

TINJAUAN EFEK ANTIDIABETES TANAMAN SELEDRI (*Apium graveolens*)

Riska Nelinda, Nasrul Wathoni

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Jatinangor 45363
riskanelinda811@gmail.com

Abstrak

Diabetes masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia, termasuk Indonesia. Menurut *International Diabetes Federation*, Indonesia menduduki peringkat ke-7 di dunia, dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 10,3 juta orang pada tahun 2017. Diabetes merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Banyak penelitian menunjukkan partisipasi radikal bebas dalam patogenesis diabetes dan komplikasinya. Pada diabetes, radikal bebas dapat mengganggu sistem pertahanan antioksidan tubuh, yang akhirnya mengarah pada timbulnya stress oksidatif. Seledri (*Apium graveolens*) adalah salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antidiabetes karena sifat antioksidan yang dimilikinya. Sebagai agen antidiabetes, *Apium graveolens* meningkatkan metabolisme glukosa dengan cara mengurangi resistensi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin dengan jalan melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif yang diinduksi oleh AGEs. Senyawa antioksidan, flavonoid, yang berpotensi sebagai agen antidiabetes dan terdapat pada seledri adalah apigenin, luteolin, dan kamferol.

Kata kunci: diabetes, antioksidan, hipoglikemik, *Apium graveolens*

Abstract

*Diabetes is still a major health problem in the world, including Indonesia. According to International Diabetes Federation, Indonesia is ranked 7th in the world, with the number of diabetics as much as 10.3 million people in 2017. Diabetes is a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia. Many studies have shown free radical participation in the pathogenesis of diabetes and its complications. In diabetes, free radicals can disrupt the body's antioxidant defense system, which eventually leads to oxidative stress. Celery (*Apium graveolens*) is one plant that has antidiabetic activity due to its antioxidant properties. As an antidiabetic agent, *Apium graveolens* improves glucose metabolism by reducing insulin resistance, and improves insulin secretion by protecting pancreatic β cells from further AGEs-induced oxidative stress. Antioxidant compounds, flavonoids, which potential as antidiabetic agents and are found in celery are apigenin, luteolin, and kamferol.*

Keywords: diabetes, antioxidants, hypoglycemic, *Apium graveolens*

PENDAHULUAN

Diabetes adalah salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan utama di dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa, pada tahun 2017 terdapat sekitar 425 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun hidup dengan diabetes di seluruh dunia, dan Indonesia termasuk ke

dalam 10 besar negara dengan tingkat diabetes tertinggi di dunia. Menurut IDF, Indonesia berada pada peringkat ke-7, dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 10,3 juta orang pada tahun 2017. IDF juga menyebutkan bahwa, jika tren ini terus berlanjut, maka jumlah tersebut diperkirakan meningkat menjadi 16,7 juta orang pada tahun 2045. Peningkatan jumlah

tersebut disebabkan oleh pertumbuhan penduduk, peningkatan usia rata-rata penduduk, dan peningkatan prevalensi diabetes pada setiap usia (1).

Terapi farmakologi untuk diabetes dapat dilakukan dengan cara menggunakan obat-obat sintetis, seperti insulin dan antidiabetika oral (2,3). Obat-obat tersebut bertindak dengan berbagai mekanisme untuk mengontrol kadar glukosa darah. Akan tetapi, mereka dapat menimbulkan efek samping yang serius seperti hipoglikemia berat, keracunan asam laktat dan gangguan gastrointestinal (4). Dikarenakan adanya efek samping serius yang dapat ditimbulkan oleh obat-obat sintetis, maka diperlukan alternatif pengobatan yang memiliki efek samping minimal, seperti obat-obat herbal (2).

