğu yönünde görüş bildirmiştir (EFSA Panel on Nutrition, 2020).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Hayvan yeminde kullanılan katkı maddeleri ve ürünler veya maddeler hakkındaki bilimsel paneli (FEEDAP) tarafından 2014 yılında belirlenen 0,034 mg/kg vücut ağırlığı (EFSA FEEDAP, 2014) kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI) yerine Beslenme, yeni gıdalar ve gıda alerjileri paneli 2019 yılında 0,2 mg astaksantin/kg vücut ağırlığı (EFSA Panel on Nutrition, 2020) değerinde yeni bir ADI değeri belirlemiştir. Panel, gıda takviyelerinden günde 8 mg astaksantin alımının, diyetten astaksantine yüksek maruziyet tahmini ile bile yetişkinler için güvenli olduğu sonucuna varmıştır (EFSA Panel on Nutrition, 2020).

7. Sağlık Üzerine Etkileri

Doğal astaksantin kardiyovasküler hastalıklar, kanser, karaciğer hastalıkları ve diğer hastalıklar üzerinde potansiyel etkileri vardır. Birçok hastalığın tedavisi, antioksidan savunma sisteminin ve inflamasyonun düzenlenmesi için sinyal iletimini içerir. Astaksantin genellikle organizmada antioksidan ve antiinflamatuvar rol oynayan bir gıda takviyesi olarak kullanılır (Zhang ve ark., 2021). Astaksantin, reaksiyonu durdurmak için tekli oksijeni ve radikalleri söndüren polien zinciri ve çoklu çift bağlar içerir.

Antioksidan özellikler, hücre zarları ile kimyasal ve fiziksel etkileşimlerine bağlanmıştır. Astaksantin içindeki polien zinciri, hücre zarındaki serbest radikalleri temizler (Ekpe ve ark., 2018). Astaksantin, inflamatuvar sinyal yollarını modüle eder ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır. Astaksantin PI3K/AKT, JAK/STAT-3 (sinyal transdüserleri ve transkripsiyon-3 aktivatörleri) sinyali yolları, Nrf2 (NF-E2 ile ilişkili faktör 2) transkripsiyon faktörü, NF-κB ailesi (aktif edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı), MAPK'lar (mitojenle aktive olan protein kinazlar) ve

PPAR γ (peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-gamma) gibi çeşitli moleküler yolakların aktivasyonu ve baskılanması sonucu antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiproliferatif, nöroprotektif, antidiyabetik, cilt, göz, böbrek ve karaciğer koruyucu etkiler gösterir (Kohandel ve ark., 2022). Astaksantin sağlık üzerine etkileri ve mekanizmalarına Tablo 1'de detaylı olarak yer verilmiştir.

Tablo 1. Astaksantin sağlık üzerine etkileri (Landon ve ark., 2020; Singh ve ark., 2020; Talukdar ve ark., 2020; Li J ve ark., 2020; Donoso ve ark., 2021; Radice ve ark., 2021; Lee ve ark., 2022; Yaqoob ve ark., 2022)

Hastalıklar	Etkileri
Obezite	Lipid düşürücü etki Hipoglisemik ve hipoinsülinemik etki Oksidatif stresten koruma
Nörolojik Hastalıklar	Amiloid beta peptid agregasyonunu inhibe etme Bilişsel fonksiyonu geliştirme Yorgunluk hissini azaltma
Kardiyovasküler Hastalıklar	Lipid peroksidasyonunu azaltma LDL seviyelerini düşürme Oksidatif stres biyobelirteçlerini iyileştirme Hipergliseminin azalması
Diyabet	Diyabetin komplikasyonlarının azalması Lipid peroksidasyonunun azalması İnflamasyonun azalması Oksidatif stresin azalması
Karaciğer Hastalıkları	Karaciğer fibrozisi, alkolsüz yağlı karaciğer, karaciğer kanseri, ilaç ve iskemi kaynaklı karaciğer hasarı üzerinde önemli önleyici ve terapötik etkiler İnflamasyonu önlenmesi Glikolipid metabolizmasında iyileşme
Gastrointestinal Hastalıklar	Gastrointestinalde bakteriyel yükün azalması, Bağırsıklık yanıtını modüle edilmesi Kanser hücresi çoğalmasının önlenmesi
Kemik Sağlığı	Osteoklast sayısı azaltma ve osteoblast sayısını artırma Osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını artırma
Bağırsıklık Yanıtı	Doğal öldürücü hücre sitotoksik aktivitesini artırma T ve B hücre alt popülasyonunu artırma Bakteriyel kolonizasyona karşı immün yanıtı doğrulama
Kanser	Lipid peroksidasyonunun önlenmesi Tümör büyümesini inhibe etme Proliferasyon oranını düşürme
Göz Sağlığı	Retinal kan akışını artırma Görme keskinliğini artırma Gözün akomodasyon süresini geliştirme Elastisite artışı Nem içeriğinin artışı
Cilt Sağlığı	Kızarıklık azalması Kırışıklıkları, ince çizgileri ve yaşlılık lekelerini azaltma UV kaynaklı cilt hasarının önlenmesi Oksidatif strese bağlı cilt hastalıklarında olumlu etkiler (örn. melazma ve sedef hastalığı) Reaktif oksijen türleri tarafından indüklenen oksidatif stresin düzenlenmesi
COVID-19	Bağırsıklık yanıtının düzenlenmesi Proinflamatuvar bileşenlerin down regülasyonu Sitokin fırtınasının azalması

7.1. Kardiyovasküler Sağlık

Oksidatif stres ve inflamasyon, dislipidemi ve hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyovasküler

hastalıklar ile ilişkilidir. Redoks dengesini modüle eden astaksantin, inflamatuvar yanıtların potansiyel bir düzenleyicisi olarak kabul edilir (Cao ve ark., 2021).

