

Prediksi *In Silico* Bahan Aktif Sargassum Horneri untuk Menghambat Defisiensi Tear Film Lipid Layer pada Sindroma Mata Kering

In Silico Prediction Of Sargassum Horneri Active Ingredients for Inhibiting Tear Film Lipid Layer Deficiency in Dry Eye Syndrome

Muhammad Dafi' Anil Islami¹, Irma A. Pasaribu², Djatiwidodo Edi³, Nita Pranitasari⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

Email: Irmaapasaribuu@gmail.com

ABSTRAK

Sindroma mata kering adalah kondisi multifaktorial yang disebabkan oleh penurunan produksi atau peningkatan penguapan air mata, dengan gejala seperti rasa terbakar dan penglihatan kabur. Pengobatan umum meliputi air mata buatan dan kortikosteroid topikal. *Sargassum horneri*, ganggang coklat mengandung fucoidan, memiliki sifat bioaktif yang dapat membantu mengatasi sindroma mata kering. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh fucoidan dari *Sargassum horneri* terhadap sindroma mata kering akibat defisiensi lapisan lipid film air mata. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan beberapa tahapan untuk penyelesaiannya termasuk persiapan bahan senyawa aktif, prediksi potensi senyawa aktif yang akan digunakan dan molecular docking. Sifat fisikokimia fucoidan menunjukkan nilai absorpsi dan permeabilitas yang baik, dengan estimasi nilai $CaCO_2$ sebesar -5,65 dan permeabilitas kulit -2,67. Fucoidan juga diprediksi dapat dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan memiliki nilai *clearance supraene* sebesar 3,6. Toksisitas fucoidan dalam uji AMES, serta uji iritasi dan korosi mata, menunjukkan hasil negatif, mengindikasikan keamanan penggunaan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fucoidan dari *Sargassum horneri* memiliki potensi yang signifikan sebagai terapi alternatif untuk sindroma mata kering. Analisis molecular docking menunjukkan bahwa fucoidan berikatan kuat dengan reseptor interleukin-6 (IL-6), yang dibuktikan dengan nilai energi ikatan (*binding affinity*) sebesar -7.2 kkal/mol. Interaksi yang stabil ini mengindikasikan kemampuan fucoidan untuk menghambat aktivitas IL-6, sebuah sitokin pro-inflamasi kunci dalam patogenesis sindroma mata kering. Potensi terapeutik ini didukung oleh sifat farmakokinetik yang baik, toksisitas yang rendah, dan profil keamanan yang ditunjukkan dari hasil prediksi ADMET.

Kata kunci : In Silico, Sindroma mata kering, Defisiensi tear film, Protein interleukin-6

ABSTRACT

Dry eye syndrome is a multifactorial condition caused by decreased production or increased evaporation of tears, with symptoms such as burning sensation and blurred vision. Common treatments include artificial tears and topical corticosteroids. Sargassum horneri, a brown algae containing fucoidan, has bioactive properties that may help address dry eye syndrome. This study aims to investigate the effects of fucoidan from Sargassum horneri on dry eye syndrome due to deficiency in the lipid layer of the tear film. This research employs an in silico method, including several stages such as preparation of active compound materials, prediction of the potential active compounds to be used, and molecular docking. The physicochemical properties of fucoidan indicate good absorption and permeability, with an estimated $CaCO_2$ value of -5.65 and skin permeability of -2.67. Fucoidan is also predicted to be metabolized by the CYP3A4 enzyme and has a supraene clearance value of 3.6. The toxicity of fucoidan in the AMES test, as well as in irritation and eye corrosion tests, showed negative results, indicating safety for use. The results of this study demonstrate that fucoidan from Sargassum horneri has significant potential as an alternative therapy for dry eye syndrome due to its strong interaction with interleukin-6 protein and favorable pharmacokinetic properties.