Obat-obat herbal dengan aktivitas antidiabetes secara luas dapat digunakan karena sifatnya yang lebih sesuai dengan tubuh manusia, lebih mudah tersedia dan lebih sedikit efek samping bila dibandingkan dengan obat-obat sintetis (2). Seledri (*Apium graveolens*) adalah salah satu tanaman obat yang secara empiris digunakan di negara Cina dan India untuk mengobati diabetes (5,6). Selain itu, beberapa penelitian ilmiah telah melaporkan adanya aktivitas antidiabetes dari tanaman tersebut (7). Pada artikel ini akan ditinjau mengenai efek antidiabetes yang ditimbulkan oleh tanaman seledri (*Apium graveolens*).

Diabetes

Diabetes mellitus merupakan sekelompok gangguan metabolisme lemak, karbohidrat, dan protein, yang ditandai dengan hiperglikemia, yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya (8–10). Hiperglikemia kronis pada diabetes dikaitkan dengan komplikasi mikrovaskuler jangka panjang yang mempengaruhi mata, ginjal dan saraf, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) (9).

Patofisiologi Diabetes

Diabetes mellitus terbagi menjadi dua tipe utama: tipe I (*Insulin Dependent Diabetes mellitus* atau IDDM) dan tipe II (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau NIDDM). IDDM terjadi karena insufisiensi insulin. Pada tipe ini, tubuh tidak menghasilkan insulin dan pasien sepenuhnya bergantung pada pasokan insulin dari luar. IDDM lebih sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Umumnya, IDDM disebabkan oleh reaksi autoimun, tetapi proses yang jarang diketahui atau idiopatik dapat berkontribusi. Diabetes yang disebabkan oleh reaksi autoimun dapat terjadi pada semua usia, terutama pada masa kanak-kanak dan remaja. Individu yang lebih muda biasanya memiliki tingkat kerusakan sel β yang cepat dan hadir dengan ketoasidosis, sementara orang dewasa sering mempertahankan sekresi insulin

yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun, yang sering disebut sebagai diabetes autoimun laten pada orang dewasa (11).

Pasien yang menderita NIDDM tidak dapat merespon insulin dan dapat diobati dengan olahraga, manajemen diet dan pengobatan. Diabetes tipe ini sebagian besar terjadi pada orang gemuk di atas usia 40 tahun. NIDDM adalah tipe yang paling sering terjadi. Hipertensi, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, dan aterosklerosis sering dikaitkan dengan diabetes. Baik diabetes tipe I atau pun tipe II sering menunjukkan beberapa gejala seperti, kadar gula darah tinggi, rasa haus yang tidak biasa, rasa lapar yang ekstrim, sering buang air kecil, kelemahan ekstrim, penglihatan kabur dan lain-lain (12).

Meskipun patofisiologi diabetes tidak sepenuhnya dipahami, banyak penelitian menunjukkan partisipasi radikal bebas dalam patogenesis diabetes (12) dan komplikasinya (13,14). Radikal bebas dapat merusak molekul seluler, protein, lipid dan DNA, yang menyebabkan fungsi sel menjadi terganggu. Bahkan, kelainan pada lipid dan protein adalah salah satu alasan utama berkembangnya komplikasi diabetes. Selama diabetes, radikal bebas mengoksidasi lipoprotein, dan berbagai ketidakaturan metabolisme lipoprotein juga terjadi pada very-low-density lipoprotein (VLDL), low-density lipoprotein (LDL) dan high-density

lipoprotein (HDL) (15). Protein ekstraseluler yang berbeda juga diubah menjadi glikoprotein karena glukosa darah tinggi, yang berhubungan dengan komplikasi diabetes tingkat berat (16). Spesies oksigen reaktif (ROS) dilaporkan dibentuk dalam jaringan berbeda pada diabetes (17) oleh berbagai sumber seperti reaksi glikosilasi nonenzimatik (18,19), rantai transpor elektron di mitokondria (20) dan membran-menuju NADPH oksidase (21,22). ROS juga terlibat dalam perkembangan resistensi insulin serta disfungsi sel β pankreas (23). Selain itu, produk akhir glikasi (AGEs) diproduksi oleh glikosilasi protein nonenzimatik, yang cenderung memuncak pada molekul aktif dalam jaringan yang menciptakan kelainan pada fungsi sel dan jaringan (24,25). Pada diabetes, ROS dapat mengganggu sistem pertahanan antioksidan tubuh, yang akhirnya mengarah pada timbulnya stress oksidatif (26). Antioksidan alami telah dilaporkan dapat mengurangi stres oksidatif pada diabetes eksperimental (27). Oleh sebab itu, senyawa antidiabetes dengan sifat antioksidan mungkin bermanfaat pada diabetes (15,28).