LDL'nin oksidatif modifikasyonu, aterosklerozun ilerlemesi sırasında köpük hücre oluşumunda kilit bir faktördür (Esterbauer ve ark., 1992). Astaksantin kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesiyle ilişkilendirilen oksidatif stres, inflamasyon, ve lipid profilleri üzerindeki olumlu etkileri, yapılan bir dizi klinik ve deneysel çalışma tarafından desteklenmektedir. Bireylerden alınan açlık venöz kan örneklerinin kullanıldığı bir ex vivo çalışmada, günde 14,4 mg astaksantin dozunun, LDL oksidasyonunun gecikme süresi üzerinde en büyük etkiyi gösterdiği bulunmuştur (Iwamoto ve ark., 2000). Fazla kilolu yetişkinlere 12 hafta süre ile 20 mg/gün astaksantin takviyesi yapılan bir çalışmada ise astaksantin sadece sistemik antioksidan kapasiteyi iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda kalp krizi riskini öngören bir indeks olan LDL kolesterol, apoB ve apoA1/apoB oranını düşürerek lipid profilleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır (Choi ve ark., 2011). Tip 2 diyabet hastalarında yapılan klinik bir çalışmada, 12 mg/gün astaksantin takviyesinin, trigliserit (TG), total kolesterol ve LDL de dahil olmak üzere plazma lipid düzeylerini düşürerek sistemik inflamatuvar stresi azalttığı belirtilmiştir (Chan ve ark., 2019). Sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda 3 ay boyunca E vitamini ve L-askorbik asit 2-glukozit ile kombine 12 mg/gün astaksantin takviyesi uygulandığında, hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme görülmüştür (Ishiwata ve ark., 2021). Spontan hipertansif bir sıçan modelinde 8 hafta süre ile 2000 mg/kg/gün astaksantin takviyesi yapıldığında, sistolik kan basıncı ve ventriküler hipertrofinin azaldığı, vazodilatasyon ve lümen genişliğinin arttığı gösterilmiştir (Monroy-Ruiz ve ark., 2011). Okratoksin A kaynaklı kalp hasarı olan C57 erkek farelerle yapılan bir çalışmada, 27 hafta süre ile 100 kg/gün astaksantin takviyesi yapıldığında antioksidan seviyesinin, kardiyak enzimlerin ve Nrf2 sinyalizasyonunun arttığı, apoptozisin ve kaspaz 3-9'un azaldığı gözlenmiştir (Cui ve ark., 2020). Bu bulgular, astaksantin potansiyel olarak kardiyovasküler sağlığa katkı sağlayabileceği yönündeki umutları güçlendirmektedir. Ancak astaksantin bu alandaki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

7.2. Nörolojik Sağlık

Oksidatif stresin artması ve nispeten düşük antioksidan kapasitesi sonucu nöronlar, oksidatif hasar açısından yüksek risk altındadır (Jiang ve ark., 2016). Astaksantin kan-beyin bariyerini geçip beyin dokusunda birikebileceğinden, biliş ve hafızanın sürdürülmesi için astaksantin uygulaması potansiyel bir çözüm olarak düşünülmektedir (Manabe ve ark., 2018). Astaksantin, Nrf2 sinyal yolunun düzenlenmesinde kilit rol oynayan sirtuin 1'in güçlü bir aktivatörüdür (Zhang ve ark., 2019). Astaksantin travmatik beyin hasarı olan farelerde oksidatif hasarı ve nöronal apoptozu önemli ölçüde azalttığı, Nrf2 nakavtının ise bu nöroprotektif etkileri önlediği bulunmuştur (Zhang ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada, ratlar tek doz ya da 5 gün boyunca %0,1 astaksantin içeren diyetle beslendiğinde,

beyinlerinin hipokampus ve serebral kortekslerinde astaksantin birikimi olduğu bulunmuştur (Manabe et al., 2018). Bazı çalışmalar, astaksantin kullanılarak yapılan tedavinin sinir hücresi rejenerasyonunu teşvik edebildiğini ve merkezi sinir sistemi hasarının onarımında, hücre iletişiminin desteklenmesinde, mikrotübül büyümesini ve nöronal rejenerasyonu düzenleyen mikrotübülle ilişkili protein 2 (MAP-2), nöronal hayatta kalma, büyüme ve yeni nöronların farklılaşmasından sorumlu beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) ve up regülasyonu protein kinaz yolunu uyararak ve nöron oluşumunu, yenilenmesini destekleyen büyümeyle ilişkili protein 43 (GAP-43) gibi beyin sağlığı için önemli olan proteinlerin gen ekspresyonunu artırabildiğini göstermiştir (El-Agamy ve ark., 2018; Wang YL ve ark., 2019; Gowda ve ark., 2020; Lee ve ark., 2020).

Alzheimer hastalığı, yaşlı bireyler arasında en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimerlı hastaların beyni önemli derecede oksidatif hasar gösterir. Bu oksidatif hasarı, amiloid-β peptidinin birikmesiyle ilişkilidir (Alzheimer's Association, 2018). Astaksantin Alzheimer hastalığına etkisi ile ilgili, Japonya'da yürütülen iki çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan ilkinde sağlıklı 21 yetişkine 12 hafta süre ile 3 mg astaksantin içeren kapsüllerden günde 2 doz verildiğinde, ikincisinde ise 9 mg astaksantin ve 50 mg tokotrienol kombinasyonu ile 12 haftalık astaksantin verildiğinde her iki çalışma sonucunda da, bireylerin görevleri daha kesin ve hızlı bir şekilde yerine getirmesini sağlayan bilişsel yeteneği etkili bir şekilde geliştirebileceği gözlenmiştir (Ito ve ark., 2019; Sekikawa ve ark., 2020).

Parkinson hastalığı dünya çapında en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (Issa ve ark., 2018). Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri astaksantini Parkinson hastalığı için umut verici bir terapötik ajan haline getirmektedir. Klinik öncesi modellerdeki çalışmalardan elde edilen kanıtlar, astaksantin Parkinson hastalığına (Grimmig ve ark., 2018), nöbetlere (Chang ve ark., 2018) ve iskemik felce (Rahman ve ark., 2019) karşı etkinliğine dair olumlu sonuçlar göstermiştir. Yapılan hücre modeli çalışmalarında, astaksantin PC12 hücre canlılığını arttırdığı, mRNA üretimini azalttığı ve aktive edilmiş transkripsiyon faktörü Sp1 ve NR1 gibi nörodejeneratif bozukluklarla bağlantılı proteinlerin ekspresyonunu azalttığı, mitokondriyal korumayı indüklediği ve ERK1/2 ve PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 yoluyla oksidatif hasarı azalttığı bulunmuştur (Ye ve ark., 2013; Wang ve ark., 2010; Brasil ve ark., 2021). Astaksantin, başta Alzheimer ve Parkinson hastalığı olmak üzere oksidatif hasar temelli nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ya da ilerlemesinin durdurulmasında etkili olabileceği görülmektedir. Astaksantin nöronların sağlığına olumlu etkileri olduğu ve oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltabileceği gösterilmiştir. Astaksantin, beyin sağlığını destekleyen bir potansiyel olarak kabul edilmekte ve bu konuda yapılan araştırmalar hala devam etmektedir.