Keywords: In Silico, Dry Eye Syndrome, Tear Film Deficiency, Interleukin-6 Protein

PENDAHULUAN

Sindroma mata kering adalah penyakit multifaktorial yang umum, yang melibatkan lapisan air mata di permukaan mata dan disebabkan oleh penurunan produksi air mata atau peningkatan penguapan air mata. Banyak faktor intrinsik dan ekstrinsik yang dapat menyebabkan kondisi ini, termasuk usia, jenis kelamin, kadar hormon tertentu, gangguan autoimun, kondisi lingkungan, pemakaian lensa kontak, dan paparan obat-obatan tertentu (Barabino et al., 2021). Sindroma mata kering dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama: kekurangan lapisan air mata dan mata kering evaporatif (Feder et al., 2022). Kekurangan lapisan air mata disebabkan oleh produksi air mata yang tidak memadai, yang sering kali disebabkan oleh Sjogren syndrom, disfungsi kelenjar air mata, atau penggunaan obat sistemik seperti dekongestan, antihistamin, diuretik, atau beta-blocker (Golden et al., 2024). Sebaliknya, mata kering evaporatif ditandai dengan penguapan berlebihan lapisan air mata, terutama akibat gangguan kelenjar meibom (Golden et al., 2024).

Gejala sindroma mata kering

meliputi rasa terbakar, menyengat, gatal, penglihatan kabur atau berfluktuasi, dan sensasi seperti ada benda asing di mata (Alpa S et al., 2023). Berbagai terapi digunakan untuk mengobati kondisi ini, termasuk penggunaan air mata buatan dan kortikosteroid topikal untuk meningkatkan stabilitas film air mata dan mengurangi inflamasi (Mondal et al., 2023). Selain itu, tetrasiklin dapat menghambat eikosanoid pro-inflamasi dan menurunkan aktivitas matriks metaloproteinase (Mondal et al., 2023).

Rumput laut cokelat dari genus *Sargassum*, yang terdiri dari sekitar 400 spesies, dikenal menghasilkan berbagai metabolit bioaktif antara lain fukoidan (immunomodulator), alginat (penyembuh luka), dan fukoxantin (antioksidan dan antikanker) yang memiliki sifat medis (Yende et al., 2014). *Sargassum horneri*, yang kaya akan phlorotannin, fucoxanthin, dan polisakarida, telah menunjukkan potensi bioaktivitas termasuk antikanker, antimikroba, dan anti-inflamasi (Park et al., 2023). Fucoidan, polisakarida tersulfasi yang ditemukan dalam dinding sel rumput laut coklat dengan kadar bervariasi antara 0,5-20% berat

kering tergantung spesies, kondisi pertumbuhan, dan metode ekstraksi, memiliki sifat bioaktif seperti antioksidan, antikanker, dan anti-inflamasi (Sanjeewa et al., 2019; Khan et al, 2025; Afrah, 2017).

Berdasarkan potensi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh fucoidan dari *Sargassum horneri* terhadap sindroma mata kering yang disebabkan oleh defisiensi lapisan *lipid tear film* menggunakan metode *in silico*. Metode ini diharapkan dapat memberikan wawasan awal tentang Potensi fucoidan sebagai alternatif terapi sindroma mata kering di masa depan.

METODE PENELITIAN

Persiapan Protein

Protein target human interleukin – 6 (IL6) diunduh dari pangkalan data Protein Data Bank dengan kode akses 1ALU. Protein GPCR dimodelkan menggunakan SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org/>). Model protein dievaluasi menggunakan Plot Ramachandran yang dibuat oleh SwissModel. Persiapan Ligand Struktur 3D senyawa target diunduh dari basis data NCBI PubChem. Senyawa aktif dari *Sargassum horneri* berupa fucoidan

dengan sinonim allantoin diunduh struktur 3D nya pada pangkalan data PubChem NCBI (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan kode akses CID 204, sedangkan L-tartaric acid dengan CID 444305 digunakan sebagai kontrol positif.