Efek Antidiabetes *Apium graveolens*

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan herbal medis dan rempah-rempah dari suku Apiaceae (29–31), yang banyak digunakan sebagai makanan dan juga dalam pengobatan tradisional (32). Bagian-bagian yang digunakan dalam

tanaman ini termasuk biji, daun, dan herba (30). Diantara senyawa kimia yang terkandung di dalam tanaman seledri yaitu flavonoid (33), terpenoid, alkaloid, dan steroid (34).

Seledri adalah herbal yang dikenal kaya antioksidan (35). Adanya senyawa seperti limonen, selinen, furanokumarin glikosida (29), flavonoid (senyawa utama: apigenin, luteolin, kamferol) (36,37), serta Vitamin A dan C (29,34), menjadi alasan mengapa seledri secara luas digunakan dalam pengobatan tradisional (34).

Secara tradisional, seledri digunakan untuk sebagai diuretik, pencahar, dan obat penenang (38). Seledri dapat mencegah penyakit kardiovaskular (39) penyakit kuning, penyakit hati, hipertensi, gout, dan gangguan rematik (31,38). Aktivitas terapeutik dari seledri telah dilaporkan dalam penelitian-penelitian ilmiah, diantaranya adalah aktivitas antikanker (40,41), antiinflamasi (42), antijamur (43,44), antibakteri (45,46), antihipertensi (47,48), dan antidiabetes (49–51).

Fokus pada aktivitas antidiabetes tanaman seledri, berikut adalah rangkuman hasil penelitian yang telah dilaporkan:

Metode	Hasil	Peneliti
Diabetes diinduksi pada tikus dengan pemberian aloksan (200 mg/kg/i.p.) Ekstrak etanol daun seledri dan bunga brokoli (150 dan 300 mg/kg /BB untuk setiap ekstrak) diberikan kepada tikus diabetes selama 30 hari.	Terjadi penurunan yang signifikan terhadap kadar gula darah, trigliserida, total kolesterol, urea, kreatinin, dan aktivitas enzim hati	Abozid et all, 2018 (49)
Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol normal, kontrol positif (aloksan), dan 3 kelompok uji (infus daun seledri konsentrasi 5%, 10%, dan 15%), pengamatan selama 14 hari	Pemberian infusa daun seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus uji.	Syarifahnur et all, 2018 (50)
Tikus Sprague Dawely dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, kontrol normal, kontrol negative, kontrol positif (Glibenklamid 600 µg/kgBB), dan kelompok uji (Ekstrak etanol biji seledri 400 mg/kgBB). Metode pengujian menggunakan induksi Streptozotosin 60 mg/kgBB secara i.p.	Ekstrak etanol biji seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan konsentrasi insulin serum pada tikus uji	Niaz et all, 2013 (7)
Streptozotosin (STZ) disuntikkan secara i.p untuk menginduksi diabetes. Efek ekstrak heksana biji seledri dan glibenclamide (sebagai kontrol	ekstrak biji seledri efektif dalam mengendalikan hiperglikemia dan hiperlipidemia pada tikus diabetes, dan	Tashakori

