

Potensi Pengembangan Antioksidan/Antidiabetes Turunan Piridazinon sebagai Agen yang Menjanjikan untuk Terapi Penyakit Diabetes: Review

Yuni Fatisa^{1,2}, Neni Frimayanti³, Hilwan Yuda Teruna¹, Jasril Jasril^{1*}

Artikel Penelitian

¹ Department of Chemistry,
Faculty of Mathematics and
Natural Sciences, Universitas
Riau, Jl. H.R Soebrantas KM
12,5, 28293, Pekanbaru,
Indonesia

² Department of Chemistry
Education, Faculty of
Tarbiyah and Keguruan,
Universitas Islam Negeri
Sultan Syarif Kasim, Jalan
H.R. Subrantas KM. 15,
28293, Kampar, Indonesia
dua

³ Department of Pharmacy,
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi
Riau, Jalan Kamboja, 28293,
Pekanbaru, Indonesia

Korespondensi:

Jasril
jasril.k@lecturer.unri.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-
Share Alike 4.0 International License

Abstract: Hyperglycemia can induce oxidative stress that can develop towards the pathogenesis of diabetic complications. Treatment strategies usually use antidiabetic and antioxidant drugs to help manage diabetes in patients. The discovery of drugs with dual activity properties will work on two targets at once and can minimize side effects. This review analyzes the potential for developing new antidiabetic and antioxidant agents from pyridazinone derivative compounds. The literature review study methodology uses the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) technique. Electronic database searches were conducted through Google Scholar, PubMed, and Science Direct to obtain relevant literature until 2024. The inclusion criteria were pyridazinone derivatives as antidiabetics and antioxidants using *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* tests. A total of 24 original research journals have been described for the discussion of this review. The review results found that pyridazinone derivatives have the potential as α -Glucosidase inhibitors, antihyperglycemic, and aldose reductase inhibitors with moderate-strong activity levels. Several studies have also found that pyridazinone derivatives are antioxidants. These results are supported by the prediction through molecular docking approach studies. However, only two studies have reported pyridazinone derivatives that have antidiabetic and antioxidant properties at the same time. There is a connection between the active groups bound to the pyridazinone ring and the strength of its pharmacological effects. This review opens up opportunities for the potential development of pyridazinone derivatives with dual bioactivity. In addition, broader and deeper research with structural modification of pyridazinone derivatives as candidate therapeutic agents for diabetes patients needs to be continued.

Keywords: piridazinone, diabetes mellitus, antidiabetes, antioxidant, oxidative stress

Abstrak: Hiperglikemia dapat menginduksi stress oksidatif yang dapat berkembang kearah patogenesis komplikasi diabetes. Strategi pengobatan biasanya menggunakan obat antidiabetes dan antioksidan untuk membantu mengelola diabetes pada pasien. Penemuan obat dengan sifat dual aktivitas akan bekerja pada dua target sekaligus dan dapat meminimalkan efek samping. Review ini bertujuan untuk menganalisis potensi pengembangan agen baru antidiabetes dan antioksidan dari senyawa turunan piridazinon. Metodologi studi literatur review menggunakan teknik *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Pencarian database elektronik dilakukan melalui Google Scholar, PubMed, dan Science Direct untuk mendapatkan literatur-literatur yang relevan sampai tahun 2024. Kriteria inklusi adalah turunan piridazinon sebagai antidiabetes dan antioksidan menggunakan uji *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*. Sebanyak 24 jurnal *original research* telah dianalisis untuk pembahasan review ini. Hasil review menemukan bahwa senyawa turunan piridazinon berpotensi sebagai inhibitor α -Glukosidase, antihiperglikemik, dan inhibitor aldosa reduktase dengan tingkat aktivitas sedang-kuat. Beberapa studi juga menemukan bahwa turunan piridazinon bersifat antioksidan. Hasil ini didukung oleh hasil prediksi melalui studi pendekatan *molecular docking*. Terdapat hubungan yang erat antara

gugus-gugus aktif terikat cincin piridazinon dengan kekuatan efek farmakologisnya. Namun, hanya ada dua studi yang melaporkan turunan piridazinon yang memiliki sifat antidiabetes dan antioksidan sekaligus. Review ini membuka peluang untuk potensi pengembangan turunan piridazinon dengan dual bioaktivitas. Selain itu, penelitian lebih luas dan dalam dengan modifikasi struktur turunan piridazinon sebagai kandidat agen terapi bagi pasien diabetes perlu dilanjutkan.

Kata kunci: piridazinon, diabetes mellitus, antioksidan, oksidatif stres

Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini mengakibatkan penurunan kualitas hidup dan tingginya angka kematian prematur terutama akibat komplikasi yang ditimbulkan akibat penyakit ini. Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi jumlah penderita diabetes di dunia pada rentang usia dewasa 20-79 tahun adalah 151 juta jiwa (4,6 %) pada tahun 2000. Pada tahun 2021, penderita diabetes meningkat tiga kali lipat menjadi 587 juta jiwa (10,5 %). Selanjutnya diprediksi bahwa jumlah penderita akan menjadi 643 juta jiwa (11,3 %) pada tahun 2030 dan pada 783 juta jiwa (12,2 %) tahun 2045 (1).

Penyakit ini disebabkan oleh kegagalan atau kekurangan produksi insulin dan/atau ketidakefektifan kerja insulin yang mengakibatkan terjadinya gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein yang mengakibatkan kadar glukosa dalam darah tinggi (hiperglikemia).

Terdapat multifaktor gangguan metabolik akibat aktifitas enzim dan reseptor yang terlibat dalam metabolisme glukosa yang dikaitkan dengan penyebab timbulnya hiperglikemia pada pasien diabetes. Oleh karena itu obat-obatan terapi diabetes harus aman dan tepat sasaran atau sesuai dengan faktor patofisiologis yang menimbulkan hiperglikemia tersebut (2). Salah satu terapi diabetes adalah dengan cara menghambat aktifitas enzim α -glukosidase untuk menghidrolisis karbohidrat menjadi glukosa adalah akarbosa. Namun pada pasien yang sensitif, akarbosa dapat menimbulkan sakit diare, perut kembung dan meteorisme (3). Kombinasi beberapa jenis obat pada saat yang bersamaan juga sering diperlukan untuk terapi pasien diabetes karena multifaktor penyebab diabetes.

Namun, cara ini juga menjadi perhatian penting karena resiko kemungkinan interaksi obat yang menguntungkan atau merugikan dapat meningkat secara eksponensial seiring dengan meningkatnya jumlah obat dalam pengobatan pasien diabetes (4). Oleh karena itu, penemuan terkait agen terapi diabetes baru yang aman dan efektif terus diteliti.

Lebih jauh, ada banyak studi ilmiah yang menghubungkan kondisi diabetes melitus (DM) dan stress oksidatif. Hiperglikemia pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 dapat menginduksi peningkatan oksidatif stres yang pada tahap selanjutnya mengarah pada timbulnya berbagai patogenesis. Sebaliknya, tingginya kadar radikal bebas yang diinduksi oleh oksidatif stres juga dapat menimbulkan penyakit degeneratif, seperti diabetes, jantung koroner, kanker, dan lain-lain. Radikal bebas dapat merusak sistem pertahanan antioksidan endogen sehingga kapasitas total antioksidan hilang pada pasien diabetes. Selanjutnya, hal ini akan mengarah pada tingginya insiden komplikasi penyakit pada pasien diabetes. (5).

Untuk mengatasi permasalahan ini dan meningkatkan kemanjuran terapi antidiabetes maka pendekatan aktivitas farmakologis kandidat senyawa baru yang aman dan efektif terus dikembangkan. Salah satu senyawa heterosiklik yang telah menarik perhatian besar ahli kimia medisinal saat ini karena berbagai aktifitas farmakologinya adalah piridazinon. Piridazinon merupakan senyawa turunan piridazin, yaitu suatu kelas senyawa heterosiklik cincin enam yang mengandung dua atom nitrogen pada posisi C-1 dan C-2 serta satu gugus karbonil pada posisi C-3. Senyawa turunan piridazinon baru telah dijelaskan dengan baik di sejumlah artikel, dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa turunan piridazinon memiliki berbagai aktifitas biologis, seperti: antibakteri

(6), aktifitas vasodilator (7), antiproliferatif (8), antiinflamatori (9), antialzheimer (10), antikanker (11), dan lain-lain.

Selanjutnya, studi aktivitas antidiabetes dan antioksidan juga menjadi perhatian terhadap kelas senyawa turunan piridazin. Beberapa penelitian telah menemukan senyawa piridazinon mempunyai sifat aktifitas antidiabetes (12,13) dan antioksidan (14,15). Namun, sejauh mana efektifitasnya untuk terapi diabetes dan antioksidan belum di ketahui dengan baik.

Berdasarkan hal diatas, tujuan review ini adalah untuk merangkum berbagai turunan piridazinon yang berpotensi sebagai antidiabetes dan antioksidan. Studi literatur review memuat hasil penelitian *in vitro*, *in vivo* yang didukung hasil simulasi *molecular docking* ke situs pengikatan enzim dan kriteria farmakokinetik. Temuan yang diperoleh ini diperluas ke prediksi baru yang menjanjikan pada pengembangan senyawa target untuk terapi diabetes multifungsi dari turunan piridazinon dengan mempertimbangkan perkembangan dan melibatkan prinsip-prinsip kimia dan biologis

Metode

Strategi Pencarian Literatur

Jenis penelitian ini adalah literatur review secara deskriptif menggunakan *Prefered*

Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analytic (PRISMA)(16). Literatur-literatur yang digunakan diperoleh dari jurnal internasional bereputasi dalam bahasa Inggris secara online menggunakan database elektronik dari Google Scholar, PubMed, dan Science Direct yang relevan sampai tahun 2024 dengan menggunakan kata kunci “*pyridazinone*”; “*diabetes mellitus*”; “*stress oxidative and diabetic*”; “*diabetic complication*”; (“*pyridazinone or pyridazine*”) and “*antidiabetic*”; (“*pyridazinone or pyridazine*”) and “*antioxidant*”; “*diabetes mellitus and antioxidant*”.