7.3. Cilt Sağlığı

Cilt, ultraviyole (UV) ışınlar başta olmak üzere çeşitli çevresel tehditlere doğrudan maruz kalmakta ve bu da ciltte reaktif oksijen türleri (ROS) düzeylerinin yükselme riskini artırmaktadır. Bunun sonucunda artan oksidatif stres, DNA hasarı, matris dejenere edici metaloproteazların (MMP'ler) sentezi ve inflamatuvar tepkiler gibi çoklu oksidatif olayları indükleyerek yapısal bütünlüğün kaybolmasına ve derinin fizyolojik işlevinin azalmasına neden olur (Kammeyer ve Luiten 2015). Astaksantin oral alımı sonrası deride birikmesi ve yavaş metabolizması, cildin endojen korumasını artırma konusunda ümit vaat eden bir potansiyel göstermektedir (Petri ve Lundebye, 2007). Astaksantin cilt sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin antioksidan temeli, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Ito ve ark., 2018; Li X ve ark., 2020). Bununla birlikte, UV ışınlarına maruz kalmanın neden olduğu cilt hasarında proinflamatuvar medyatörlerin önemli bir rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir. Astaksantin reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimini azaltarak ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak UV kaynaklı cilt hasarını azalttığı bulunmuştur (Ito ve ark., 2018). Sağlıklı Japonlarda yapılan bir çalışmada, 30-60 yaş arası 23 bireye 4 mg/gün astaksantin takviyesi 9 hafta boyunca verildiğinde, ciltte nem kaybının azaldığı, pürüzlü ciltte iyileşmenin arttığı gösterilmiştir (Ito ve ark., 2018). Bir diğer çalışmada da, 40-80 yaş arasında 31 beyaz bireye 4 hafta boyunca günde 4 mg astaksantin takviyesi verildiğinde, korneosit deskuamasyonunun ve oksidatif stresin azaldığı saptanmıştır (Chalyk ve ark., 2017). Yamashita ve arkadaşlarının 2006 yılında gerçekleştirdiği plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, 45-50 yaş grubundaki 49 kadına 6 hafta süreyle 4 mg astaksantin takviyesi veya plasebo uygulandığında, kırışıklıkları azaltarak cilt kalitesini ve elastikiyetini artırdığı, yaşlanmanın gözle görülür belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (Yamashita, 2006). Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 6 hafta boyunca 6 mg oral astaksantin uygulanan 36 sağlıklı erkekte cilt elastikiyetinde iyileşme, kaz ayağı kırışıklıklarının yanı sıra transepidermal su kaybında azalma ve yanak bölgesinde nem içeriğinde artış olduğu tespit edilmiştir (Tominaga ve ark., 2012). Kore'de yapılan bir çalışmada, 12 hafta süre boyunca diyetle alınan astaksantin takviyesinin (2 mg/gün), kollajen hidrolizat (3 g/gün) ile birleştirildiğinde yüz elastikliği üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, takviye grubunda plasebo grubuna göre prokollajen tip I mRNA ekspresyonunun arttığı, MMP-1 ve MMP-12 mRNA ekspresyonunun azaldığı saptanmış, buna göre diyetdeki astaksantin kollajen hidrolizat ile kombinasyon halinde, insan yüzünde cilt elastikiyetinin yanı sıra bariyer bütünlüğünü de artırabildiği ifade edilmiştir (Yoon, 2014). Sağlıklı insanlarda UV kaynaklı cilt bozulmasında astaksantin koruyucu rolünü araştıran bir çalışmada, 23 bireye plasebo veya astaksantin kapsülü (4 mg) 9 hafta boyunca verilmiş, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında

astaksantin grubunun minimal eritem dozunun arttığı, ışınlanmış bölgelerdeki cilt nemi kaybının azaldığı ve pürüzlü cilt ve doku gibi subjektif cilt özelliklerinde iyileşme olduğu gözlenmiş, astaksantin UV kaynaklı cilt hasarına karşı koruma sağladığı ve sağlıklı cildin korunmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (Ito ve ark., 2018). UV kaynaklı HR-1 tüsüz fareler ile yapılan bir çalışmada, oral gavaj yolu ile 10 gün süre ile 100 mg/kg/gün astaksantin verilen farelerde kırışık oluşumunun, cilt kalınlaşmasının ve oksidatif stresin azaldığı bildirilmiştir (Li X ve ark., 2020). Sonuç olarak, astaksantin cilt sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip bir bileşen olarak görünmektedir. Bu bulgular, astaksantin takviyesinin cilt yaşlanması ve UV kaynaklı cilt hasarı gibi cilt sorunlarına karşı potansiyel bir koruyucu ve iyileştirici ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, daha fazla araştırma yapılması ve farklı gruplardaki insanlar üzerinde daha büyük ölçekli çalışmaların yapılması bu sonuçları desteklemek için gereklidir.

7.4. Göz Sağlığı

Tekrarlanan veya uzun süreli ışığa maruz kalma lens, retina ve diğer göz dokularında zararlı yapısal ve işlevsel değişikliklerle ilişkili oksidatif süreçleri tetikleyebilir. Yapılan çalışmalar astaksantin kan-beyin bariyerini geçebileceğini ve memelilerin retinasında birikebileceğini göstermiştir (Tso ve Lam, 1996; Manabe ve ark., 2018). Bu nedenle, doğal astaksantin alımı, oksidatif süreçleri, inflamasyonu, retinal kan akışını ve göz yorgunluğunu etkileyerek göz sağlığının korunmasına yardımcı olabilir. Ekran önü çalışanlarla yapılan bir çalışmada 44 bireye 6 mg/gün astaksantin, 72 mg antosiyanin ve 10 mg lutein kombinasyonu 6 hafta süre ile verildiğinde pupil tepkisinin arttığı, gözleri odaklamada güçlük hissinin azaldığı, yakındaki nesnelere görmede güçlüğü azaldığı gözlenmiştir (Kizawa ve ark., 2021). Sağlıklı yetişkin erkek gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, astaksantin veya plasebo alan farklı grupların görme keskinliği incelendiğinde, astaksantin kübik görme keskinliğini iyileştirdiği ve göz yorgunluğunun giderilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Astaksantin ayrıca gözdeki kan dolaşımını iyileştirerek ve göz yorgunluğunu gidererek gözü koruduğu ifade edilmiştir (Grunwald ve ark., 2005). İki taraflı katarakt ameliyatı geçirmiş 70-76 yaş aralığındaki 35 bireye 2 hafta süreyle 6 mg/gün astaksantin takviyesi verildiğinde astaksantin, süperoksit radikallerini temizleyerek ve hastalarının gözyaşı sularında toplam hidroperoksit üretimini baskılayarak katarakta bağlı görme bozukluğunun iyileştirilmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (Hashimoto ve ark., 2016). Diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada ise 24 hafta boyunca günlük olarak 16 mg/kg ve 80 mg/kg şeklinde farklı dozlarda oral astaksantin takviyesinin her iki dozda da metabolik katarakt gelişimini ve ilerlemesini geciktirerek ve oksidatif stresi inhibe ederek lensi koruduğu gösterilmiştir (Yang ve ark., 2020). Sonuç olarak

astaksantin katarakt hastalığının ciddiyetini azaltmada faydalı bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Anterior iskemik optik nöropatinin sıçan modeli ile yapılan bir çalışmada 1 hafta boyunca gavaj yoluyla 100 mg/kg/gün astaksantin verilen sıçanlarda, görme fonksiyonunun, retinal ganglion hücre yoğunluğunun ve mTOR/Akt/Nrf2 sinyalizasyonunun arttığı, apoptozun azaldığı bulunmuştur (Lin ve ark., 2020). Tüm bu çalışmalar, astaksantin göz sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Astaksantin, antioksidan özellikleri ile göz dokularını korur, göz yorgunluğunu azaltır, görme keskinliğini artırır, katarakt gelişimini geciktirir ve diğer göz hastalıklarının önlenmesine katkı sağlar.