Simulasi Docking Molekuler

Struktur protein diprediksi oleh situs aktifnya menggunakan program Molegro Virtual Docker 5.0 dengan parameter permukaan molekul van der Waals maksimum sebesar 5 (Bitencourt Ferreira dan De Azevedo 2019). Protein dan ligan berinteraksi melalui docking molekuler pada kisi protein Center X 14.09; Y=-30.58; Z=0.16; radius 8. (Bitencourt-Ferreira dan De Azevedo 2019). Parameter docking dengan *Molegro Virtual Docker* adalah sebagai berikut: *Score Function Moldock Score [Grid]; grid resolution 0.30; algorithm MolDock SE; Number of Runs 10, Max iteration 1500; max population size 50; pose generation energy threshold 100, tries 10 – 30; simplex evolution max steps 300; neighbor distance factor 1.00; multiple pose number of pose 5; energy threshold 0.00; cluster similar poses RMSD threshold 1.*

Analisis Data

Data docking divisualisasikan menggunakan PyMol 2.3 dan Discovery Studio versi 21.1.1.

Uji bioaktivitas, farmakokinetik, dan toksisitas

Bioaktivitas senyawa target diuji menggunakan alat daring Way2Drug PASS

(<http://www.way2drug.com/passonline/>)

. Pengujian farmakokinetik, yang meliputi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, serta pengujian toksisitas, dilakukan menggunakan alat prediksi daring PKCSM

(<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>).

Toksistas senyawa diprediksi menggunakan ProTox3

(<https://tox.charite.de/protox3>). Aturan

Lipinski diprediksi menggunakan program SwissADME

(<http://www.swissadme.ch/index.php>).

Validasi Metode Docking

Penelitian ini melakukan uji docking molekuler untuk memprediksi interaksi antara senyawa aktif fucoidan dan protein target human interleukin – 6 (IL-6) menggunakan Molegro Aplikasi Docker 5.0 virtual. Kriteria utama untuk mengevaluasi keberhasilan redocking

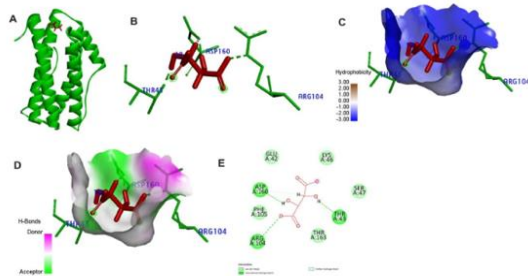
adalah deviasi akar kuadrat rata-rata (RMSD), yang mengukur deviasi antara posisi ligan yang di-redock dan posisi ligan asli, yang biasanya dinyatakan dalam Ångstrom (Å). Idealnya, nilai RMSD adalah 0,0 Å. Namun, sebagian besar peneliti dalam program docking menganggap nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 2,0 Å dapat diterima. Hasil redocking antara ligan dan reseptor dalam penelitian ini menunjukkan nilai RMSD sebesar 1 Å, yang menunjukkan bahwa hasil tersebut memenuhi kriteria dan model docking yang digunakan dapat diterima.

HASIL DAN PEMBAHASAN

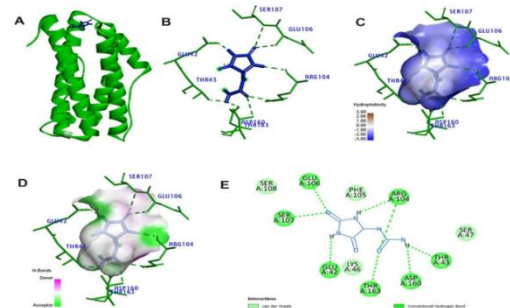
Analisis prediksi interaksi antara senyawa aktif dengan protein target Interleukin-6 (IL6).

Tabel 1. Interaksi ligan dengan protein target

Senyawa	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Fucoidan	-230,2	A:ARG104:NE - :10:O3	3,1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLU106:N - :10:O2	2,7	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER107:N - :10:O2	3,2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:THR163:OG1 - :10:O3	3,1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H2 - A:ARG104:O	2,4	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H4 - A:GLU42:OE2	2,1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H6 - A:THR43:OG1	2,2	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H6 - A:ASP160:OD1	2,4	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
L – Tartaric Acid	-145,4	A:ARG104:NE - :10:O2	2,8	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H2 - A:ASP160:OD1	1,7	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H4 - A:THR43:OG1	1,7	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H3 - A:ASP160:OD1	3,0	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond



Gambar 1. Interaksi antara senyawa Fucoidan dengan protein interleukin – 6, A-B (Struktur 3D), C (Profil interaksi hidrofobik), D (Profil ikatan hydrogen), E (Struktur 2D).