Jenis sumber adalah jurnal. Jenis dokumen adalah penelitian asli atau *original research*. Selanjutnya literatur-literatur tersebut dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria **inklusi** adalah studi piridazinon sebagai antidiabetes dan studi piridazinon sebagai antioksidan yang merupakan *original research dengan metode in vitro, in vivo dan studi in silico*. Sedangkan kriteria **eksklusi** adalah penelitian piridazinon untuk terapi penyakit lain (selain antidiabetes dan antioksidan) dan penelitian review. Artikel-artikel utama sesuai kriteria inklusi selanjutnya difilter berdasarkan judul, abstrak, kata kunci, metode penetian, dan paper lengkap. Selanjutnya digunakan pendekatan kualitatif untuk menganalisis beberapa artikel terpilih (utama) tersebut untuk menjawab *research question* atau pertanyaan riset (PR)

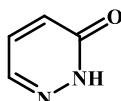
Tabel 1. Pertanyaan Riset Pada Literatur review

PR	Pertanyaan Riset	Motivasi
PR 1	Apakah turunan piridazinon mempunyai bioaktifitas untuk terapi diabetes?	Mengidentifikasi aktifitas terapi diabetes senyawa turunan piridazinon.
PR 2	Apakah turunan piridazinon bersifat antioksidan?	Mengidentifikasi aktifitas antioksidan senyawa turunan piridazinon.
PR 3	Apakah turunan piridazinon mempunyai efek dualisme yaitu bersifat antidiabetes dan mampu mencegah stress oksidatif terkait komplikasi diabetes?	Banyak studi ilmiah yang menghubungkan kondisi diabetes melitus (DM) dan stress oksidatif.
PR 4	Metode apakah yang digunakan untuk menentukan efek farmakologi antidiabetes/antioksidan turunan piridazinon tersebut?	Mengidentifikasi metode penelitian yang digunakan dalam penelitian asli untuk menganalisis efek terapi.
PR 5	Apakah ada hubungan gugus-gugus terikat cincin piridazinon dengan efek farmakologisnya?	Adanya hubungan bioaktivitas kandidat obat dengan bagian struktur kimianya

Hasil dan Diskusi

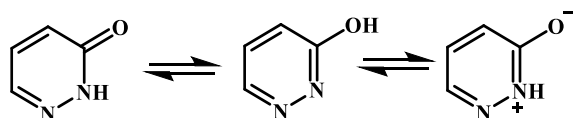
Piridazinon

Piridazinon disebut juga piridazin-3(2H)-on, merupakan senyawa turunan piridazin. Piridazin adalah salah satu bentuk isomer dari diazin. Ketersediaan senyawa alami senyawa-senyawa piridazin sangat terbatas, karena unit hidrazin yang terkandung didalam cincin piridazin tidak mudah dilakukan dalam transformasi biokimia yang melibatkan nitrogen. (17).



Gambar 1. Struktur Piridazinon

Sama halnya dengan piridazin, cincin piridazinon bersifat miskin elektron karena adanya efek induktif dari atom nitrogen dan oksigen. Cincin piridazinon juga distabilkan oleh struktur resonansi dimana cincin mengalami prototropik tautomerisasi.



Gambar 2. Prototropik tautomerisasi piridazinon. Keadaan equilibrium dipengaruhi oleh jenis dan jumlah substituent pada cincin.

Piridazinon dapat disintesis dengan memperhatikan berbagai jenis starting material (18), dimana fungsionalisasi cincin dengan variasi substituen pada berbagai posisi cincin dapat menghasilkan berbagai turunan piridazinon baru, seperti 1,4 α -asam keto tak jenuh dengan hidrazin (19,20), reaksi diels-alder (21), siklokondensasi 1,2 dikarbonil (8), dan lain-lain.

Piridazinon sebagai *building block* juga menantang dalam sintesis kimia. Piridazin-3(2H)-on dapat menjadi senyawa perantara yang selanjutnya dapat menghasilkan berbagai senyawa baru turunan piridazin. Namun, karena atom hidrogen yang terikat N-2 cincin bersifat ambident anion yang bersifat asam, maka berbagai pendekatan sintesis perlu dipertimbangkan. Lebih jauh, jenis substitusi nukleofilik ataupun elektofilik pada posisi -N2 dari cincin piridazinon bergantung pada jenis gugus penarik/pendorong elektron pada posisi

atom -C4 and -C5 dari cincin (22). Berbagai turunan piridazinon juga telah berhasil disintesis melalui jenis reaksi kimia substitusi nukleofilik (7,23,24)

Mekanisme Stress Oksidatif pada Penyakit Diabetes

Hiperglikemia baik pada diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2 dapat menginduksi peningkatan stress oksidatif (5). Stress oksidatif adalah gangguan keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan sel sehingga akan meningkatkan produksi spesies reaktif. Spesies reaktif didefinisikan sebagai spesies kimia yang bersifat sangat reaktif karena mengandung elektron yang tidak berpasangan atau spesies radikal, yaitu spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif, dan spesies sulfur reaktif. Pembentukan kadar spesies reaktif yang berlebihan dalam jaringan intraseluler dapat menyebabkan kerusakan pada protein, lipid, dan DNA (25).

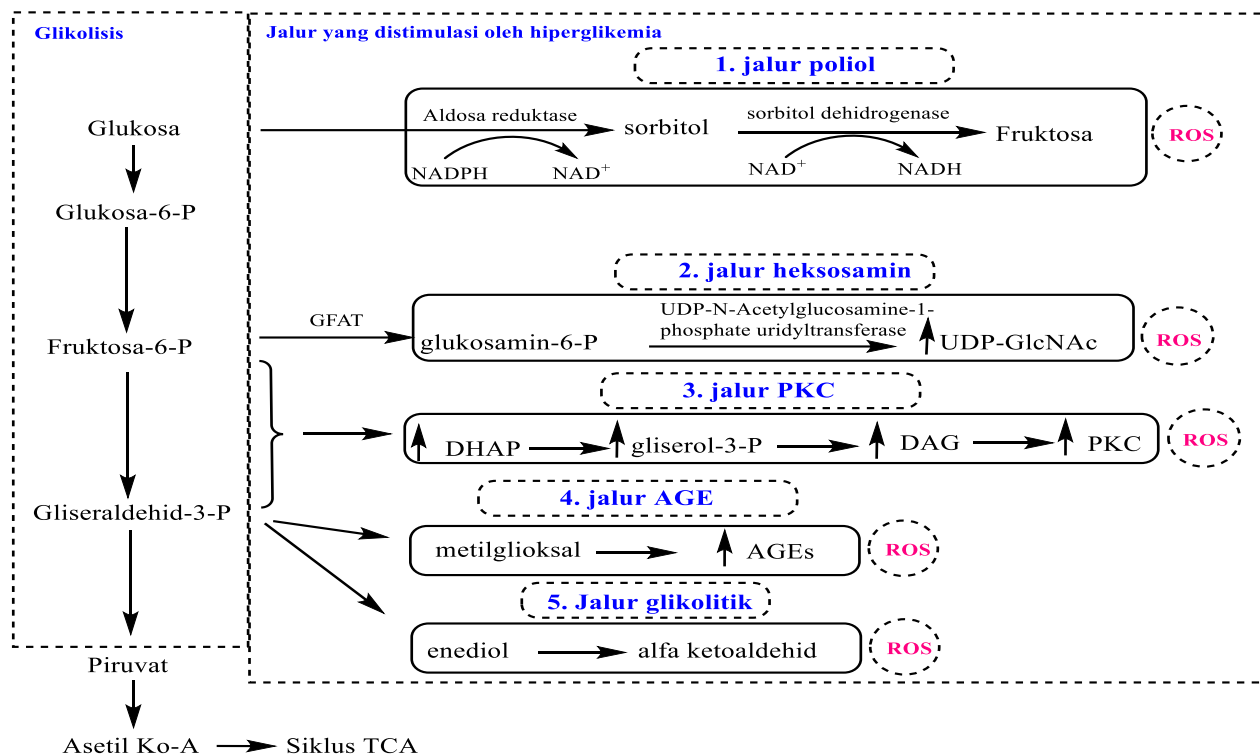
Kondisi stress oksidatif yang diinduksi oleh hiperglikemia melibatkan diantaranya empat mekanisme seluler yaitu: 1) Peningkatan jalur poliol; 2) Peningkatan produksi *advanced glycosylated end products* (AGEs); 3) aktivasi protein kinase C; 4) Peningkatan jalur heksosamin; 5) Jalur autooksidasi gliseraldehid (5,26).

Hal-hal diatas dapat dijelaskan sebagai berikut:

Pada keadaan normal, jalur poliol merupakan jalur dimana enzim aldosa reduktase (ALR2) dengan kofaktor NADPH mengkatalisis reaksi reduksi gugus aldehid dari glukosa menjadi sorbitol. Selanjutnya sorbitol dioksidasi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase dengan cara mereduksi NAD⁺ menjadi NADH. Mekanisme ini bermanfaat untuk mengubah senyawa-senyawa aldehid yang bersifat toksik menjadi alkohol yang tidak aktif (27). Namun, dalam kondisi hiperglikemia, terjadi peningkatan fluks jalur poliol, dimana jalur poliol merupakan penghubung utama ke jalur lainnya termasuk yang mengarah pada terjadinya komplikasi diabetes dan stress oksidatif (28). Peningkatan aktifitas jalur poliol akan menghasilkan produk sorbitol yang berlebihan. Sorbitol ini tidak dapat berdifusi melalui membrane sel dan terakumulasi di dalam sel sehingga akan menyebabkan

hipertonisitas. Hal ini akan menimbulkan penyakit nefropati, retinopati dan neuropati. Selanjutnya, peningkatan aktifitas enzim aldosa reduktase menyebabkan turunnya NADPH yang dapat memicu aktifitas enzim glutathion oksidase sehingga menekan sistem pertahanan antioksidan dan terjadi stress oksidatif. Sedangkan kelebihan produk fruktosa oleh aktivitas enzim sorbitol dehidrogenase

menyebabkan akumulasi gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroaseton-3-fosfat yang mengarah ke stress oksidatif membentuk formasi metilglioksal dan aktivasi PKC (29). Selanjutnya dari jalur ini mengarah pada timbulnya berbagai patologi morbiditas seperti kardiovaskular, stroke, jantung coroner, dan gagal ginjal, penuaan dini sehingga menyebabkan penurunan kualitas dan harapan hidup (30,31)



Gambar 3. Jalur Utama Upregulasi ROS yang Distimulasi oleh Hiperglikemia Kronik Dimodifikasi dari (32)

Hiperglikemia juga dapat berkontribusi dalam peningkatan stress oksidatif melalui mekanisme peningkatan produk akhir glikasi atau *advanced glycated end products* (AGEs) (33). Produk AGEs terbentuk dari reaksi Maillard yaitu reaksi antara gula pereduksi dalam hal ini adalah glukosa dengan asam amino bebas dari protein. AGEs berikatan dengan reseptor AGE akan memodifikasi sinyal yang diekspresikan ke dalam berbagai jaringan dan selanjutnya akan menghasilkan produk spesies oksigen reaktif (ROS) intraseluler yang berlebih, dimana hal ini dihubungkan dengan penyebab timbulnya berbagai penyakit seperti kardiovaskular (34).

Aktivasi protein kinase C. Protein kinase C (PKC) terdiri dari keluarga multigen yang

mengkodekan setidaknya 12 isoform berbeda yang berbeda sifat katalitik dan pengatur. PKC memainkan peran penting dalam mengendalikan banyak hal fungsi seluler, termasuk transportasi glukosa. PKC bergantung pada diasilgliserol (DAG) dapat mengontrol transpor glukosa yang bergantung pada insulin beberapa jenis sel yang berbeda. Namun, keadaan hiperglikemia intrasel menyebabkan peningkatan sintesis diasil gliserol (DAG), yang menyebabkan ekspresi PKC dalam sel juga meningkat yang pada gilirannya mengubah berbagai macam ekspresi gen seperti meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan endothelial vaskular (VEGF), mengaktifkan oksidase NADPH yang menyebabkan peningkatan produksi ROS (35).