Metode	Hasil	Peneliti
positif) dibandingkan. Sampel darah dianalisis pada hari 0, 18, dan 33, dan evaluasi histopatologi dilakukan pada akhir penelitian.	menunjukkan efek protektif terhadap toksisitas pankreas yang dihasilkan dari induksi STZ.	et all, 2016 (51)
Tikus diabetes (induksi STZ) dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, kontrol positif, kontrol negatif, dan 3 kelompok uji (ekstrak: daun fumitory, daun seledri, dan lemon secara beruturan). Histopatologi pankreas juga diamati.	Ekstrak daun fumitori dan seledri secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah, tetapi tidak pada ekstrak lemon. Pengamatan histopatologi menunjukkan mekanisme hipoglikemik ekstrak daun seledri bukan lewat stimulasi sel β pankreas	Jelodar et all, 2007 (52)
Tikus diinduksi diabetes tipe 1 dan 2 menggunakan STZ. Efek antidiabetes dan antiglikasi ekstrak kloroform seledri (400 mg/kg) diamati secara in vivo dan invitro selama 30 hari	Ekstrak kloroform seledri (AG-C) secara signifikan memiliki aktifitas antiglikasi dan antidiabetes. AG-C meningkatkan metabolisme glukosa dengan cara mengurangi resistensi insulin, dan menstimulasi produksi insulin dengan cara melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif. AG-C menghambat abnormalitas lipid, dan bersifat protektif terhadap hati dan ginjal.	Gutierrez et all, 2014 (53)

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilaporkan, diketahui bahwa efek antidiabetes dari tanaman seledri (*Apium graveolens*) disebabkan oleh sifat antioksidan yang dimilikinya. Sebagai agen antidiabetes, *Apium graveolens* meningkatkan metabolisme glukosa dengan cara mengurangi resistensi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin dengan jalan melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif yang diinduksi oleh AGEs (53).

Senyawa antioksidan yang berperan dalam manajemen diabetes adalah flavonoid (54). Seperti yang telah

disebutkan sebelumnya, seledri mengandung flavonoid, dengan konstituen utama yaitu luteolin apigenin, dan kamferol (36,37). Apigenin dan luteolin adalah inhibitor *sodium glucose co-transporter2* (SGLT2) potensial untuk diabetes neuropati dan luteolin memperbaiki peradangan terkait resistensi insulin endotel pada jalur sintesis nitrit oksidase (55). Kamferol dapat menjadi senyawa antidiabetes alami yang melindungi sel beta pankreas dari kerusakan yang mengarah pada diabetes tipe 2 (56).

Simpulan

Efek antidiabetes dari tanaman seledri (*Apium graveolens*) disebabkan oleh sifat antioksidan yang dimilikinya. Sebagai agen antidiabetes, *Apium graveolens* meningkatkan metabolisme glukosa dengan cara mengurangi resistensi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin dengan jalan melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif yang diinduksi oleh AGEs. Senyawa antioksidan pada seledri, yang berpotensi sebagai agen antidiabetes yaitu, apigenin, luteolin, dan kamferol

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdullah, Ph.D., Apt. atas ilmu yang diberikan pada mata kuliah Metode Penelitian.

Referensi

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 17]. Available from: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
2. Surya S, Salam AD, Tomy DV, Carla B, Kumar RA, Sunil C. Diabetes mellitus and medicinal plants-a review. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2014;4(5):337–47.
3. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Med*. 2017;130(6):S4–17.
4. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 2004;92(1):1–21.
5. Jia W, Gao W, Tang L. Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phyther Res*. 2003;17:1127–34.
6. Shukla A, Bukhariya V, Mehta J, Bajaj J, Charde R, Charde M, et al. Herbal Remedies for Diabetes: an Overview. *Int J Biomed Adv Res*. 2011;2(1):57–68.
7. Niaz K, Gull S, Zia MA. Antihyperglycemic / Hypoglycemic Effect of Celery Seeds (*Ajwain* / *Ajmod*) in Streptozotocin induced Diabetic Rats. *J Rawalpindi Med Coll*. 2013;17(1):134–7.
8. Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management-A review. *Int J Drug Dev Res*. 2013;5(2):1–23.
9. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42:S10–5.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S62–9.
11. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.
12. Matteucci E, Giampietro O. Oxidative Stress in Families of Type 1. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1182–6.
13. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1988;5(2):113–24.
14. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2001;15(4):203–10.

15. Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S, Paul a DT. Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(3):163–73.
16. Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(3):65–70.
17. Baynes JW, Thorpe SR. Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications. *Diabetes.* 1999;48:1–9.
18. Sakurai T, Tsuchiya S. Superoxide production from nonenzymatically glycated protein. *FEBS Lett.* 1988;236(2):406–10.
19. Goodarzi MT, Navidi AA, Rezaei M, Babahmadi-Rezaei H. Oxidative damage to DNA and lipids: Correlation with protein glycation in patients with type 1 diabetes. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(2):72–6.
20. Brownlee M. Biology of Diabetic Complications. *Nature.* 2001;414:813–20.
21. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):7–11.
22. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Generation of superoxide by the mitochondrial Complex I. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg.* 2006;1757(5–6):553–61.
23. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23(5):599–622.
24. Elgawish A, Glomb M, Friedlander M, Monnier VM. Protein Chemistry and Structure: Involvement of Hydrogen Peroxide in Collagen Cross-linking by High Glucose in Vitro and in Vivo. *J Biiological Chem.* 1996;271(22):12964–71.
25. Brownlee, M.D M. Advanced Protein Glycosylation in Diabetes and Aging. *Annu Rev Med.* 1995;46(1):223–34.
26. Komosińska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68(3):207–16.
27. Al-Sa'aidi, A.; Alrodhan, M.N.A.; Ismael AK. Antioxidant activity of n-butanol extract of celery (*Apium graveolens*) seed in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Res Pharm Biotechnol.* 2012;4(2):24–9.
28. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *J Diabetes Complications.* 2013;27(2):103–13.
29. Al, Alaa Helaly D, Baek JP, Mady E, Eldekashy MHZ, Craker L. Phytochemical Analysis of Some Celery Accessions. *J Med Act Plants.* 2015;4(12):1–71.
30. Tobyn G, Denham A, Whitelegg M. *Apium graveolens*, wild celery. In: Medical Herbs. 2011. p. 79–89.
31. Malhotra SK. *Celery*. In: Handbook of Herbs and Spices: Second Edition. 2012. p. 249–67.
32. Al-Asmari AK, Athar MT, Kadasah SG. An Updated Phytopharmacological Review on Medicinal Plant of Arab Region: *Apium graveolens* Linn. *Pharmacogn Rev.* 2017;11(21):13–8.
33. Li P, Jia J, Zhang D, Xie J, Xu X, Dongzhi W. Food & Function In vitro and in vivo antioxidant activities of a fl avonoid. *Food Funct.* 2014;5:50–6.