7.5. Diğer Potansiyel Sağlık Etkileri

Astaksantin bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, kemik sağlığının korunması, diyabet, kanser ve fibrozun önlenmesi için potansiyel etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Liu ve ark., 2018; Wang JH ve ark., 2019; Gao ve ark., 2020). Astaksantin bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yeteneği, bir dizi sağlık sorununun önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğine dair ilginç bulgular sunmaktadır (Liu ve ark., 2018; Gao ve ark., 2020; Liu F ve ark., 2020). Diyetle obezite indüklenmiş farelerde yapılan bir çalışmada 8 hafta süre ile içme sularına %0,005 astaksantin tozu eklendiğinde yüksek yağlı bir diyetle indüklenen *Firmicutes* / *Bacteroidetes* oranındaki artışın belirgin şekilde tersine çevrildiği, enerji kaynağı olarak mukozal münin için rekabet eden *Verrucomicrobia* ve bağırsağı patojenlere karşı koruyan *Akkermansia* bolluğunun arttığı gözlenmiştir (Wang JH ve ark., 2019). Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasını düzenleme özelliği ile astaksantin dolaylı olarak konakçı enerji metabolizmasını iyileştirebildiğini ve obezite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve diyabet üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Liu ve ark., 2018; Gao ve ark., 2020).

Yayınlanan diğer çalışmalarda, astaksantin kemik sağlığının korunması, anti-diyabet ve anti-fibroz etkileri gösterilmiştir (Hwang ve ark., 2018; Liu YJ ve ark., 2020). Bir in vitro çalışmada astaksantin, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve reseptörde aktive T hücrelerinin c1 (NFATc1) nükleer faktörünün ekspresyonunu baskılayarak, kemik iliği kaynaklı makrofajlardan osteoklast oluşumunu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu temelde, astaksantin uygulamasının, artan osteoklast aktivitesini ve negatif kalsiyum dengesini baskılayarak ovariektomi uygulanmış farelerde östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kaybını inhibe ettiği görülmüştür (Hwang ve ark., 2018).

Astaksantin, plazma glukoz ve insulin seviyesini düşürmede etkilidir (Sila ve ark., 2015). Du ve ark. (2020), all-trans astaksantin aktif cep alanını işgal ederek a-glukosidaza bağlanabileceğini ve böylece α -glukosidaz inhibitörü olarak hipoglisemik bir etki ürettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, astaksantin karaciğer ve böbrek gibi organlarda fibrozisin inhibisyonunda

inflamasyonu ve NF- κ B sinyalizasyonunu azaltarak rol oynadığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2017; Diao ve ark., 2019).

Astaksantin güçlü bir antioksidan olarak kabul edildiğinden, kanserde terapötik kullanımının kanser hücrelerinin redoks durumunu iyileştirebileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili Yasui ve arkadaşlarının çalışmasında, kolon kanseri hücresinde 200 ppm astaksantin, NF- κ B, TNF-a ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı, kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği ve kolonik adenokarsinomlarda apoptozu indüklediği gözlenmiş, ayrıca astaksantin insanlarda kolon karsinogenezi ile ilişkili umut verici bir inflamasyon kemopreventeri olduğu ifade edilmiştir (Yasui ve ark., 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise, astaksantin karbendazim (anti-kanser ilacı) ile birlikte uygulanmasının, meme kanseri hücresinde hücre döngüsünü durdurduğu ve karbendazim tedavisinin anti-proliferatif etkisini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca astaksantin ile birlikte tedavinin, karbendazim kaynaklı yüksek hücre içi ROS'u azalttığı ve meme kanseri kemoterapisinde güçlü anti-proliferatif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Atalay ve ark., 2019).

Astaksantin, son yıllarda yapılan araştırmalarda gastrointestinal sistem sağlığını destekleme potansiyeline sahip olan bir doğal bileşik olarak da öne çıkmaktadır (Bennedsen ve ark., 1999; Lee et al., 2020). Astaksantin, ROS oluşumunu ve sitokin üretimini azaltarak mide epitel hücrelerini *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna karşı koruduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (Kim ve ark., 2018; Davinelli ve ark., 2019; Wang ve ark., 2000). Andersen ve arkadaşları tarafından 44 hasta ile yürütülen randomize bir klinik çalışmada, *H. pylori* ile enfekte olmuş ve fonksiyonel dispepsisi olan, 8 hafta süre ile günde iki kez 20 mg astaksantin kapsülleri alan hastalarda *H. pylori* yoğunluğunda herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, T yardımcı hücrelerinde (CD4) önemli bir up regülasyon görülürken, sitotoksik T hücrelerinde (CD8) down regülasyon oluşması nedeniyle mide iltihabında azalma olduğu bildirilmiştir (Andersen ve ark., 2007). Başka bir randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, 42 sağlıklı genç kadına diyetle sekiz hafta boyunca 2 veya 8 mg/kg astaksantin verildiğinde, mitojen kaynaklı lenfoproliferasyonun uyarılması ve doğal öldürücü hücre sitotoksik aktivitesinin ve toplam T sayısının artması nedeniyle oksidatif DNA hasarı biyobelirteçlerinin (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin) ve plazma akut faz proteini (C-reaktif protein) konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir (Park ve ark., 2010). Astaksantin açısından zengin alg ekstraktının (100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı) oral yoldan uygulanmasının, *H. pylori* ile enfekte olmuş farelerde bakteri yükünü ve buna bağlı inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Bennedsen ve ark., 1999; Wang ve ark., 2000). Bu konu ile ilgili yapılan bir hücre çalışmasında ise, *H. pylori* ile enfekte olmuş mide epitel hücrelerinde, astaksantin tedavisinin (1 veya 5 μ M; 3

saat) peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör- γ 'yi (PPAR- γ) aktive ettiği ve bunun katalaz ekspresyonunu indüklediğini, böylece astaksantin, hücre içi ve mitokondriyal ROS üretimini, ROS aracılı NF- κ B aktivasyonunu ve IL-8 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur (Kim ve ark., 2018).