Selain itu, pada komplikasi diabetik vaskular, aktivasi kaskade protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK), dapat meningkatkan stress oksidatif via aktivasi oksidase NADPH dan memodulasi aktivitas enzimatis seperti fosfolipase A2 sitosol dan Na⁺,K⁺-ATPase, dan ekspresi gen termasuk komponen matriks ekstraseluler dan protein kontraktil. Beberapa kelainan vaskular yang ditimbulkan meliputi perubahan aliran darah retina dan ginjal, kontraktilitas pembuluh darah, permeabilitas, proliferasi, dan membran basal. Jadi, Hiperglikemia dapat berkontribusi secara langsung maupun tidak langsung dalam pembentukan ROS via aktivasi jalur PKC (36)

Peningkatan jalur heksosamin dimulai oleh kadar glukosa intra sel yang tinggi, akibatnya terjadi peningkatan fluks glikolitik sehingga sebagian dari metabolisme glukosa tersebut tidak mengikuti alur normal glikolisis. Beberapa bagian fruktosa-6-fosfat berubah menjadi glukosamin-6-fosfat, kemudian menjadi uridin difosfat-N-asetil glukosamin dengan bantuan enzim glutamin fruktosa-6 fosfat amidotransferase (GFAT). N-asetil glukosamin merupakan unsur yang berperan dalam perubahan ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya. Alur heksosamin diaktifkan di banyak jaringan selama diabetes dan dapat mengurangi glutathion (GSH) yang menyebabkan stres oksidatif sehingga mengurangi produksi antioksidan seluler (37). dan berkontribusi terhadap resistensi insulin (38)

Autooksidasi gliseraldehida 3-fosfat dapat menimbulkan radikal enediol. Radikal ini mereduksi molekul oksigen untuk menghasilkan radikal superoksida dan selanjutnya akan menghasilkan ketoaldehida dan ROS (32)

Pendekatan Antioksidan pada Terapi Diabetes

Seperti telah dijelaskan diatas, bahwa terdapat hubungan stress oksidatif yang diinduksi hiperglikemia dan timbulnya komplikasi patogen. Pada sejumlah literatur juga telah menjelaskan bahwa kondisi hiperglikemia dapat menimbulkan kerusakan pada sistem pertahanan antioksidan melalui berbagai multimekanisme selular. Oleh karena itu, untuk menghindari terjadinya komplikasi diabetes, hiperglikemia harus segera diobati dan secara intensif sejak diagnosis awal penyakit diabetes.

Peningkatan pertahanan antioksidan melalui makanan atau senyawa antioksidan dapat berkontribusi pada pencegahan dan pengurangan komplikasi diabetes (25,39). Beberapa antioksidan telah menunjukkan hasil yang prospektif dalam pengobatan diabetik secara eksperimental. Pemberian antioksidan dan agen *radical scavenging* dalam terapi pasien diabetes mellitus telah terbukti efektif untuk terapi diabetes dan komplikasi diabetes, seperti vitamin E (40), asam askorbat (41,42), suplemen Zink (43), dan lain-lain.

Berbagai kandungan fitokimia di dalam makanan dan tumbuhan juga terbukti memiliki berbagai aktifitas biologis yang sangat luar biasa. Pola diet terhadap jenis buah-buahan tertentu telah direkomendasikan karena diteliti memiliki efek sebagai terapi diabetes untuk perbaikan tingkat kadar glukosa darah, kondisi dislipidemia, dan mengendalikan tekanan darah. Wang et al., (2015) menganalisis bahwa senyawa polifenol dari kulit buah peer memiliki sifat inhibitor (89,48 %) terhadap enzim α -glukosidase secara *in vitro* dan memiliki aktivitas hipoglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi streptozosin secara *in vivo*. Kulit buah peer juga terbukti memiliki aktifitas antioksidan (89.27 %) dengan uji DPPH dan aktifitas antiinflamasi (35.54 %) dengan uji edema telinga tikus yang diinduksi silena. Lebih jauh peneliti juga merekomendasikan bahwa kulit buah peer dapat mengurangi resiko komplikasi kardiovaskular karena pada uji deteksi serum lipid mendapatkan terjadi penurunan yang signifikan serum kolesterol total, triasilgliserol (TG), LDL, dan peningkatan kadar HDL.

Senyawa Piridazinon untuk Terapi Diabetes

Berdasarkan strategi pencarian dari Google Scholar, PubMed, dan Science Direct yang relevan sampai tahun 2024 ditemukan 869 artikel terkait piridazinon. Selanjutnya, sebanyak 845 artikel dieliminasi karena terdapat 298 artikel duplikat, 350 tidak mengandung kata kunci piridazinon sebagai antioksidan/antidiabetes, 180 artikel full teks tidak ditemukan/error, dan 17 artikel review/metode tidak sesuai/hasil kurang valid. Jadi, sebanyak 24 artikel *original research* terpilih dianalisis untuk potensi piridazinon sebagai

kandidat agen terapi diabetes (**Tabel 2**) dan antioksidan (**Tabel 3**).

Senyawa-senyawa novel turunan benzensulfonilurea tersubstitusi piridazinon (**1**) telah dikembangkan dan dievaluasi untuk aktifitas antihiperqlikemik oleh (45). Senyawa **1** ini disintesis menggunakan metode refluk antara 6-aril-2-(p-sulfamilfenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-on dengan benzilisosianat dalam aseton kering dan anhidrous K_2CO_3 . Lima dari senyawa turunan benzensulfonilurea tersubstitusi piridazinon ini pada dosis 20 mg/kg bersifat antihiperqlikemik. Senyawa 4-(6-Okso-3-(40-klorofenil)-5,6-dihidropiridazin-1 (4H)-yl)-N-(benzilkarbamotioil) benzensulfonamida memiliki aktifitas antihiperqlikemik oral lebih baik (38,8 %) dibandingkan obat standar gliklazida pada uji in vivo terhadap tikus albino yang diinduksi glukosa.

Sintesis dengan mengeksplorasi inti pirazol piridazin terikat dengan variasi amina alifatik/aromatik dilakukan dalam upaya penemuan antidiabetes baru yang lebih efektif. Dalam studi ini dipelajari efek gugus nitro yang ada pada posisi ke-4 cincin pirazol. Senyawa N-(3-klorofenil)-6-(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-yl)piridazin-3-amina (**2**) yang mengandung gugus kloro pada posisi *meta* cincin fenil menunjukkan aktifitas paling baik (IC_{50} 19.27 $\pm$ 0.005 μ M) sebagai inhibitor enzim α -glukosidase. Nilai ini

1.98 kali lebih aktif dibandingkan akarbose (IC_{50} 38.25 $\pm$ 0.12 μ M). Studi *molecular docking* dengan pendekatan hubungan struktur aktivitas juga mendukung bahwa gugus nitro pada senyawa ini dapat berfungsi sebagai akseptor ikatan hidrogen dengan residu His348. (2.06 Å) and Arg212 (1.75 Å) (12).

Suatu senyawa seri berbasis cincin piridazin terikat N-arilasetamida yang memiliki potensi sebagai inhibitor inhibitor enzim α -glukosidase diteliti oleh Moghimi et al., (2020). Pengamatan tambahan juga dilakukan terhadap efek variasi gugus-gugus tersubstitusi pada cincin fenil. Uji *in vitro* terhadap enzim α -glukosidase menunjukkan bahwa dua belas senyawa memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan obat standar akarbose. Senyawa etil 3-((2-okso-2-(fenilamino)etil)tio)-5,6-difenilpiridazin-4-karboksilat (**3**) memiliki aktifitas terbaik terhadap enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} 70.1 μ M. Hasil studi *molecular docking* juga mendukung penemuan ini, dimana terjadi interaksi senyawa **3** dengan residu pada sisi aktif enzim target (PDB: 3A4A) terjadi 3 interaksi ikatan hidrogen, yaitu dua ikatan hidrogen antara gugus amida dengan Glu277 dan Arg 442 dan satu ikatan hidrogen antara atom nitrogen pada cincin piridazinon dengan Gln279. Selain itu, juga terbentuk interaksi π -anion, interaksi π -alkil dan interaksi π -sulfur

Tabel 2. Piridazinon untuk Terapi Diabetes

No	Senyawa target turunan Piridazinon	Metode Pengujian Bioaktifitas	Hasil	Referensi
1	Senyawa baru turunan benzensulfonilurea tersubstitusi piridazinon (1)	Uji <i>In vivo</i> terhadap tikus NIDDM	antihiperqlik mik	(45)
2	Novel pirazolil piridazin amina dengan variasi alifatik/ amina (2)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α -glukosidase dari jamur - Studi <i>molecular docking</i> terhadap <i>S. cerevisiae</i> isomaltase (PDB: 3A4A)	Inhibitor enzim α -glukosidase	(12)
3	Suatu seri senyawa baru piridazin N-aril asetamida (3)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α -glukosidase dari jamur - Studi <i>molecular docking</i> terhadap <i>S. cerevisiae</i> isomaltase (PDB: 3A4A)	Inhibitor enzim α -glukosidase	(46)
4	Senyawa turunan piridazin based 1,2,3-triazol (4)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap <i>S. cerevisiae</i> isomaltase (PDB: 3A4A)	Inhibitor enzim α -glukosidase	(47)

No	Senyawa target turunan Piridazinon	Metode Pengujian Bioaktivitas	Hasil	Referensi
		- <i>cerevisiae</i>) - Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α-glukosidase dari usus kecil tikus - Studi <i>molecular docking</i>		
5	Senyawa turunan sulfonamida tersubstitusi piridazinon (5)	- Uji <i>in vivo</i> menggunakan model tikus NIDDM - Studi Hubungan Aktivitas-Struktur	Aktivitas antihiperglikemik	(48)
6	Seri piridazinon turunan aril-piridazinon-tersubstitusi benzensulfonilurea (6)	- Uji <i>in vivo</i> menggunakan model tikus NIDDM - Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldose reduktase - Studi <i>molecular docking</i> enzim 52educt 52eductase (1EL3)	Aktivitas antihiperglikemik dan inhibitor enzim aldose reduktase	(13)
7	Senyawa baru turunan okso-metilpiridazin mengandung gugus silena and etil asetat (7)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α-glukosidase dari jamur - <i>Molecular docking</i>	Inhibitor enzim α -glukosidase	(49)
8	Turunan piridazin yang mengandung variasi gugus tiobenzil (8)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α-glukosidase dari intestinal tikus - <i>Molecular docking</i>	Inhibitor enzim α -glukosidase	(Firoozpour et al., 2023)
9	Turunan Etil 1,2,3-triazol-4-ylmetiltio-5,6-difenilpiridazin-4-karboksilat (9)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim α-glukosidase dari intestinal tikus - <i>Molecular docking</i>	Inhibitor enzim α -glukosidase	(Firoozpour et al., 2023)
10	Novel seri senyawa non-asam karboksilat, non-hidantoin dari inti famili senyawa baru sulfonil piridazinon (10)	- Uji <i>in vivo</i> menggunakan model tikus diabetes streptozotocin akut dan kronis - Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldose reduktase rekombinan manusia - Studi Hubungan Aktivitas-Struktur	Inhibitor enzim aldose reduktase	(51)
11	Turunan asam <i>N</i> -asetat dari 4-karboksi-6-arilpiridazin-3-on (11)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldosa reduktase	Inhibitor enzim aldosa reduktase	(52)
12	Senyawa baru turunan asam benzoate terikat piridazinon (12).	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldosa reduktase - <i>Molecular docking</i>	Inhibitor enzim aldosa reduktase	(53)
13	Gugus indazol, piridazinon dan piridopiridazinon terikat dengan rantai samping benzotiazolil dalam zopolrestat menggantikan oksopthalazin asetat (13)	- Uji <i>in vivo</i> menggunakan model tikus diabetes streptozotocin akut dan kronis - Studi Hubungan Aktivitas-Struktur	Inhibitor enzim aldose reduktase	(Mylari, et.al, 1992)
14	Seri senyawa baru turunan trisiklik piridazinon (14)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldose reduktase - <i>Molecular modeling</i>	Inhibitor enzim aldosa reduktase	(55)