Gambar 2. Interaksi antara senyawa Tartaric Acid dengan protein interleukin – 6, A-B (Struktur 3D), C (Profil interaksi hidrofobik), D (Profil ikatan hydrogen), E (Struktur 2D).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa energi ikatan Fucoidan, seperti yang ditampilkan dalam tabel, adalah sebesar -230,2 kJ/mol. Energi ini lebih

negatif dibandingkan dengan energi ikatan L-Tartaric Acid yang sebesar -145,1 kJ/mol. menunjukkan afinitas yang lebih tinggi terhadap protein interleukin-6. Fucoidan berinteraksi dengan reseptor target pada residu asam amino ARG104, GLU106, SER107, THR163, GLU42, THR43, dan ASP160. Sementara itu, L-Tartaric Acid sebagai kontrol berinteraksi dengan residu asam amino ARG104, ASP160, THR43, dan ASP160. Dengan demikian, Fucoidan menunjukkan kemampuan untuk mengikat semua situs yang diikat oleh IL-6, sehingga

dapat berkontribusi dalam pencegahan sitokin pro-inflamasi dan mencegah terjadinya sindroma mata kering.

Analisis prediksi farmakokinetika senyawa aktif

Pengujian prediksi farmakokinetik senyawa fucoidan dan L-Tartaric Acid yang meliputi absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME) bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa tersebut sebagai obat. Penggunaan SWISS ADME dilakukan untuk memprediksi farmakokinetika dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 2. Prediksi ADME senyawa aktif

Category	Property Name	Fucoidan	L-Tartaric Acid
Absorption	Caco-2 (logPapp)	-5.65	-5.92
	Human Oral Bioavailability 20%	Bioavailable	Non-Bioavailable
	Human Intestinal Absorption	Absorbed	Absorbed
	Madin-Darby Canine Kidney	-4.44	-1.69
	Human Oral Bioavailability 50%	Non-Bioavailable	Non-Bioavailable
	P-Glycoprotein Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	P-Glycoprotein Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate
	Skin Permeability	-2.67	-4.31
Distribution	Blood-Brain Barrier (Central Nervous System)	-2.42	-5.34
	Blood-Brain Barrier	Penetrable	Penetrable
	Fraction Unbound (Human)	0.24	0.64
	Plasma Protein Binding	11.35	0.0
	Steady State Volume of Distribution	0.68	0.31
Metabolism	Breast Cancer Resistance Protein	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	CYP 1A2 Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	CYP 1A2 Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate
	CYP 2C19 Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	CYP 2C19 Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate
	CYP 2C9 Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	CYP 2C9 Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate
	CYP 2D6 Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
CYP 2D6 Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate	

	CYP 3A4 Inhibitor	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	CYP 3A4 Substrate	Non-Substrate	Non-Substrate
	OATP1B1	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	OATP1B3	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
Excretion	Clearance	3.6	-0.96
	Organic Cation Transporter 2	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor
	Half-Life of Drug	Half-Life \geq 3 hrs	Half-Life \geq 3 hrs

Analisis prediksi Toksisitas senyawa aktif

Pengujian toksisitas senyawa aktif fucoidan dan L-Tartaric Acid

menggunakan program Deep-PK serta menggunakan program Pro-Tox 3.0 untuk mengetahui prediksi dari LD50.