34. Kooti W, Ali-akbari S, Asadi-samani M, Ghadery H, Ashtary-larky D. A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Adv Herb Med*. 2014;1(1):48–59.
35. Kooti W, Mansouri E, Ghasemiboroon M, Harizi M, Ashtary-Larky D, Afrisham R. The effects of hydroalcoholic extract of *Apium graveolens* leaf on the number of sexual cells and testicular structure in rat. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2014;9(4):1–6.
36. Han D, Row KH. Determination of luteolin and apigenin in celery using ultrasonic-assisted extraction based on aqueous solution of ionic liquid coupled with HPLC quantification. *J Sci Food Agric*. 2011;91(15):2888–92.
37. Kooti W, Daraei N. A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *J Evidence-Based Complement Altern Med*. 2017;22(4):1029–34.
38. Sufiyan Fazal S, Singla RK. Review on the Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Glob J Pharm Sci*. 2012;2(1):36–42.
39. Sowbhagya HB, Srinivas P, Krishnamurthy N. Effect of enzymes on extraction of volatiles from celery seeds. *Food Chem*. 2010;120(1):230–4.
40. Al-jumaily RMK. Evaluation of Anticancer Activities of Crude Extracts of *Apium graveolens* L. Seeds in Two Cell Lines, RD and L20B in vitro. *Iraqi J Cancer Med Genet*. 2010;3(2):18–23.
41. Köken T, Koca B, Özkurt M, Erkasap N, Kuş G, Karalar M. *Apium graveolens* Extract Inhibits Cell Proliferation and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Induces Apoptosis in the Human Prostatic Carcinoma Cell Line LNCaP. *J Med Food*. 2016;19(12):1166–71.
42. Lewis DA, Tharib SM, Veitch GBA. The anti-inflammatory activity of celery *apium graveolens* L. (Fam. Umbelliferae). *Pharm Biol*. 1985;23(1):27–32.
43. Ardelia PI, Andrini F, Hamidy MY. Aktivitas Antijamur Air Perasan Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap *Candida albicans* Secara In Vitro. *JIK*. 2010;4(2):102–7.
44. Momin RA, Nair MG. Mosquitocidal, nematocidal, and antifungal compounds from *Apium graveolens* L. seeds. *J Agric Food Chem*. 2001;49(1):142–5.
45. Mišić D, Zizovic I, Stamenić M, Ašanin R, Ristić M, Petrović SD, et al. Antimicrobial activity of celery fruit isolates and SFE process modeling. *Biochem Eng J*. 2008;42(2):148–52.
46. Din ZU, Shad AA, Bakht J, Ullah I, Jan S. In vitro antimicrobial, antioxidant activity and phytochemical screening of *Apium graveolens*. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2015;28(5):1699–705.
47. Moghadam MH, Imenshahidi M, Mohajeri SA. Antihypertensive Effect of Celery Seed on Rat Blood Pressure in Chronic Administration. *J Med Food*. 2013;16(6):558–63.
48. Tashakori-Sabzevar F, Razavi BM, Imenshahidi M, Daneshmandi M, Fatehi H, Sarkarizi YE, et al. Evaluation of mechanism for antihypertensive and vasorelaxant effects of hexanic and hydroalcoholic extracts of celery seed in normotensive and hypertensive rats. *Brazilian J Pharmacogn*. 2016;26(5):619–26.
49. Abozid MM, El-rahman HSMA, Mohamed MS. Evaluation of the Potential Anti-diabetic Effect of *Apium graveolens* and *Brassica oleracea* Extracts in Alloxan induced

- Diabetic Rats. *Int J Pharm Sci.* 2018;49(2):39–44.
50. Syarifahnur F, Hasan M, Karmil TF, Budiman H. The Effect of Celery Leaves Infusa (*Apium graveolens* L) on Reducing Level of Blood Glucose on Rat (*Rattus norvegicus*) Induced by Alloxan. *J Med Vet.* 2018;12(1):36–9.
 51. Tashakori-Sabzevar F, Ramezani M, Hosseinzadeh H, Parizadeh SMR, Movassaghi AR, Ghorbani A, et al. Protective and hypoglycemic effects of celery seed on streptozotocin-induced diabetic rats: experimental and histopathological evaluation. *Acta Diabetol.* 2016;53(4):609–19.
 52. Jelodar G, Maleki M, Sirus S. Effect of fumitory, celery and lemon on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan diabetic rats. *J Appl Anim Res.* 2007;31(1):101–4.
 53. Gutierrez RMP, Juarez VA, Saucedo JV, Sosa IA. In vitro and in vivo antidiabetic and antiglycation properties of *apium graveolens* in type 1 and 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmacology.* 2014;10(7): 368–79.
 54. Marella S. Flavonoids-The Most Potent Poly-phenols as Antidiabetic Agents: An Overview. *Mod Approaches Drug Des.* 2017;1(3):1–5.
 55. Rahbar S, Figarola JL. Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys.* 2003;419(1):63–79.
 56. Kasetti RB, Rajasekhar MD, Kondeti VK, Fatima SS, Kumar EGT, Swapna S, et al. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of methanol:water (4:1) fraction isolated from aqueous extract of *Syzygium alternifolium* seeds in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(4):1078–84.