No	Senyawa target turunan Piridazinon	Metode Pengujian Bioaktivitas	Hasil	Referensi
15	Seri senyawa baru isoksazolo-[3,4-d]-piridazin-7-(6H)-on (15)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldosa reduktase - <i>Molecular modeling</i>	Inhibitor enzim aldosa reduktase	(56)
16	Seri analaog 2H-piridazin-3-on and 6-kloropiridazin (16)	- Uji <i>in vitro</i> terhadap enzim aldosa reduktase	Inhibitor enzim aldosa reduktase	(57)

Pada studi lain, Moghimi et al., (2021) melakukan sintesis senyawa sistem hibrid piridazin-triazol. Sebanyak 16 senyawa yang dihasilkan menunjukkan aktivitas antidiabetes yang lebih baik dibandingkan kontrol positif akarbosa secara *in vitro*. Gugus-gugus penarik elektron (F, Cl, dan Br) dan pendorong elektron (NO₂) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kemampuan senyawa sebagai inhibitor. Senyawa mengandung gugus *p*-NO₂ yaitu etil 3-(2-(1-(4-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etil)-5,6-difenilpiridazin-4-karboksilat (**4**) memiliki sifat inhibitor paling baik melawan enzim α -glukosidase dari *Saccharomyces cerevisiae* dan enzim α -glukosidase dari usus halus tikus, masing masing dengan nilai IC₅₀ adalah 58 μ M dan 73 μ M. Studi *molecular docking* memprediksi bahwa terjadi interaksi antara ligan dengan *pocket* enzim yang dapat meningkatkan kestabilan kompleks ligan enzim yaitu ikatan hidrogen, π -sulfur, π -kation and π -anion, π - π stacked, π - π T-shaped, and van der Waals. Senyawa **4** ini membentuk dua ikatan hidrogen yaitu antara cincin triazol dengan His280 dan gugus nitro dengan Asn415. Sedangkan gugus sulfida membentuk interaksi π -sulfur dengan Phe303.

Rathish et al., (2009) mengembangkan seri turunan senyawa baru benzensulfonilurea tersubstitusi piridazinon yang berpotensi sebagai antidiabetes karena mempunyai bioaktivitas menurunkan gula darah. Uji antihiperglikemik dilakukan secara *in vivo* pada tikus normal dan tikus yang diberikan streptozotocin (STZ) untuk menginduksi NIDDM. Hasil uji menunjukkan bahwa 1-[4-(6-fenil-3-oksopiridazin-2-yl)benzensulfonil]-3-(1-propil)urea (**5**) memiliki aktifitas paling kuat dibandingkan senyawa yang lain. Analisis SAR menyatakan bahwa aktifitas terbaik ditunjukkan oleh senyawa yang mengandung rantai samping -NHR dan -R yang

tidak meruah. Sedangkan aktifitas akan berkurang jika senyawa mengandung gugus pendorong elektron pada cincin fenil.

Yaseen et al., (2016) meneliti seri turunan senyawa baru turunan benzensulfonilurea tersubstitusi piridazinon. Hasil penelitian menemukan bahwa 23 senyawa memiliki aktivitas antihiperglikemik berdasarkan persentase reduksi kurva bawah area (21.9 % - 35.5 %). Nilai ini lebih atau sebanding dengan obat standar gliklazida (22 %) menggunakan uji toleransi glukosa oral pada tikus normal. Pada uji *in vitro*, senyawa 1-{4-[3-(4-Fluorophenyl)-6-oksopiridazin-1-yl] benzenesulfonil}-3-isopropilurea (IV) dan 3-Isopropil-1-{4-[6-okso-3-(5,6,7,8-tetrahidronaphthalen-2-yl)piridazin-1-yl] benzensulfonil} urea (**6**) memiliki aktifitas terhadap enzim aldosa reduktase (IC₅₀ = 34 mM) yang sebanding dengan standar quersetin (IC₅₀ = 41 mM). Penelitian ini menyarankan bahwa senyawa **6** dapat dikembangkan sebagai obat target terapi diabetes karena memiliki sifat dual aktivitas sebagai antihiperglikemik dan inhibitor aldosa reduktase.

Senyawa etil 2-(3-metil-4-(4-metilbenzil)-6-oksopiridazin-1(6H)-yl)asetat (**7**) telah berhasil disintesis oleh Zaoui et al., (2021). Senyawa ini terbukti memiliki potensi efek inhibitor α -glukosidase sedang (45 mM/l) dibandingkan standar akarbosa (22 mM/l) secara *in vitro*.

Suatu seri piridazinon yang mengandung variasi gugus tiobenzil telah berhasil disintesis. Semua senyawa ini memiliki potensi menghambat aktifitas enzim α -glukosidase lebih baik (nilai IC₅₀ = 26.3–148.9 μ M) dibandingkan akarbosa secara *in vitro*. Selanjutnya, studi kinetik membuktikan hanya senyawa **8** yang bersifat inhibitor kompetitif dengan nilai *Ki* = -56 μ M. Selanjutnya, hal ini didukung oleh hasil studi

docking, dimana senyawa-senyawa ini mempunyai nilai RMSD < 3 Å dan membentuk beberapa jenis interaksi dengan enzim target seperti ikatan hidrogen, π -anion dan π - π T-shaped (Firoozpour et al., 2023).

Firoozpour et al., (2023) kembali melaporkan inhibitor α -glukosidase dari senyawa baru berbasis cincin piridazinon yaitu turunan etil 1,2,3-triazol-4-ylmetiltio-5,6- difenilpiridazin-4-karboksilat. Senyawa **9** menunjukkan aktivitas hambat yang terbaik (nilai IC₅₀ 1.7 μ M dan Ki 125 nM) dibandingkan seri yang lain. Nilai ini 100 kali lebih kuat dibandingkan kontrol akarbose. Studi ini juga menemukan bahwa gugus-gugus tersubstitusi pada bagian 1,2,3-triazol yang bersifat pelepas elektron (*m*-OMe, *m*-Me) lebih aktif dibandingkan gugus-gugus tersubstitusi penarik elektron *m*-NO₂, *m*-CN). Hasil pendekatan *molecular docking* memprediksi bahwa senyawa **9** membentuk beberapa jenis interaksi non kovalen, yaitu: bagian cincin triazol berikatan hidrogen dengan Leu677, interaksi van der Waals dengan Asp616, Phe649, Leu283, Trp 376, Asp282 dan interaksi *pi*-sigma antara gugus etoksi dengan Phe525.

Beberapa turunan piridazinon juga telah diteliti berpotensi untuk terapi diabetes yang disertai atau mencegah komplikasi diabetes yang dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Hidantoin dan asam karboksilat merupakan kelas senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai inhibitor ALR2. Sorbinil yang termasuk dalam kelas hidantoin dan zopolrestat yang termasuk dalam kelas asam karboksilat merupakan obat inhibitor ALR2 yang telah beredar dipasaran yang digunakan dalam terapi komplikasi diabetes. Namun, pada studi yang lain, (51) telah melaporkan struktur turunan piridazinon yaitu 6-(5-kloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil-2-H-piridazin-3-on (**10**) sebagai senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor aldose reduktase yang tidak mengandung gugus hidantoin dan gugus asam karboksilat. Uji aktivitas oral pada model tikus diabetes menunjukkan bahwa senyawa **10** ini memiliki nilai IC₅₀, 1 nM. Sedangkan nilai ED₉₀ vs sorbitol dan fruktosa saraf skiatik, masing-masing 0.8 and 4.0 mg/kg. Sedangkan pada percobaan dengan hewan tikus

nilai oral bioavailabilitas adalah 98 %, dan nilai long plasma t_{1/2} 26 $\pm$ 3h.

Inhibitor aldosa reduktase dari kelas turunan asam asetat piridazinon yaitu 4-karboksi-6-aril-piridazin-3-on (**11**) telah dilaporkan oleh Coudert et al., (1994). Senyawa ini terbukti berpotensi untuk terapi komplikasi diabetes yaitu sebagai inhibitor aldose reduktase berdasarkan studi secara *in vitro* dengan nilai IC₅₀ = 0.95 x 10⁻⁵ M. Hasil ini didukung dengan hasil analisis farmakofor pada binding site menggunakan sistem analisis *molecular modelling*.

Akdağ et al., (2022) melaporkan senyawa baru turunan piridazinon yang didesain berbasis piridazinon terikat dengan asam benzoat dan pada bagian lain sisi piridazinon berikatan dengan asam karboksilat. Senyawa ini bersifat inhibitor aldosa reduktase yang memiliki aktivitas hambat submikromolar atau mikromolar rendah. Senyawa asam 4-((1-benzil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-yl)oksi)benzoat (**12**) memiliki daya hambat terbaik (IC₅₀ 0.188 μ M; Ki=0.024 $\pm$ 0.001 μ M; kompetitif) dibandingkan senyawa lain dan kontrol epalrestat.

Piridazinon untuk terapi komplikasi diabetes yaitu sebagai inhibitor aldose reduktase telah dilaporkan oleh (Banavara L. et al.,1992) Dalam penelitian ini, benzotiazole yang merupakan rantai samping dari zopolrestat dihubungkan dengan berbagai struktur heteroksiklik seperti indazol, piridopiridazinon, piridazinon dan benzoitalazinon. Senyawa turunan asam 3,4-dihidro-4-okso-5,6-dimetil-3-[(5,7-diflorobenzotiazol-2-yl)metil]-1-piridazinasetat (**13**) menunjukkan potensi sebagai inhibitor ALR2 terbaik secara *in vitro* dengan nilai sebesar 5 μ M. Sedangkan melalui uji *in vivo*, senyawa ini mampu menghambat akumulasi sorbitol sebesar 76 % pada model saraf sciatic tikus yang diberi streptozotokin. Hasil penelitian ini juga membuktikan bahwa senyawa turunan zopolrestat terikat rantai samping turunan benzotiazol berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen turunan berbagai inhibitor ARIs.