Tabel 3. Prediksi ADME senyawa aktif

Category	Property Name	Predicted Value	
		Fucoidan	L-Tartaric Acid
<i>Toxicity</i>	AMES Mutagenesis	Toxic	Toxic
	Avian	Safe	Safe
	Bee	Safe	Safe
	Bioconcentration Factor	-1,72 log ₁₀ (L/kg)	-1.88 log ₁₀ (L/kg)
	Biodegradation	Toxic	Toxic
	Carcinogenesis	Safe	Safe
	Crustacean	Safe	Safe
	Liver Injury I	Safe	Safe
	Eye Corrosion	Safe	Safe
	Eye irritation	Safe	Toxic
	Maximum Tolerated Dose	1,69 log mg/kg/day	1,42 log mg/kg/day
	Liver Injury II	Safe	Safe
	hERG Blockers	Safe	Safe
	Daphnia Maga	3,96	5.18
	Micronucleos	Toxic	Safe
	NR-AhR	Safe	Safe
	NR-AR	Safe	Safe
	NR-AR-LBD	Safe	Safe
	NR-Aromatase	Safe	Safe
	NR-ER	Safe	Safe
	NR-ER-LBD	Safe	Safe
	NR-GR	Safe	Safe
	NR-PPAR-gamma	Safe	Safe
	NR-TR	Safe	Safe
	T. Pyriformis	-0,48	1,66
	Rat (Acute)	1,5	1,45
	Rat (Chronic Oral)	2,5	3,42
Fathead Minnow	1,75	2,93	

Respiratory Disease	Safe	Safe
Skin Sensitisation	Toxic	Toxic
SR-ARE	Safe	Safe
SR-ATAD5	Safe	Safe
SR-HSE	Safe	Safe
SR-MMP	Safe	Safe
SR-p53	Safe	Safe

Pembahasan prediksi interaksi antara senyawa aktif dengan protein target Interleukin-6 (IL6)

Berdasarkan analisis afinitas pengikatan, semakin negatif nilai afinitas pengikatan (dalam satuan kcal/mol atau kJ/mol), semakin kuat interaksi antara ligan dan targetnya, yang menunjukkan stabilitas kompleks yang lebih tinggi dan kesulitan yang lebih besar untuk disosiasi (Kang et al., 2019). Data simulasi docking molekuler menunjukkan bahwa Fucoidan memiliki energi ikatan sebesar -230,2 kJ/mol, sedangkan L-Tartaric Acid memiliki energi ikatan sebesar -145,4 kJ/mol. Hal ini mengindikasikan bahwa Fucoidan memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap IL-6 dibandingkan L-Tartaric Acid, sehingga membentuk kompleks yang lebih stabil (De Benedetti et al., 2012; Sanjeewa et al., 2023). Peran ikatan hidrogen dalam stabilisasi kompleks ligan-protein sangat kritis dan mempengaruhi spesifisitas, metabolisme, dan absorpsi

senyawa obat (Salim et al., 2023). Data hasil simulasi menunjukkan bahwa Fucoidan membentuk ikatan hidrogen dengan tujuh residu asam amino pada IL-6 (ARG104, GLU106, SER107, THR163, GLU42, THR43, dan ASP160), sedangkan L-Tartaric Acid hanya berinteraksi dengan tiga residu (ARG104, ASP160, dan THR43). Interaksi yang lebih luas ini berkontribusi terhadap afinitas pengikatan yang lebih tinggi pada Fucoidan (Shu et al., 2023; Lee et al., 2022). Berdasarkan data yang diperoleh, ketiga residu asam amino yang berinteraksi dengan L-Tartaric Acid juga merupakan bagian dari tujuh residu yang berikatan dengan Fucoidan. Jumlah interaksi yang lebih banyak pada Fucoidan, termasuk ikatan hidrogen dengan residu tambahan seperti GLU106, SER107, THR163, dan GLU42, berkontribusi terhadap energi ikatan yang lebih kuat dan stabilitas kompleks yang lebih tinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang

menunjukkan bahwa fucoidan mampu menghambat produksi IL-6 melalui inhibisi jalur NF- κ B dan interaksi langsung dengan protein IL-6 (Sanjeeva et al., 2023; Jeong et al., 2023).

Pembahasan prediksi farmakokinetika senyawa aktif

Fucoidan dan L-Tartaric Acid menunjukkan permeabilitas Caco-2 yang rendah (<0,90), menandakan penyerapan yang kurang baik di mukosa usus manusia. Fucoidan memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 20%, sementara L-Tartaric Acid kurang dari 20%, menjadikan Fucoidan lebih efektif jika diberikan secara topikal. Keduanya menunjukkan penyerapan baik di usus manusia namun memiliki permeabilitas membran usus yang rendah (<4 nm/dtk).