Sonuç olarak, astaksantin, bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yeteneği sayesinde obezite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve diyabet gibi metabolik hastalıkları olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca, kemik sağlığını koruma, kanser riskini azaltma ve fibrozis gibi ciddi sağlık sorunlarını önleme potansiyeli vardır. Astaksantin, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkilendirilen hastalıklara karşı da koruma sağlayabilir. Ancak, daha fazla araştırma ve klinik çalışmalar, astaksantin bu hastalıklar üzerindeki etkisini netleştirmeye ve terapötik kullanımının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

8. Sonuç

Astaksantin yapısı, işlevi ve metabolizması hakkındaki literatür gün geçtikçe artmaktadır. İzomerizasyon ve esterleştirme, astaksantin biyoyararlanımını ve biyolojik aktivitesini etkiler. Çeşitli astaksantin izomerlerinin sağlığa etkilerindeki farkların, klinik çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, gıda matrisleri ve konakla ilgili faktörlerin, özellikle bağırsak mikrobiyotasının, memelilerde astaksantin emilimini ve metabolizmasını açıkça etkilediği bildirilmiştir; bu nedenle, astaksantin gıda matrislerindeki biyoyararlanımının ve buna göre diyet önerilerinin belirlenmesi için farklı sağlık özelliklerine sahip popülasyonlar için değerlendirilmesi gerekmektedir. Astaksantin ve türevleri, oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümünü etkiler. Biyolojik işlevi öncelikle antioksidan aktivitesine dayanmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan son araştırmalara göre, memelilerde astaksantin tarafından düzenlenen sağlıkla ilgili süreçlerin aralığı önemli ölçüde genişlemektedir. Nrf2, NF- κ B, MAPK ve PI3K/Akt yollarının yanı sıra çeşitli transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere yaygın hücrel etki mekanizmaları da astaksantin sağlığı yararlarının temelini oluşturabilir. Bağırsak mikrobiyotasının diyetle alınan astaksantin tarafından değiştirildiği bulunmuştur. Mikrobiyotanın genel sağlığın iyileştirilmesindeki sinerjit etkisi göz önüne alındığında, astaksantin mikrobiyota üzerinden de sağlık etkileri olduğu düşünülmektedir. Astaksantin, bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yeteneği sayesinde metabolik hastalıklar, kemik sağlığı, kanser riski ve fibrozis gibi sağlık sorunlarını olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca, mide sağlığını koruma potansiyeli, özellikle *H. pylori* enfeksiyonuna karşı olumlu etkiler göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında astaksantin, sağlığın iyileştirilmesi ve hastalıkların, özellikle cilt yaşlanması, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi kronik hastalıkların önlenmesi veya hafifletilmesi için güçlü bir adaydır. Hızla artan yaşlı nüfus ve yaşlılıkla ilişkili hastalık prevalansı göz önüne

alındığında, yaşlıların yaşam kalitesini artırmak ve ilişkili mali yükü etkili bir şekilde azaltmak için astaksantin gibi yeni diyet antioksidanlarının güçlü bir yaşlanma karşıtı strateji olarak geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, astaksantin uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için ileri düzey multidisipliner araştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, intakt astaksantin moleküllerinin mi yoksa metabolitlerinin mi bu yararlı etkilerden sorumlu olduğu belirsizliğini korumaktadır. İn vitro veya hayvanlarda yürütülen pilot çalışmalara ek olarak, astaksantin sağlığı etkilerini, doz ve güvenliğini değerlendirmek için kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmalara ve diyet alımı için optimize edilmiş kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, astaksantin biyolojik etkilerini ve sağlığı üzerindeki potansiyel faydalarını içeren, astaksantin insan sağlığı üzerindeki etkilerini, oksidatif stres, inflamasyon, bağırsak mikrobiyotası, nörolojik hastalıklar, potansiyel terapötik kullanımları ve yaşlanma karşıtı stratejilerdeki rolü gibi çeşitli yönlerden ele alan kapsamlı bir derlemedir. Bu çalışmada, astaksantin alanındaki güncel literatür derlenerek, bu bileşiğin gelecekteki klinik araştırmalarda ve sağlığı uygulamalarında nasıl değerlendirilebileceği konusunda önemli bir temel oluşturması hedeflenmiştir. Özellikle yaşlanan nüfusun arttığı bir dönemde, astaksantin gibi doğal antioksidan bir bileşiğin, hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyeli ile ilgili önemli bir vurgu yapmaktadır. Bu nedenle, bu makale, araştırmacılar, sağlığı profesyonelleri ve ilgili alanlarda çalışanlar için büyük bir öneme sahiptir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	F.I.	K.E.İ.
K	60	40
T	60	40
Y	60	40
VTI	60	40
VAY	60	40
KT	60	40
YZ	60	40
KI	50	50
GR	50	50

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. 2014. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review. Mar Drugs, 12(1):