Tiga seri trisiklik piridazinon (**14**) telah menunjukkan aktivitas hambat sedang secara *in vitro* terhadap enzim aldosa reduktase dengan nilai IC₅₀ sebesar 6.44 – 12.6 μ M dibandingkan

dengan kontrol positif sorbinil (3.04 μM) dan tolrestat (0.096 μM). Selanjutnya, hasil studi *molecular docking* senyawa ini dengan enzim target aldosa reduktase juga signifikan dengan studi *in vitro* diatas. Senyawa trisiklik piridazinon ini membentuk interaksi dengan residu-residu penting pada sisi aktif enzim aldosa reduktase yaitu interaksi tiga ikatan hidrogen dengan Tyr48, His110, dan Trp111, satu ikatan hidrogen antara gugus karbonil dengan Cys289, dan empat interaksi hidrofobik dengan Trp20, Trp219, Phe122, dan Leu300. Hasil diatas juga didukung dengan hasil simulasi *molecular dynamic* (55)

Asam asetat 3-metil-4-(p-klorofenil)isooksazolo-[3,4-d]-piridazin-7-(6H)-on (**15**) telah berhasil disintesis dengan tujuan menemukan obat inhibitor aldosa reduktase untuk terapi komplikasi diabetes yang lebih baik dan efektif. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa seri senyawa **15** yang mengandung gugus *p*-Cl menunjukkan aktifitas sebagai inhibitor aldosa reduktase ($\text{IC}_{50} = 3.72 \mu\text{M}$) lebih kuat dibandingkan kontrol positif sorbinil ($\text{IC}_{50} = 3.04 \mu\text{M}$). Studi *molecular docking* menggunakan program AMBER4 menunjukkan bahwa senyawa ini berpotensi sebagai inhibitor aldosa reduktase karena interaksinya serupa dengan ligan asam karboksilat benzosinnolinon, yakni membentuk interaksi dengan residu-residu penting (Tyr48, His110, dan Trp111) pada sisi aktif. Hasil ini mendukung pentingnya keberadaan rantai samping gugus asam asetat pada cincin piridazinon untuk bioaktifitas (56).

Seri senyawa analog pyridazine (2*H*)-3-on dan 6-kloropiridazin (**16**) dengan rantai samping asam asetat juga telah dilaporkan bersifat inhibitor aldosa reduktase menggunakan uji spektrofotometri *in vitro* (57).

Senyawa Piridazinon sebagai Antioksidan

Sifat antioksidan pada turunan piridazinon dapat dilihat pada **Tabel 3**. Khokra et al., (2016) telah mengembangkan 19 seri turunan senyawa piridazinon yang mengandung benzilidin tersubstitusi dan cincin heterosiklik/aromatik yang berpotensi sebagai antioksidan. Uji antioksidan dilakukan dengan metode radical scavenging. Sebanyak empat senyawa menunjukkan aktivitas DPPH sangat baik (82-88

%), aktivitas H_2O_2 (85-80 %), aktivitas NO (84-78 %), FRAP (83-81 %) dibandingkan kontrol asam askorbat. Senyawa **17** menunjukkan aktifitas sangat baik dibandingkan seri senyawa yang lain. Studi *molecular docking* dilakukan menggunakan software Molegro virtual docker terhadap enzim santin oksidoreduktase (PDB: 1R4U). Hasil *docking* mendukung temuan sebelumnya, dimana keempat senyawa tersebut memperlihatkan nilai afinitas ikatan baik masing-masing adalah -132, -148, -161, -159 dan jumlah ikatan hidrogen masing-masing 4, 8, 4, 8 dengan enzim santin oksidoreduktase.

Seri 12 senyawa baru turunan piridazin-3(2*H*)-on dan 1(2*H*)-phthalazinon yang telah disintesis oleh Yamall et al., (2015) menunjukkan bahwa semua senyawa mempunyai aktifitas antioksidan sangat baik (89.22 ± 0.31 – 93.29 ± 0.21 %; 2.37 – $3.70 \mu\text{M}$) dibandingkan senyawa standar asam askorbat (31.83 ± 2.01 ; $10 \mu\text{M}$) menggunakan metode uji DPPH. Aktifitas terbaik ditunjukkan oleh senyawa **18** dengan nilai hambat 93.29 ± 0.21 % dan nilai IC_{50} $3.22 \mu\text{M}$. Namun, semua senyawa ini menunjukkan aktivitas hambat radikal yang lebih rendah pada uji NO dibandingkan dengan uji DPPH. Hal ini berarti bahwa senyawa uji memberikan selektifitas mekanisme kerja yang berbeda terhadap kedua jenis radikal ini.

Szczukowski et al., (2020) melakukan sintesis pada seri senyawa yang berbasis cincin pirrolo[3,4-d]piridazinon yang mengandung bagian cincin lima 1,3,4-oksadiazol-2-tion (**19**) untuk mendapatkan aktifitas inhibitor selektif COX2 yang lebih baik dan aktifitas antioksidan. Stres oksidatif adalah fenomena yang terkait dengan perkembangan banyak kondisi patologis. Patologi ini timbul ketika terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivitas sistem antioksidan yang lebih condong kearah over produksi ROS, sehingga terjadilah oksidatif stres. Maka ROS diidentifikasi sebagai faktor penyebab berbagai penyakit seperti diabetes, kardiovaskular, kanker, artritis reumatoid, dan gangguan neurodegenerative (62). Oleh karena itu, pada penelitian ini, potensi aktifitas senyawa senyawa turunan pirrolo[3,4-d]piridazinon dielusidasi pada level ROS dan RNS. Hasil uji mendapatkan bahwa sebagian besar senyawa

pada seluruh rentang konsentrasi yang diuji dapat mereduksi oksidatif stres dan nitrosatif stres yang diinduksi. Hasil uji terhadap oksidatif stres yang diinduksi oleh 100 μM H_2O_2 dengan uji the DCF-DA menunjukkan bahwa terjadi efek perlindungan kromatin dari oksidatif stres dan penurunan jumlah putusnya untai DNA yang disebabkan oleh pertumbuhan radikal bebas intraseluler serta tingkat radikal bebas oksigen berkurang dibandingkan dengan hasil tes pada kontrol.

Seri senyawa baru turunan 4-kloro-2-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(alifatik/siklik jenuh amino)piridazin-3(2H)-on telah berhasil disintesis dan dianalisis aktifitas antioksidannya oleh Kamble et al., (2015). Aktifitas antioksidan senyawa uji dilakukan dengan menggunakan metode uji DPPH, OH, dan radikal anion superoksida. Semua senyawa menunjukkan aktivitas hambat sedang terhadap

Tabel 3. Piridazinon untuk Antioksidan

No	Senyawa Target Turunan Piridazinon	Metode Pengujian Bioaktifitas	Hasil	Sumber
1	Turunan piridazinon tersubstitusi benziliden dan cincin heterosiklik/aromatik pada posisi 4 dan 6 (17)	✓ Uji <i>in vitro</i> yaitu uji DPPH, hidrogen peroksida (H_2O_2), nitrit oksida (NO), <i>reducing power</i> , dan <i>metal chelating</i> ✓ <i>Molecular docking</i>	antioksidan	(59)
2	Seri 3(2H)-piridazinon terikat dengan gugus aminotiazol (18)	Uji <i>in vitro</i> menggunakan metode <i>radical scavenging</i> , yaitu DPPH dan nitrit oksida (NO).	antioksidan	(60)
3	Seri turunan pirrolo[3,4-d]piridazin-1,4-dion (19)	✓ Uji <i>in vitro</i> yaitu penghambatan siklooksigenase <i>assay</i> , SRB <i>assay</i> , DCF-DA <i>assay</i> , Gries <i>assay</i> , dan fast halo <i>assay</i> ✓ Studi <i>molecular docking</i>	antioksidan	(61)
4	Cincin piridazin terikat berbagai senyawa sistem heterosiklik (20)	Uji <i>in vitro</i> menggunakan metode ABTS	antioksidan	(64)
5	Seri analaog 2H-piridazin-3-on and 6-kloropiridazin (21)	Uji <i>in vitro</i> <i>superoxide anion activity</i> dan <i>lipid peroxidation</i>	antioksidan	(14)
6	Seri turunan senyawa 4-kloro-2-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(aliphatic/siklik jenuh amino)piridazin-3(2H)-on (22)	Uji <i>in vitro</i> yaitu DPPH, OH <i>radical scavenging</i> dan <i>superoxide anion radical</i> (SOR)	antioksidan	(63)
7	Berbagai senyawa heterosiklik (piridazin, asam pirazolkarboksilat) terikat dengan gugus kumarin (23).	✓ Metode ABTS ✓ Uji <i>Bleomycin-Dependent DNA Damage</i>	antioksidan	(65)
8	Turunan pirrolo[1,2-b]piridazin dilakukan fungsionalisasi pada gugus hidroksi menghasilkan ester (24)	Lipid peroksidasi mikrosom liver tikus	antioksidan	(15)

radikal DPPH dengan nilai 49.21–83.29%. Aktivitas antioksidan tertinggi adalah senyawa **20** (83.29%) dibandingkan semua senyawa dan kontrol positif asam askorbat (76.45%). Sedangkan pada uji OH dan radikal anion superoksida, semua senyawa memiliki aktivitas antioksidan yang lemah dibandingkan kontrol positif asam askorbat.

Aktivitas antioksidan dari seri senyawa analog piridazin-3(2*H*)-on and 6-kloropiridazin telah dievaluasi menggunakan uji *in vitro* pemulung radikal metode anion superoksida dan metode peroksidasi lipid. Hasil uji mendapatkan bahwa senyawa-senyawa hasil sintesis ini memberikan mekanisme aksi antioksidan yang berbeda terhadap kedua metode uji. Sebagian besar senyawa memiliki efek hambat yang kuat terhadap anion superoksida (84 % - 99 %; 10⁻³ M), dimana efek hambat ini serupa dengan aktivitas hambat kontrol positif α -tokoferol. Lima senyawa turunan piridazin-3(2*H*)-on yang terikat kloro/floro fenil amina dan rantai samping floro fenil piperazin pada cincin piridazin memiliki aktivitas baik. Senyawa **21** yang mengandung gugus kloro pada cincin imidazole memiliki aktivitas hambat terkuat (99 %; 10⁻³ M) dibandingkan senyawa uji yang lain. Namun, pada uji peroksidasi lipid, senyawa-senyawa turunan piridazinon menunjukkan aktivitas hambat lemah, sedangkan senyawa-senyawa turunan piridazin menunjukkan tidak ada aktivitas hambat (14).

Pada penelitian lain, Hashem et al., (2019) telah melakukan sintesis senyawa baru sistem heterosiklik yang dianulasi dengan cincin piridazinon sebagai pusat. Selanjutnya, aktivitas antioksidan dianalisis menggunakan metode ABTS. Metode ABTS merupakan salah satu metode pemulung radikal (*scavenging radical*) yang menggunakan 2,2'-azinois (asam 3-etilbenztiazolin-6-sulfonat) (ABTS) sebagai sumber penghasil radikal bebas. Prinsip dasar metode ini mengukur kemampuan suatu agen antioksidan adalah meredam radikal dari ABTS, dimana hasilnya dibandingkan dengan pembanding Trolox. Hasil menunjukkan bahwa semua senyawa menunjukkan aktivitas antioksidan pada range dari lemah sampai tinggi. Aktivitas terbaik ditunjukkan oleh senyawa **22** (62,7 %) dibandingkan senyawa uji yang lain.

Sedangkan daya hambat kontrol positif asam askorbat adalah 88 %. Studi ini juga meramalkan bahwa kemampuan aktivitas antioksidan senyawa uji disebabkan oleh adanya gugus-gugus hidrazinil, diokspirazolidin, and tioamida yang mampu menyumbangkan protonnya kepada kation radikal ABTS.

Sebagai kelanjutan dari penyelidikan sebelumnya, Salem et al., (2016) meneliti aktivitas antioksidan beberapa senyawa heterosiklik yang mengandung bagian kumarin dengan sistem cincin heterosiklik, salah satunya adalah cincin piridazinon. Senyawa **23** menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi (66 %) menggunakan metode hambatan ABTS.