Kedua senyawa memiliki permeabilitas kulit yang baik, membuatnya cocok untuk formulasi topikal. Fucoidan juga menunjukkan potensi yang lebih tinggi untuk digunakan sebagai tetes mata karena distribusinya yang lebih baik ke jaringan dengan volume distribusi yang tinggi dan clearance yang lebih lambat, yang dapat meningkatkan durasi efek terapeutik pada permukaan mata.

Keduanya tidak mampu menembus blood-brain barrier (logBB negatif), mengurangi risiko efek samping pada sistem saraf pusat. Fucoidan memiliki pengikatan protein plasma yang lebih rendah (11,35%) dibandingkan L-Tartaric Acid (27,04%), yang dapat meningkatkan bioaktivitasnya di lokasi aplikasi.

Dengan demikian, Fucoidan dinilai lebih aman dan efektif untuk digunakan sebagai obat topikal atau tetes mata, khususnya untuk kondisi yang memerlukan penetrasi jaringan yang baik dan durasi aksi yang lebih panjang, seperti dalam pengobatan sindrom mata kering atau kondisi peradangan lainnya.

Pembahasan prediksi Toksisitas senyawa aktif

Berdasarkan uji genotoksisitas, baik Fucoidan maupun L-Tartaric Acid diprediksi memiliki sifat mutagenik. Namun, dalam hal toksisitas mata, Fucoidan diprediksi aman terhadap iritasi dan korosi mata, yang sangat penting untuk penggunaan topikal, terutama sebagai tetes mata.

Evaluasi toksisitas akut melalui nilai LD₅₀ menunjukkan bahwa Fucoidan memiliki nilai LD₅₀ sebesar 1820 mg/kg, yang termasuk dalam

Kelas 4 (toksisitas sedang), menunjukkan bahwa Fucoidan dapat menyebabkan efek berbahaya pada tubuh jika tertelan dalam dosis tertentu.

Dengan mempertimbangkan prediksi keamanan terhadap toksisitas mata dan klasifikasi toksisitas akut, Fucoidan dinilai lebih aman untuk digunakan secara topikal dibandingkan L-Tartaric Acid, terutama dalam formulasi seperti tetes mata, di mana risiko iritasi dan korosi mata menjadi faktor kritis.

SIMPULAN

Berdasarkan analisis *in silico*, fucoidan berpotensi sebagai alternatif tetes mata yang aman dan memberikan efek terapeutik. Hal ini berkat interaksinya yang lebih kuat dan stabil dengan IL-6, farmakokinetik yang mendukung penggunaan topikal, serta profil toksisitas yang diperkirakan lebih aman terhadap mata dibandingkan L-Tartaric Acid. .

DAFTAR PUSTAKA

- Afrah, F. A. (2017). Studi aktivitas imunomodulator fukoidan dari rumput laut coklat sargassum sp. pada tikus. Lontar UI. <https://lontar.ui.ac.id/detail?id=20466506>
- Alpa S. Patel, M.D., Daniel E. Bustos and Vatinee Y. Bunya, M., 2023. Dry Eye Syndrome. https://eyewiki.aaopt.org/Dry_Eye_Syndrome
- Barabino, S., Aragona, P., di Zazzo, A., Rolando, M., Berchicci, L., Bonini, S., Calabria, G., Cantera, E., Gambaro, S., Leonardi, A., Mencucci, R., Orfeo, V., Pinna, A., Rubino, P., Solignani, F., Spinelli, D., Versura, P., Villani, E. and Giuffrida, S., 2021. Updated definition and classification of dry eye disease: Renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *European Journal of Ophthalmology*, <https://doi.org/10.1177/1120672120960586>.
- De Benedetti, F., Brunner, H. I., Ruperto, N., Kenwright, A., Wright, S., Calvo, I., Cuttica, R., Ravelli, A., Schneider, R., Woo, P., Wouters, C., Xavier, R., Zemel, L., Baildam, E., Burgos-Vargas, R., Dolezalova, P., Garay, S. M., Merino, R., Joos, R., ... Martini, A. (2012). Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England Journal of Medicine*, *367*(25), 2385–2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>
- Feder, R.S., Berdy, G.J., Iuorno, J.D., Marcovich, A.L., Mian, S.I., Reilly, C.D., Trief, D. and Verdier, D.D., 2022a. BCSC® Basic and Clinical Science Course TM Editorial Committee External Disease and Cornea 8.