- 128-152. <https://doi.org/10.3390/md12010128>.
- Anarjan N, Tan CP. 2013. Chemical stability of astaxanthin nanodispersions in orange juice and skimmed milk as model food systems. *Food Chem*, 139(1-4): 527-531. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.012>.
- Andersen LP, Holck S, Kupcinskis L, Kiudelis G, Jonaitis L, Janciauskas D, Permin H, Wadström T. 2007. Gastric inflammatory markers and interleukins in patients with functional dyspepsia treated with astaxanthin. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 50(2): 244-248. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00257.x>
- Aneesh PA, Ajeeshkumar KK, Lekshmi RKG, Anandan R, Ravishankar CN, Mathew S. 2022. Bioactivities of astaxanthin from natural sources, augmenting its biomedical potential: A review. *Trends Food Sci Technol*, 125: 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.05.004>.
- Alzheimer's Association. 2018. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dementia*, 14(3): 367-425. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>.
- Atalay PB, Kuku G, Tuna BG. 2019. Effects of carbendazim and astaxanthin co-treatment on the proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *In Vitro Cell Devel Biol Anim*, 55(2): 113-119. <https://doi.org/10.1007/s11626-018-0312-0>.
- Bennedsen M, Wang X, Willen R, Wadstrom T, Andersen LP. 1999. Treatment of H-pylori infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulates cytokine release by splenocytes. *Immunol Lett*, 70(3): 185-189. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(99\)00145-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(99)00145-5).
- Bjorklund G, Gasmı A, Lenchyk L, Shanaida M, Zafar S, Mujawdiya PK, Lysiuk R, Antonyak H, Noor S, Akram M, Smetanina K, Piscopo S, Uppyr T, Peana M. 2022. The role of astaxanthin as a nutraceutical in health and age-related conditions. *Molecules*, 27(21): 7167. <https://doi.org/10.3390/molecules27217167>.
- Bohn T, Desmarchelier C, Dragsted LO, Nielsen CS, Stahl W, Ruhl R, Keijer J, Borel P. 2017. Host-related factors explaining interindividual variability of carotenoid bioavailability and tissue concentrations in humans. *Molec Nutr Food Res*, 61(6): 1600685. <https://doi.org/ARTN160068510.1002/mnfr.201600685>.
- Brasil FB, Gobbo RCB, de Almeida FJS, Luckachaki MD, Dall'Oglio EL, de Oliveira MR. 2021. The signaling pathway PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 plays a role in the mitochondrial protection promoted by astaxanthin in the SH-SY5Y cells exposed to hydrogen peroxide. *Neurochem Int*, 146. <https://doi.org/ARTN105024>.
- Brendler T, Williamson EM. 2019. Astaxanthin: How much is too much? A safety review. *Phytotherapy Res*, 33(12): 3090-3111. <https://doi.org/10.1002/ptr.6514>.
- Cao YR, Yang L, Qiao X, Xue CH, Xu J. 2021. Dietary astaxanthin: an excellent carotenoid with multiple health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021: 1-27. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1983766>.
- Capelli B, Talbott S, Ding, L. 2019. Astaxanthin sources: Suitability for human health and nutrition. *Funct Foods Health Disease*, 9(6): 430-445. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v9i6.584>.
- Chalyk NE, Klochkov VA, Bandaletova TY, Kyle NH, Petyaev IM. 2017. Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers. *Nutrit Res*, 48: 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.10.006>.
- Chan KC, Chen SC, Chen PC. 2019. Astaxanthin attenuated thrombotic risk factors in type 2 diabetic patients. *Journal of Funct Foods*, 53: 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.012>.
- Chang Y, Lu CW, Chen YJ, Lin TY, Huang SK, Wang SJ. 2018. Astaxanthin protects against kainic acid-induced seizures and pathological consequences. *Neurochem Int*, 116: 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.02.008>.
- Choi HD, Youn YK, Shin WG. 2011. Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects. *Plant Foods Human Nutr*, 66(4): 363-369. <https://doi.org/10.1007/s11130-011-0258-9>.
- Cui GY, Li L, Xu WX, Wang MY, Jiao DY, Yao BB, Xu KT, Chen YL, Yang SH, Long M, Li P, Guo Y. 2020. Astaxanthin protects ochratoxin a-induced oxidative stress and apoptosis in the heart via the Nrf2 pathway. *Oxidative Med Cell Longevity*. 2020: 7639109. <https://doi.org/10.1155/2020/7639109>.
- Davinelli S, Melvang HM, Andersen LP, Scapagnini G, Nielsen ME. 2019. Astaxanthin from shrimp cephalothorax stimulates the immune response by enhancing IFN-gamma, IL-10, and IL-2 secretion in splenocytes of helicobacter pylori-infected mice. *Mar Drugs*, 17(7): 382. <https://doi.org/10.3390/md17070382>.
- Diao WL, Chen WA, Cao WM, Yuan H, Ji H, Wang TW, Zhu XX, Zhou H, Guo HQ, Zhao XZ. 2019. Astaxanthin protects against renal fibrosis through inhibiting myofibroblast activation and promoting CD8(+) T cell recruitment. *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*, 1863(9): 1360-1370. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.05.020>.
- Donoso A, Gonzalez-Duran J, Munoz AA, Gonzalez PA, Agurto-Munoz C. 2021. Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials. *Pharmacol Res*, 166: 105479. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105479>.
- Du X, Wang X, Yan X, Yang Y, Li Z, Jiang Z, Ni H. 2020. Hypoglycaemic effect of all-trans astaxanthin through inhibiting α -glucosidase. *J Funct Foods*, 74: 104168.
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). 2014. Scientific opinion on the safety and efficacy of synthetic astaxanthin as feed additive for salmon and trout, other fish, ornamental fish, crustaceans and ornamental birds. *EFSA J*, 12(6): 3724. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3724>.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK. 2020. Safety of astaxanthin for its use as a novel food in food supplements. *EFSA J*, 18(2): e05993.
- Ekpe L, Inaku K, Ekpe V. 2018. Antioxidant effects of astaxanthin in various diseases—a review. *J Molec Pathophysiol*, 7(1): 1-6.
- El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, Esmat A, Azab SS. 2018. Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (Chemobrain) in experimental rat model: Impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries. *Molec Neurobiol*, 55(7): 5727-5740. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0797-7>.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. 1992. The role of lipid-peroxidation and antioxidants in oxidative modification of Ldl. *Free Radical Biol Medic*, 13(4): 341-390. [https://doi.org/Doi10.1016/0891-5849\(92\)90181-F](https://doi.org/Doi10.1016/0891-5849(92)90181-F).
- Fakhri S, Abbaszadeh F, Dargahi L, Jorjani M. 2018. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacol Res*, 136: 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.012>.
- Fang N, Wang C, Liu X, Zhao X, Liu Y, Liu, X, Du Y, Zhang Z, Zhang H. 2019. De novo synthesis of astaxanthin: From organisms to genes. *Trends Food Sci Technol*, 92: 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.016>.

- Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. 2015. Marine carotenoids against oxidative stress: Effects on human health. *Mar Drugs*, 13(10): 6226-6246. <https://doi.org/10.3390/md13106226>.
- Gao Y, Yang L, Chin YX, Liu F, Li RW, Yuan SH, Xue CH, Xu J, Tang QJ. 2020. Astaxanthin n-Octanoic acid diester ameliorates insulin resistance and modulates gut microbiota in high-fat and high-sucrose diet-fed mice. *Int J Molec Sci*, 21(6): 2149. <https://doi.org/ARTN 214910.3390/ijms21062149>.
- Gowda KMD, Kumari NS, Ullal H. 2020. Role of astaxanthin in the modulation of brain-derived neurotrophic factor and spatial learning behavior in perinatally undernourished Wistar rats. *Nutrit Neurosc*, 23(6): 422-431. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1515301>.
- Grimmig B, Daly L, Subbarayan M, Hudson C, Williamson R, Nash K, Bickford PC. 2018. Astaxanthin is neuroprotective in an aged mouse model of Parkinson's disease. *Oncotarget*, 9(12): 10388-10401. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23737>.
- Grunwald JE, Metelitsina TI, DuPont JC, Ying GS, Maguire MG. 2005. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Visual Scie*, 46(3): 1033-1038. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1050>.
- Hashimoto H, Arai K, Hayashi S, Okamoto H, Takahashi J, Chikuda M. 2016. The effect of astaxanthin on vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and peroxidation reactions in the aqueous humor. *J Clin Biochem Nutrit*, 59(1): 10-15. <https://doi.org/10.3164/jcbn.15-137>.
- Higuera-Ciapara I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea FM. 2006. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutrit*, 46(2): 185-196. <https://doi.org/10.1080/10408690590957188>.
- Hossain AM, Brennan MA, Mason SL, Guo X, Zeng XA, Brennan CS. 2017. The effect of astaxanthin-rich microalgae "Haematococcus pluvialis" and wholemeal flours incorporation in improving the physical and functional properties of cookies. *Foods*, 6(8): 57. <https://doi.org/10.3390/foods6080057>.
- Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. 2006. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *J Natural Prod*, 69(3): 443-449. <https://doi.org/10.1021/np050354+>.
- Hwang YH, Kim KJ, Kim SJ, Mun SK, Hong SG, Son YJ, Yee ST. 2018. Suppression effect of astaxanthin on osteoclast formation in vitro and bone loss in vivo. *Int J Molec Sci*, 19(3): 912. <https://doi.org/10.3390/ijms19030912>.
- Ishiwata S, Kato T, Kasai T, Sato A, Yatsu S, Matsumoto H, Shitara J, Murata A, Shimizu M, Suda S, Matsue Y, Naito R, Hiki M, Daida H. 2021. Changes in self-reported physical activity and health-related quality of life following 3-month astaxanthin supplementation in patients with heart failure: results from a pilot study. *Annals Palliative Medic*, 10(2): 1396-1403. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1378>.
- Issa AR, Sun J, Petitgas C, Mesquita A, Dulac A, Robin M, Mollereau B, Jenny A, Cherif-Zahar B, Birman S. 2018. The lysosomal membrane protein LAMP2A promotes autophagic flux and prevents SNCA-induced Parkinson disease-like symptoms in the *Drosophila* brain. *Autophagy*, 14(11): 1898-1910. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1491489>.
- Ito N, Saito H, Seki S, Ueda F, Asada T. 2019. Effects of composite supplement containing astaxanthin and sesamin on cognitive functions in people with mild cognitive impairment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimer's Disease*, 68(2): 839-839. <https://doi.org/10.3233/Jad-189016>.
- Ito N, Seki S, Ueda F. 2018. The protective role of astaxanthin for uv-induced skin deterioration in healthy people-A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 10(7): 817. <https://doi.org/10.3390/nu10070817>.
- Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, Kurata H, Matsumoto A, Miki W, Kamiyama M, Itakura H, Yamamoto S, Kondo K. 2000. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb*, 7(4): 216-222. <https://doi.org/10.5551/jat1994.7.216>.
- Jiang TF, Sun Q, Chen SD. 2016. Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Progress Neurobiol*, 147: 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.07.005>.
- Kammeyer A, Luiten RM. 2015. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res. Rev*, 21: 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.001>.
- Kim SH, Lim JW, Kim H. 2018. Astaxanthin inhibits mitochondrial dysfunction and interleukin-8 expression in helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. *Nutrients*, 10(9): 1320. <https://doi.org/10.3390/nu10091320>.
- Kizawa Y, Sekikawa T, Kageyama M, Tomobe H, Kobashi R, Yamada T. 2021. Effects of anthocyanin, astaxanthin, and lutein on eye functions: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutrit*, 69(1): 77-90. <https://doi.org/10.3164/jcbn.20-149>.
- Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. 2022. Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases. *Biomed Pharmacother*, 145: 112179. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112179>.
- Landon R, Gueguen V, Petite H, Letourneur D, Pavon-Djavid G, Anagnostou F. 2020. Impact of astaxanthin on diabetes pathogenesis and chronic complications. *Mar Drugs*, 18(7): 357. <https://doi.org/10.3390/md18070357>.
- Lee J, Kim MH, Kim H. 2022. Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of astaxanthin on gastrointestinal diseases. *Int J Mol Sci*, 23(24): 15471. <https://doi.org/10.3390/ijms232415471>.
- Lee H, Lim JW, Kim H. 2020. Effect of astaxanthin on activation of autophagy and inhibition of apoptosis in helicobacter pylori-infected gastric epithelial cell line AGS. *Nutrients*, 12(6): 1750. <https://doi.org/10.3390/nu12061750>.
- Li J, Guo C, Wu J. 2020. Astaxanthin in liver health and disease: A potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther*, 14: 2275-2285. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S230749>.
- Li X, Matsumoto T, Takuwa M, Ali MSES, Hirabashi T, Kondo H, Fujino H. 2020. Protective effects of astaxanthin supplementation against ultraviolet-induced photoaging in hairless mice. *Biomedicines*, 8(2): 18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020018>.
- Lin WN, Kapupara K, Wen YT, Chen YH, Pan IH, Tsai RK. 2020. Haematococcus pluvialis-Derived Astaxanthin Is a Potential Neuroprotective Agent against Optic Nerve Ischemia. *Marine Drugs*, 18(2): 85. <https://doi.org/ARTN 8510.3390/md18020085>.
- Liu HL, Liu MH, Fu XQ, Zhang ZQ, Zhu LY, Zheng X, Liu JS. 2018. Astaxanthin prevents alcoholic fatty liver disease by modulating mouse gut microbiota. *Nutrients*, 10(9): 1298. <https://doi.org/ARTN 129810.3390/nu10091298>.
- Liu YJ, Yang L, Guo YL, Zhang T, Qiao X, Wang JF, Xu J, Xue CH. 2020. Hydrophilic astaxanthin: pegylated astaxanthin fights diabetes by enhancing the solubility and oral absorbability. *J Agri Food Chem*, 68(11): 3649-3655. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00784>.
- Liu F, Smith AD, Solano-Aguilar G, Wang TTY, Pham Q, Beshah E, Tang QJ, Urban JF, Xue CH, Li RW. 2020. Mechanistic insights into the attenuation of intestinal inflammation and modulation