Ostby et al., (2001) telah mensintesis turunan senyawa 5-substituted pirrolo[1,2- b]piridazin (1-substituted 5-azaindolizin). Selanjutnya aktivitas antioksidan senyawa dianalisis secara *in vitro* menggunakan metode lipid peroksidasi TBA. Senyawa 5-metoksi-6,7-difenilpirrolo[1,2-b]piridazin (**24**) memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat (0.07 μ M) dibandingkan senyawa lain. Hasil pengamatan juga menemukan bahwa turunan senyawa dengan bagian gugus sulfonat, benzoindolizin, dan ester menyebabkan sifat lipofilisitas meningkat sehingga menurunkan aktivitas antioksidan.

Hasil Review

Pada penelitian ini, kami telah merangkum jawaban *research question* (**Tabel 1**) dari 24 artikel yang didapat sesuai kriteria inklusi yang dirangkum dalam **Tabel 2** dan **3**. Berdasarkan literatur yang didapat, uji potensi aktivitas farmakologis senyawa turunan piridazinon, masing-masing untuk terapi diabetes dan antioksidan telah dilakukan menggunakan metode uji secara *in vitro*, *in vivo* dan pendekatan *in silico*. Hasil uji menunjukkan bahwa senyawa turunan piridazinon bersifat sebagai inhibitor α glukosidase, inhibitor aldosa reduktase dan antihiperglikemik. Senyawa turunan piridazinon juga diprediksi bersifat sebagai antioksidan. Bahkan beberapa hasil uji menunjukkan turunan senyawa ini memiliki tingkat aktivitas yang lebih baik dibandingkan kontrol positif. Akan tetapi, berdasarkan hasil review ini, semua uji ini hanya baru sampai pada tahap pra-klinis. Potensi lebih jauh untuk kemungkinan melakukan uji klinis

dapat dipertimbangkan untuk pengembangan kandidat obat. terhadap turunan piridazinon ini.

Untuk meningkatkan akvifitas biologis terhadap suatu target, ahli sintesis telah melakukan strategi modifikasi struktur atau menggabungkan beberapa *scaffold* pada kandidat obat turunan piridazinon dimana bagian gugus gugus tersebut telah terbukti mendukung aktivitas farmakologis. Berdasarkan hasil penelusuran struktur terhadap turunan piridazinon, peneliti mendapatkan bahwa gugus nitro, amina, amida, sulfonilurea dan bagian asam asetat terikat cincin piridazinon merupakan bagian penting yang dapat membentuk berbagai interaksi dengan residu-residu enzim, seperti interaksi ikatan hidrogen dan Van der Waals yang dapat meningkatkan dan atau menyebabkan senyawa memiliki efek terapi. Strategi sintesis ini pada umumnya tetap berpedoman pada struktur dasar obat antidiabetes yang terbukti efektif yang beredar dipasaran, karena memang bagian-bagian ini membentuk interaksi dengan enzim target pada sisi aktif sehingga menimbulkan bioaktivitas. Penggabungan cincin piridazinon dengan cincin heterosiklik lain seperti pirazol, furfural juga dapat meningkatkan bioaktivitas.

Fenomena ini juga sama halnya dengan turunan piridazinon yang berpotensi sebagai antioksidan. Modifikasi struktur dengan variasi cincin heterosiklik atau bagian gugus tertentu dapat meningkatkan aktivitas antioksidan seperti gugus/atom terutama atom nitrogen dari gugus amina/amida dan atom oksigen dari gugus hidroksil. Mekanisme donor proton terikat atom nitrogen/oksigen terbukti efektif untuk uji antioksidan seperti uji DPPH dan uji *nitric oxide scavenging*.

Hasil review literatur ini mendukung potensi turunan piridazinon sebagai antioksidan dan antidiabetes, baik untuk pengobatan diabetes maupun pengobatan/pencegahan komplikasi diabetes. Namun, hanya dua penelitian saja yang telah membuktikan sifat antidiabetes dan antioksidan sekaligus turunan piridazinon. Padahal, berdasarkan penelitian sebelumnya, obat-obatan standar untuk diabetes seperti glibenklamida, metformin dan repaglinide juga telah diteliti memiliki dual bioaktivitas sebagai antidiabetes dan antioksidan (66). Hal ini karena

adanya keterbatasan uji pada masing-masing penelitian terdahulu yang hanya berfokus pada satu aspek saja yaitu hanya pada sifat inhibitor enzim α -glukosidase, atau hanya pada sifat inhibitor enzim aldose reduktase saja atau hanya pada sifat antioksidan saja. Oleh karena itu, uji bioaktivitas khususnya untuk uji antidiabetes dan antioksidan sekaligus untuk turunan piridazinon perlu dilakukan ke depannya untuk mendapatkan bukti sifat dualism biokativitas turunan piridazinon ini. Hal ini dapat mendukung terapi pengobatan untuk mengurangi keterbatasan penggunaan obat tunggal dan mengurangi efek samping dari obat karena meminum beberapa obat sekaligus terutama untuk penyakit yang kompleks seperti diabetes.

Analisis review ini hanya terbatas pada pencarian literatur dari database elektronik dari Google Scholar, PubMed, dan Science Direct yang tidak membatasi rentang tahun untuk hasil penelitian. Hal ini dikarenakan sangat terbatasnya penelitian terkait sifat antidiabetes dan antioksidan senyawa turunan piridazinon. Temuan ini dapat menjadi peluang untuk penelitian selanjutnya secara lebih luas terhadap senyawa turunan piridazinon dengan berbagai modifikasi struktur dan protein target mengingat banyaknya aktivitas enzim atau reseptor yang terlibat dalam mekanisme terapi antidiabetes dan antioksidan.

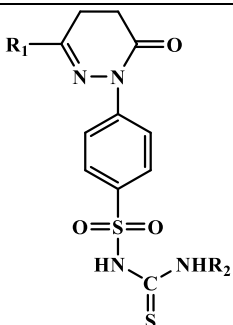
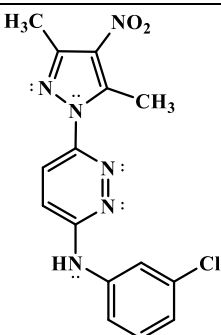
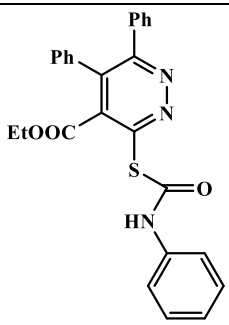
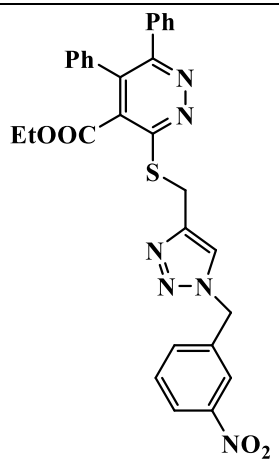
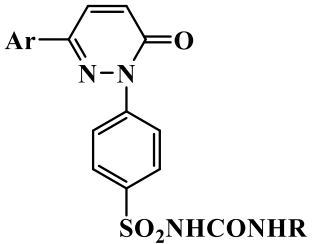
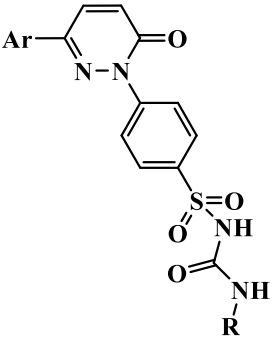
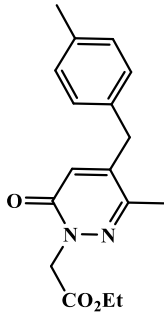
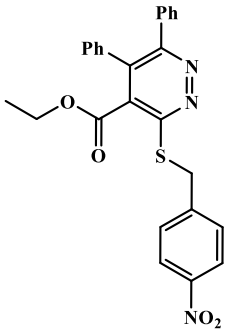
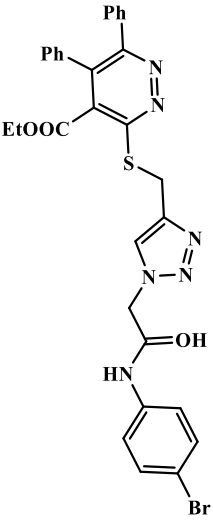
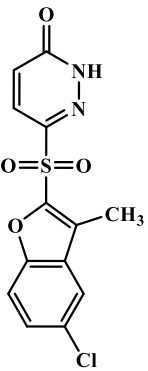
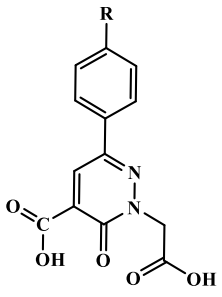
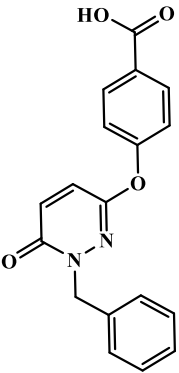
Kesimpulan

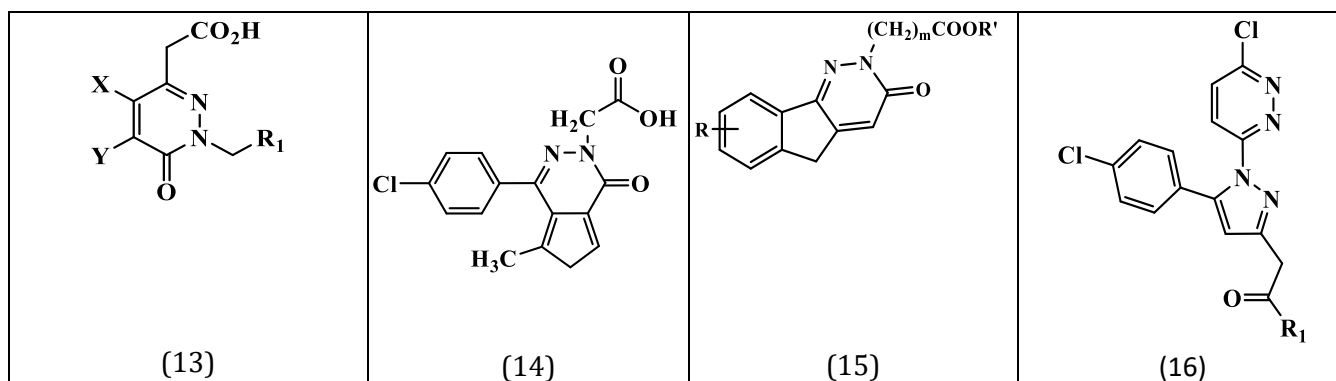
Stres oksidatif telah terbukti terlibat dalam patogenesis diabetes dan komplikasinya. Keadaan hiperglikemia dapat menginduksi stress oksidatif melalui beberapa jalur mekanisme menghasilkan spesies reaktif (ROS dan NOS). Produksi spesies reaktif yang berlebihan dan gangguan kapasitas pertahanan antioksidan pada penderita diabetes pada tahap selanjutnya dapat berkembang kearah komplikasi. Oleh karena itu, antioksidan sangat dibutuhkan untuk pengelolaan diabetes dan komplikasinya.