- Golden, M.I., Meyer, J.J., Zeppieri, M. and Patel, B.C., 2024. Dry Eye Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470411/>.
- Jeong, J.-W., Hwang, S. J., Han, M. H., Lee, D.-S., Yoo, J. S., Choi, I.-W., Cha, H.-J., Kim, S., Kim, H.-S., Kim, G.-Y., Hong, S. H., & Choi, Y. H. (2022). Fucoidan inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages and zebrafish larvae. *Marine Drugs*, *20*(5), 285. <https://doi.org/10.3390/md20050285>
- Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2019). Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*, *50*(4), 1007–1023. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
- Khan, R. T., Bhuiya, S., Anil, A., Logheeswaran, J., Prathiviraj, R., Selvin, J., & Kiran, G. S. (2025). Fucoidan prebiotic from the seaweed *Sargassum cristaefolium* and its effects on the sensorial, textural and rheological properties of yogurt. *Food Bioscience*, 71, 107159. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.107159>
- Lee, H.-G., Li, M.-H., Joung, E.-J., Na, H.-K., Cha, J.-W., Lee, D.-S., & Choi, I.-W. (2022). The polysaccharide fucoidan from *Sargassum fusiforme* regulates NLRP3 inflammasome and alleviates collagen-induced arthritis in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(18), 10256. <https://doi.org/10.3390/ijms231810256>
- Mondal, H., Kim, H.J., Mohanto, N. and Jee, J.P., 2023. A Review on Dry Eye Disease Treatment: Recent Progress, Diagnostics, and Future Perspectives. *Pharmaceutics*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15030990>.
- Park, I., Kim, J., Kim, M., Lim, D.W., Jung, J., Kim, M.J., Song, J., Cho, S. and Um, M.Y., 2023. *Sargassum horneri* Extract Attenuates Depressive-like Behaviors in Mice Treated with Stress Hormone. *Antioxidants*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX12101841>.
- Salim, A., Ali, A., & Ali, M. (2023). Molecular docking and dynamics simulations studies of natural compounds as potential inhibitors of interleukin-6 receptor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *41*(5), 1563–1575. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2029771>
- Salim, A., Ario Yudha Mahendra, J., Bima Aji Wijayanto, D., Azqiya Rochiman, N., Khoirul Anam, S. and Hikmah, N., 2023. Virtual Screening, Pharmacokinetic Prediction, Molecular Docking and Dynamics Approaches in the Search for Selective and Potent Natural Molecular Inhibitors of MAO-B for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Indonesian Journal of Chemistry and Environment*, 6(2), pp.95–110.

<https://journal.uny.ac.id/index.php/ijoce/index>.

- Sanjeewa, K. K. A., Herath, K. H. I. N. M., Yang, H.-W., Choi, C. S., & Jeon, Y.-J. (2021). Anti-inflammatory mechanisms of fucoidans to treat inflammatory diseases: A review. *Marine Drugs*, *19*(12), 678. <https://doi.org/10.3390/md19120678>
- Sanjeewa, K. K. A., Fernando, I. P. S., Kim, S.-Y., Kim, H.-S., Ahn, G., Jee, Y., & Jeon, Y.-J. (2019). Fucoidan: Structure and bioactivity. *Molecules*, 13(8), 1671–1695. <https://doi.org/10.3390/molecules13081671>
- Shu, Z., Shi, J., Liu, Y., Huang, Y., Chen, Y., & Wang, T. (2023). Fucoidan modulates the gut microbiota and potentiates anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1176737. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1176737>