- of the gut microbiome by krill oil using in vitro and in vivo models. *Microbiome*, 8(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00843-8>.
- Manabe Y, Komatsu T, Seki S, Sugawara T. 2018. Dietary astaxanthin can accumulate in the brain of rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 82(8): 1433-1436. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1459467>.
- Martinez-Alvarez O, Calvo MM, Gomez-Estaca J. 2020. Recent Advances in Astaxanthin Micro/Nanoencapsulation to Improve Its Stability and Functionality as a Food Ingredient. *Mar Drugs*, 18(8): 406. <https://doi.org/10.3390/md18080406>.
- Monroy-Ruiz J, Sevilla MA, Carron R, Montero MJ. 2011. Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res*, 63(1): 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.09.003>.
- Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. 2010. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutrit Metabol*, 7: 18. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-18>.
- Petri D, Lundebye AK. 2007. Tissue distribution of astaxanthin in rats following exposure to graded levels in the feed. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 145(2):202-209
- Radice RP, Limongi AR, Viviano E, Padula MC, Martelli G, Bermano G. 2021. Effects of astaxanthin in animal models of obesity-associated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Free Radic Biol Med*, 171: 156-168. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.008>.
- Rahman SO, Panda BP, Parvez S, Kaundal M, Hussain S, Akhtar M, Najmi AK. 2019. Neuroprotective role of astaxanthin in hippocampal insulin resistance induced by Abeta peptides in animal model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmac*, 110: 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.043>.
- Seabra LMJ, Pedrosa LFC. 2010. Astaxanthin: structural and functional aspects. *Revista De Nutricao-Brazilian J Nutrit*, 23(6): 1041-1050. <https://doi.org/Doi 10.1590/S1415-52732010000600010>.
- Sekikawa T, Kizawa Y, Li YM, Takara T. 2020. Cognitive function improvement with astaxanthin and tocotrienol intake: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr*, 67(3): 307-316. <https://doi.org/10.3164/jcfn.19-116>.
- Sila A, Ghlissi Z, Kamoun Z, Makni M, Nasri M, Bougatef A, Sahnoun Z. 2015. Astaxanthin from shrimp by-products ameliorates nephropathy in diabetic rats. *European J Nutrit*, 54(2): 301-307. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0711-2>.
- Singh KN, Patil S, Barkate H. 2020. Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications. *J Cosmet Dermatol*, 19(1): 22-27. <https://doi.org/10.1111/jocd.13019>.
- Stachowiak B, Szulc P. 2021. Astaxanthin for the food industry. *Molecules*, 26(9): 2666. <https://doi.org/10.3390/molecules26092666>.
- Talukdar J, Bhadra B, Dattaroy T, Nagle V, Dasgupta S. 2020. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Biomed Pharmac*, 132: 110886. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110886>.
- Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. 2012. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. *Acta Biochimica Polonica*, 59(1): 43-47. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2168.
- Tso MOM, Lam TT. 1996. Method of retarding and ameliorating central nervous system and eye damage. *United States Patent* No. 5527533. <http://www.freepatentsonline.com/5527533.html>.
- Wang JH, Liu SW, Wang H, Xiao S, Li C, Li Y, Liu BN. 2019. Xanthophyllomyces dendrorhous-Derived astaxanthin regulates lipid metabolism and gut microbiota in obese mice induced by a high-fat diet. *Marine Drugs*, 17(6): 337. <https://doi.org/10.3390/md17060337>.
- Wang HQ, Sun XB, Xu YX, Zhao H, Zhu QY, Zhu CQ. 2010. Astaxanthin upregulates heme oxygenase-1 expression through ERK1/2 pathway and its protective effect against beta-amyloid-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Brain Res*, 1360: 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.100>.
- Wang X, Willen R, Wadstrom T. 2000. Astaxanthin-rich algal meal and vitamin C inhibit Helicobacter pylori infection in BALB/c mice. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 44(9), 2452-2457. <https://doi.org/Doi 10.1128/Aac.44.9.2452-2457.2000>.
- Wang YL, Zhu XL, Sun MH, Dang YK. 2019. Effects of astaxanthin on axonal regeneration via cAMP/PKA signaling pathway in mice with focal cerebral infarction. *European Rev Medic Pharmacol Sci*, 23: 135-143. https://doi.org/10.26355/eurev.201908_18640.
- Yamashita E. 2006. The effects of a dietary supplement containing astaxanthin on skin condition. *Carotenoid Sci*, 10: 91-95.
- Yang L, Qiao X, Gu JY, Li XM, Cao YR, Xu J, Xue CH. 2021a. Influence of molecular structure of astaxanthin esters on their stability and bioavailability. *Food Chem*, 343: 128497.
- Yang L, Qiao X, Liu J, Wu LL, Cao YR, Xu J, Xue CH. 2021b. Preparation, characterization and antioxidant activity of astaxanthin esters with different molecular structures. *J Sci Food Agri*, 101(6): 2576-2583. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10887>.
- Yang M, Chen Y, Zhao T, Wang ZJ. 2020. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus. *Experim Molec Pathol*, 113: 104372. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104372>.
- Yaqoob Z, Arshad MS, Imran M, Munir H, Qaisrani TB, Khalid W, Asghar Z, Suleria HAR. 2022. Mechanistic role of astaxanthin derived from shrimp against certain metabolic disorders. *Food Sci Nutr*, 10(1): 12-20. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2623>.
- Yasui Y, Hosokawa M, Mikami N, Miyashita K, Tanaka T. 2011. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chemico-Biol Interact*, 193(1): 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.05.006>.
- Ye QY, Zhang XD, Huang BX, Zhu YG, Chen XC. 2013. Astaxanthin Suppresses MPP+-Induced Oxidative Damage in PC12 Cells through a Sp1/NR1 Signaling Pathway. *Marine Drugs*, 11(4): 1019-1034. <https://doi.org/10.3390/md11041019>.
- Yoon HS, Cho HH, Cho S, Lee SR, Shin MH, Chung JH. 2014. Supplementing with dietary astaxanthin combined with collagen hydrolysate improves facial elasticity and decreases matrix metalloproteinase-1 and-12 expression: a comparative study with placebo. *J Medic Food*, 17(7): 810-816. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.3060>.
- Yu WJ, Liu JG. 2020. Astaxanthin isomers: Selective distribution and isomerization in aquatic animals. *Aquaculture*, 520: 734915.
- Zhang J, Wang QZ, Zhao SH, Ji X, Qiu J, Wang J, Zhou Y, Cai Q, Zhang J, Gao HQ. 2017. Astaxanthin attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: Partially by activating SIRT1. *Biochim Et Biophysica Acta- General Subj*, 1861(7): 1715-1728.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.03.007>.
- Zhang X, Hou Y, Li J, Wang J. 2021. The Role of Astaxanthin on Chronic Diseases. *Crystals*, 11(5): 505. <https://doi.org/10.3390/cryst11050505>.
- Zhang XS, Lu Y, Li W, Tao T, Peng L, Wang WH, Gao S, Liu C, Zhuang Z, Xia DY, Hang CH, Li W. 2021. Astaxanthin ameliorates oxidative stress and neuronal apoptosis via SIRT1/NRF2/Prx2/ASK1/p38 after traumatic brain injury in mice. *British J Pharmacol*, 178(5): 1114-1132. <https://doi.org/10.1111/bph.15346>.
- Zhang XS, Lu Y, Wu Q, Dai HB, Li W, Lv SY, Zhou XM, Zhang X, Hang CH, Wang J. 2019. Astaxanthin mitigates subarachnoid hemorrhage injury primarily by increasing sirtuin 1 and inhibiting the Toll-like receptor 4 signaling pathway. *Faseb J*, 33(1): 722-737. <https://doi.org/10.1096/fj.201800642RR>.