Pada penelitian review ini, ditemukan 24 jurnal *original research* yang sesuai dengan kriteria inklusi. Berdasarkan hasil literatur, turunan piridazinon telah ditemukan berpotensi untuk terapi diabetes dan antioksidan. Modifikasi struktur terikat cincin heterosiklik piridazinon dapat mempengaruhi kekuatan bioaktifitas

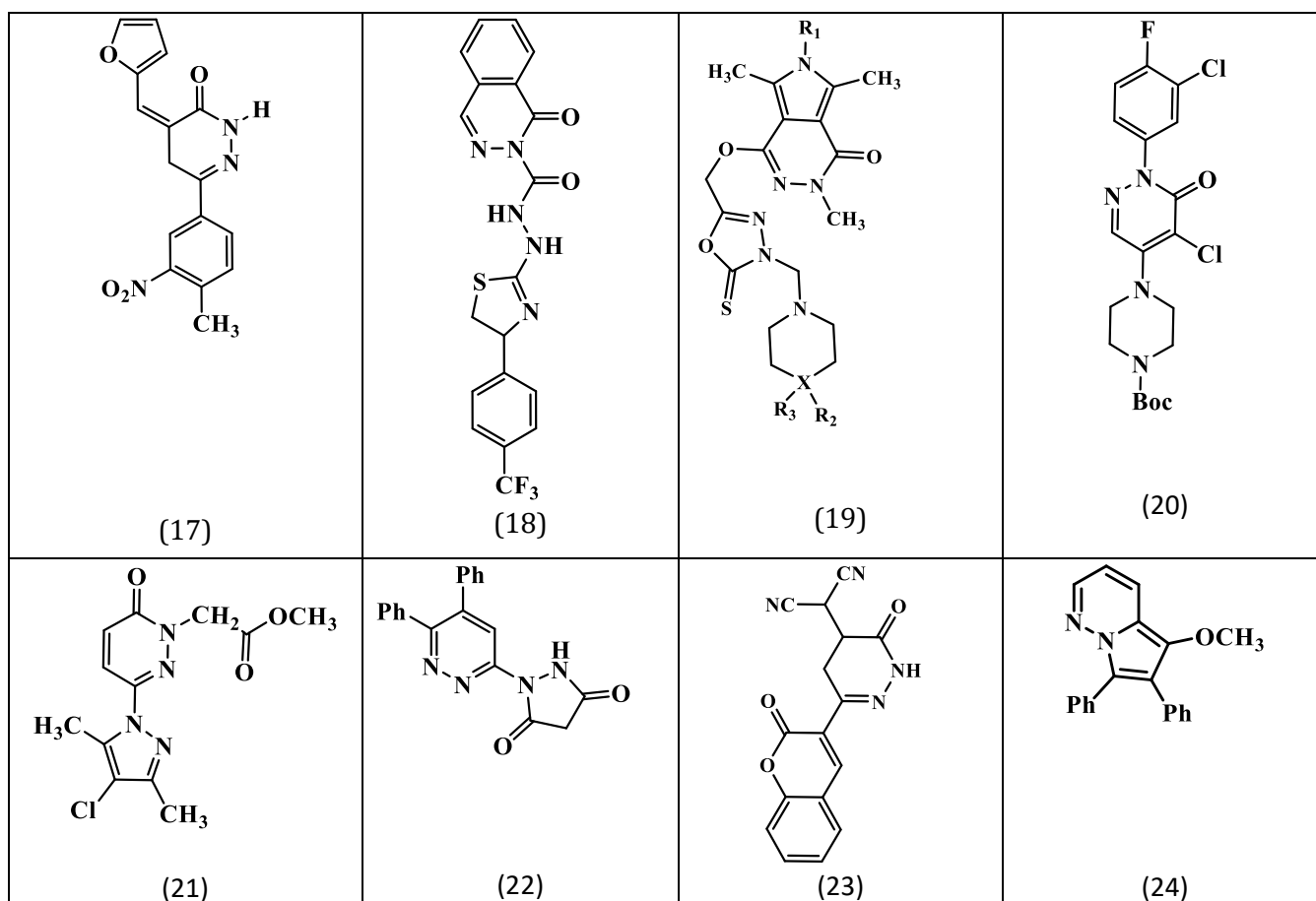
senyawa. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkaji lebih luas dan dalam sifat antidiabetes dan antioksidan senyawa turunan piridazinon. Terutama kemungkinan sifat dualisme senyawa

ini sehingga turunan piridazinon dapat dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes dan antioksidan yang aman dan efektif.

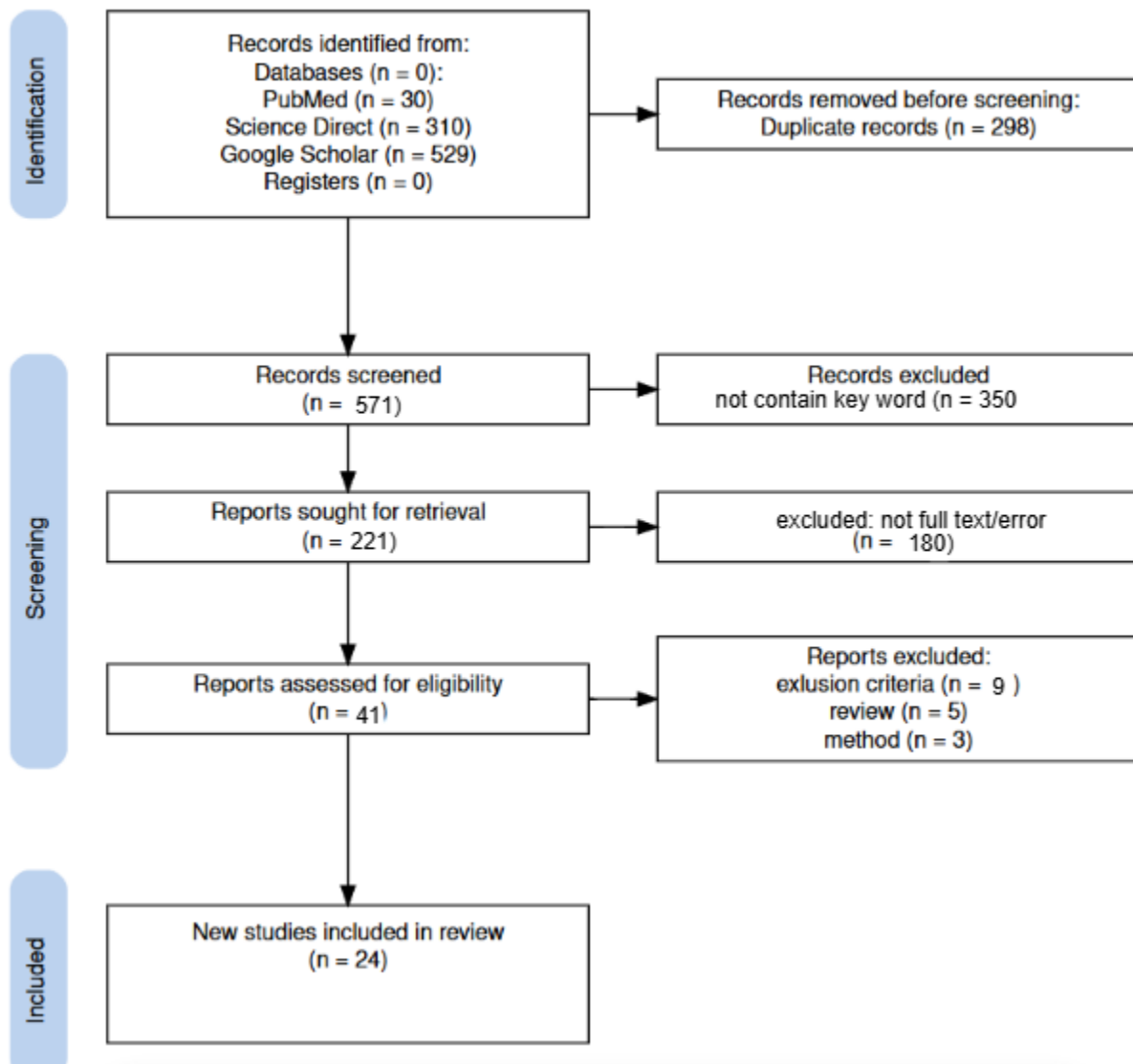
 R1 = C₆H₅Cl R2 = CH₂C₆H₅ (1)	 (2)	 (3)	 (4)
 (5)	 (6)	 (7)	 (8)
 (9)	 (10)	 (11)	 (12)



Gambar 4. Variasi Turunan Piridazinon yang Berpotensi Untuk Terapi Diabetes



Gambar 5. Variasi Turunan Piridazinon yang Berpotensi Untuk Antioksidan



Gambar 5. Hasil Pencarian Studi Literatur Review menggunakan Flow Diagram PRISMA

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penyelesaian review ini.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan review ini.

Referensi

1. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation [Internet]. Vol. 102, Diabetes Research and Clinical Practice. 2021. 147–148 p. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
2. Dowarah J, Singh VP. Anti-diabetic drugs recent approaches and advancements. *Bioorganic Med Chem*. 2020;28(5):115263.
3. Derosa G, Maffioli P. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):899–906.
4. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus: An Update on Drug–Drug Interactions. *Drug Saf*. 2014;37(11):903–19.
5. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin

- signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2011;50(5):567–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>
6. Daoui S, Direkel Ş, Ibrahim MM, Tüzün B, Chelfi T, Al-Ghorbani M, et al. Synthesis, Spectroscopic Characterization, Antibacterial Activity, and Computational Studies of Novel Pyridazinone Derivatives. *Molecules*. 2023;28(2).
7. Allam HA, Kamel AA, El-Daly M, George RF. Synthesis and vasodilator activity of some pyridazin-3(2H)-one based compounds. *Future Med Chem*. 2020;12(1):37–50.
8. Krasavin M, Shetnev A, Baykov S, Kalinin S, Nocentini A, Sharoyko V, et al. Pyridazinone-substituted benzenesulfonamides display potent inhibition of membrane-bound human carbonic anhydrase IX and promising antiproliferative activity against cancer cell lines. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;168:301–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.044>
9. Ahmed EM, Kassab AE, El-Malah AA, Hassan MSA. Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as selective COX-2 inhibitors and potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;171:25–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.036>
10. Özdemir Z, Alagöz MA, Akdemir AG, Özçelik AB, Özçelik B, Uysal M. Studies on a novel series of 3(2H)-pyridazinones: Synthesis, molecular modelling, antimicrobial activity. *J Res Pharm*. 2019;23(5):960–72.
11. Akhtar W, Verma G, Khan MF, Shaquiquzzaman M, Rana A, Anwer T, et al. Synthesis of hybrids of dihydropyrimidine and pyridazinone as potential anti-breast cancer agents. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(4):369–79.
12. Chaudhry F, Ather AQ, Akhtar MJ, Shaukat A, Ashraf M, al-Rashida M, et al. Green synthesis, inhibition studies of yeast α -glucosidase and molecular docking of pyrazolylpyridazine amines. *Bioorg Chem*. 2017;71:170–80.
13. Yaseen R, Pushpalatha H, Reddy GB, Ismael A, Ahmed A, Dheyaa A, et al. Design and synthesis of pyridazinone-substituted benzenesulphonylurea derivatives as anti-hyperglycaemic agents and inhibitors of aldose reductase – an enzyme embroiled in diabetic complications. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(6):1415–27.
14. Çalışkan-Ergün B, Şüküroğlu M, Coban T, Banoğlu E, Suzen S. Screening and evaluation of antioxidant activity of some pyridazine derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008;23(2):225–9.
15. Ostby OB, Gundersen LL, Rise F, Antonsen Y, Fosnes K, Larsen V, et al. Synthesis of 5-substituted pyrrolo[1,2-b]pyridazines with antioxidant properties. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2001;334(1):21–4.
16. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2022 Jun 1;18(2):e1230. Available from: <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
17. Miha Tişler BS. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press; 1990. 385–474 p.
18. Miha Tisler BS. Pyridazines. *Adv Heterocycl Chem* [Internet]. 1968;9:211–320. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065272508603748>
19. Cruz S, Cifuentes D, Hurtado N, Román M. Síntesis de piridazin-3(2H)-onas asistida por microondas en condiciones libre de disolvente. *Inf Tecnol*. 2016;27(5):57–62.
20. Dundar Y, Kuyrukcu O, Eren G, Senol Deniz FS, Onkol T, Orhan IE. Novel pyridazinone derivatives as butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Chem*. 2019;92(September).
21. Giustiniano M, Mercalli V, Amato J, Novellino E, Tron GC. Exploiting the Electrophilic and

- Nucleophilic Dual Role of Nitrile Imines: One-Pot, Three-Component Synthesis of Furo[2,3-d]pyridazin-4(5H)-ones. *Org Lett*. 2015;17(16):3964–7.
22. Yoon YJ, Koo IS, Jong KP. Characteristic effects of 4,5-disubstituted pyridazin-3-one derivatives with various functional groups: Ab initio study. *Bull Korean Chem Soc*. 2007;28(8):1363–70.
 23. Khan A, Diwan A, Thabet HK, Imran M. Synthesis of novel N-substitutedphenyl-6-oxo-3-phenylpyridazine derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):573–84.
 24. Gökçe M, Utku S, Küpeli E. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives. *Eur J Med Chem*. 2009;44(9):3760–4.
 25. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016;26(4):285–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.006>
 26. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH J Kesehat dan Kedokt*. 2019;1(1):48–52.
 27. Davydov V V, Dobaeva NM, Bozhkov AI. Possible role of alteration of aldehyde ' s scavenger enzymes during aging. 2004;39:11–6.
 28. Alexiou P, Pegklidou K, Chatzopoulou M, Nicolaou I, Demopoulos V. Aldose Reductase Enzyme and its Implication to Major Health Problems of the 21st Century. *Curr Med Chem*. 2009;16(6):734–52.
 29. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):27–39.
 30. Abuelizz HA, Iwana NANI, Ahmad R, Anouar EH, Marzouk M, Al-Salahi R. Synthesis, biological activity and molecular docking of new tricyclic series as α -glucosidase inhibitors. *BMC Chem* [Internet]. 2019;13(3):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0560-4>
 31. Keri RS, Patil MR, Patil SA, Budagupi S. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2015;89:207–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.059>
 32. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis*. 2016;7(1):90–110.
 33. Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(9):825–31.
 34. Penckofer S, Schwartz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(2):68–85.
 35. Kizub I V., Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;174(2):230–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.117>
 36. Jubaidi FF, Zainalabidin S, Taib IS, Abdul Hamid Z, Mohamad Anuar NN, Jalil J, et al. The Role of PKC-MAPK Signalling Pathways in the Development of Hyperglycemia-Induced Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
 37. Kaneto H, Xu G, Song KH, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, et al. Activation of the Hexosamine Pathway Leads to Deterioration of Pancreatic β -Cell Function through the Induction of Oxidative Stress. *J Biol Chem* [Internet]. 2001;276(33):31099–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M104115200>
 38. Chen H, Ing BL, Robinson KA, Feagin AC, Buse

- MG, Quon MJ. Effects of overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT) and glucosamine treatment on translocation of GLUT4 in rat adipose cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1997;135(1):67–77.
39. Bonnefont-Rousselot D. The Role of Antioxidant Micronutrients in the Prevention of Diabetic Complications. *Treat Endocrinol*. 2004;3(1):41–52.
40. Pavithra D, Praveen D, Ranadheer Chowdary P, Vijey Aanandhi M. A prospective study on role of vitamin e supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(Special Issue 4):81–4.
41. Mason SA, Della Gatta PA, Snow RJ, Russell AP, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2016;93:227–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006>
42. Namkhah Z, Ashtary-Larky D, Naeini F, Clark CCT, Asbaghi O. Does vitamin C supplementation exert profitable effects on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes? A systematic review and dose-response meta-analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;169(April):105665. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105665>
43. Barman S, Srinivasan K. Diabetes and zinc dyshomeostasis: Can zinc supplementation mitigate diabetic complications? *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022;62(4):1046–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1833178>
44. Wang T, Li X, Zhou B, Li H, Zeng J, Gao W. Anti-diabetic activity in type 2 diabetic mice and α -glucosidase inhibitory, antioxidant and anti-inflammatory potential of chemically profiled pear peel and pulp extracts (Pyrus spp.). *J Funct Foods* [Internet]. 2015;13:276–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.049>
45. Bashir R, Yaseen S, Ovais S, Hamid H, Alam MS, Samim M, et al. Synthesis and blood glucose lowering activity of some novel benzenesulfonylthiourea derivatives substituted with 6-aryl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones. *Med Chem Res*. 2012;21(4):428–36.
46. Moghimi S, Toolabi M, Salarinejad S, Firoozpour L, Sadat Ebrahimi SE, Safari F, et al. Design and synthesis of novel pyridazine N-aryl acetamides: In-vitro evaluation of α -glucosidase inhibition, docking, and kinetic studies. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;102(June):104071. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104071>
47. Moghimi S, Salarinejad S, Toolabi M, Firoozpour L, Esmaeil Sadat Ebrahimi S, Safari F, et al. Synthesis, in-vitro evaluation, molecular docking, and kinetic studies of pyridazine-triazole hybrid system as novel α -glucosidase inhibitors. *Bioorg Chem* [Internet]. 2021;109:104670. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/33588241>
48. Rathish IG, Javed K, Bano S, Ahmad S, Alam MS, Pillai KK. Synthesis and blood glucose lowering effect of novel pyridazinone substituted benzenesulfonylurea derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2009;44(6):2673–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.12.013>
49. Zaoui Y, Ramli Y, Tan SL, Tiekink ERT, Chemlal L, Mague JT, et al. Synthesis, structural characterisation and theoretical studies of a novel pyridazine derivative: Investigations of anti-inflammatory activity and inhibition of α -glucosidase. *J Mol Struct* [Internet]. 2021;1234:130177. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130177>

50. Loghman Firoozpour, Setareh Moghimi, Somayeh Salarinejad, Mahsa Toolabi, Mahdi Rafsanjani, Roya Pakrad, Farzaneh Salmani, Seyed Mohammad Shokrolahi, Seyed Esmail Sadat Ebrahimi SK and AF. Synthesis, α -Glucosidase inhibitory activity and docking studies of Novel Ethyl 1,2,3-triazol-4-ylmethylthio-5,6-diphenylpyridazine-4-carboxylate derivatives. *BMC Chem.* 2023;17(1):4–13.
51. Mylari BL, Armento SJ, Beebe DA, Conn EL, Coutcher JB, Dina MS, et al. A novel series of non-carboxylic acid, non-hydantoin inhibitors of aldose reductase with potent oral activity in diabetic rat models: 6-(5-Chloro-3-methylbenzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one and congeners. *J Med Chem.* 2005;48(20):6326–39.
52. Coudert P, Albuissou E, Boire J, Duroux E, Bastide P, Couquelet J. Synthesis of pyridazine acetic acid derivatives possessing aldose reductase inhibitory activity and antioxidant properties. *Eur J Med Chem.* 1994;29(6):471–7.
53. Akdağ M, Özçelik AB, Demir Y, Beydemir Ş. Design, synthesis, and aldose reductase inhibitory effect of some novel carboxylic acid derivatives bearing 2-substituted-6-aryloxy-pyridazinone moiety. *J Mol Struct [Internet].* 2022;1258:132675. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286022003489>
54. Banavara L. Mylari, William J. Zembrowski, Thomas A. Beyer, Charles E. Aldinger and TWS. Orally Active Aldose Reductase Inhibitors: Indazoleacetic, Oxopyridazineacetic, and Oxopyridopyridazineacetic Acid Derivatives. *J Med Chem.* 1992;35(3):2155–62.
55. Costantino L, Rastelli G, Vescovini K, Cignarella G, Vianello P, Corso A Del, et al. Synthesis, Activity, and Molecular Modeling of a New Series of Tricyclic Pyridazinones as Selective Aldose Reductase Inhibitors. 1996;2623(96):4396–405.
56. Costantino L, Rastelli G, Gamberini MC, Giovannoni MP, Piaz VD, Vianello P, et al. Isoxazolo-[3,4-d]-pyridazin-7-(6H)-one as a potential substrate for new aldose reductase inhibitors. *J Med Chem.* 1999;42(11):1894–900.
57. Şüküroğlu M, Çalışkan-Ergün B, Das-Evcimen N, Sarıkaya M, Banoğlu E, Suzen S. Screening and evaluation of rat kidney aldose reductase inhibitory activity of some pyridazine derivatives. *Med Chem Res.* 2007;15(7–8):443–51.
58. Firoozpour L, Kazemzadeh Arasi F, Toolabi M, Moghimi S, Armandeh M, Salmani F, et al. Design, synthesis and α -glucosidase inhibition study of novel pyridazin-based derivatives. *Med Chem Res [Internet].* 2023;32(4):713–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03027-9>
59. Khokra SL, Khan SA, Thakur P, Chowdhary D, Ahmad A, Husain A. Synthesis, Molecular Docking and Potential Antioxidant Activity of Di/Trisubstituted Pyridazinone Derivatives. *J Chinese Chem Soc.* 2016;63(9):739–50.
60. Yamall C, Ozan Gülcan H, Kahya B, Çobanoğlu S, Kadir Şüküroğlu M, Doğruer DS. Synthesis of some 3(2H)-pyridazinone and 1(2H)-phthalazinone derivatives incorporating aminothiazole moiety and investigation of their antioxidant, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase inhibitory activities. *Med Chem Res.* 2015;24(3):1210–7.
61. Szczukowski Ł, Redzicka A, Wiatrak B, Krzyżak E, Marciniak A, Gębczak K, et al. Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives with promising anti-inflammatory and antioxidant activity. *Bioorg Chem [Internet].* 2020;102:104035. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104035>
62. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016.
63. Kamble VT, Sawant AS, Sawant SS, Pisal PM,

- Gacche RN, Kamble SS, et al. Synthesis and evaluation of new 4-Chloro-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-(aliphatic/cyclic saturated amino)pyridazin-3(2H)-one derivatives as anticancer, antiangiogenic, and antioxidant agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2015;348(5):338–46.
64. Hashem HE, Haneen DSA, Saied KF, Youssef ASA. Synthesis of new annulated pyridazine derivatives and studying their antioxidant and antimicrobial activities. *Synth Commun* [Internet]. 2019;49(22):3169–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1658786>
 65. Salem MAI, Marzouk MI, El-Kazak AM. Synthesis and characterization of some new coumarins with in vitro antitumor and antioxidant activity and high protective effects against DNA damage. *Molecules*. 2016;21(2).
 66. Chukwunonso Obi B, Chinwuba Okoye T, Okpashi VE, Nonye Igwe C, Olisah Alumanah E. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide, and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–5.