



Efek Minyak Zaitun terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Kadar *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) pada Tikus Model Diabetes

Darmawansyih^{1*}, Risma Irnawati², Fairuz Salsabilah Rum³, Asri Saleh⁴

^{1,2,3}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
UIN Alauddin Makassar

⁴Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Alauddin Makassar

Email: darmawansyih@uin-alauddin.ac.id

Submitted: 22-11-2024
Revised: 06-02-2025
Accepted: 06-02-2025

How to cite: Darmawansyih, Risma Irnawati, Fairuz Salsabilah Rum, & Asri Saleh. (2025). Effect of Olive Oil on Fasting Blood Glucose Levels and Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) Levels in Diabetic Rat Models. *Alami Journal (Alauddin Islamic Medical) Journal*, 9(1), 49-56.
<https://doi.org/10.24252/alami.v9i1.52640>

DOI: [10.24252/alami.v9i1.52640](https://doi.org/10.24252/alami.v9i1.52640)

Copyright 2025 ©the Author(s)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



Abstract

Olive oil contains high antioxidants and has been widely studied for its effect on diabetes mellitus (DM). However, no previous research has examined the effect of olive oil on levels of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), where levels increase in inflammatory conditions. The study aimed to examine the effects of olive oil on body weight, blood glucose levels and GDF-15 levels in type I DM and type II DM. It was an experimental research with a Pre and Post-Test Control Group Design approach using 12 *Rattus norvegicus* divided into three groups: group (I) diabetes control, group II (DM I), and group III (DM II). The results showed significant changes in body weight in the Control and DM II groups before and after treatment ($p= 0.028$ and $p= 0.018$). There were significant differences in blood glucose levels in the Control, DM I and DM II groups ($p= 0.002$; 0.019 ; 0.034); GDF-15 levels had significant changes only in the DM II group ($p= 0.016$). The conclusion was that olive oil affects body weight and GDF-15 levels in DM II diabetic model rats and reduces blood glucose levels in diabetic model rats of DM I and DM II.

Keywords: Olive Oil, Diabetes Mellitus, GDF-15, Body Weight, Blood Glucose Levels

Abstrak

Minyak zaitun mengandung antioksidan tinggi dan telah banyak diteliti pengaruhnya terhadap diabetes mellitus (DM), tetapi belum ada penelitian sebelumnya yang meneliti tentang efek minyak zaitun terhadap kadar Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) yang kadarnya meningkat pada kondisi inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek minyak zaitun terhadap berat badan, kadar glukosa darah puasa serta kadar GDF-15 pada DM tipe 1 dan tipe 2. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Pre and Post-Test Control Group Design* menggunakan 12 tikus yang dibagi dalam 3 kelompok yakni kelompok I atau kelompok kontrol diabetes DM I dan DM II, kelompok II atau kelompok tikus model DM I, dan kelompok III atau kelompok tikus model DM II. Hasil penelitian didapatkan terdapat perubahan berat badan yang signifikan dalam kelompok kontrol dan DM II sebelum dan setelah intervensi ($p= 0,028$ dan $p= 0,018$). Untuk kadar glukosa darah puasa terdapat perbedaan yang signifikan sebelum dan setelah intervensi pada kelompok kontrol, kelompok DM I dan DM II (masing-masing nilai $p= 0,002$; $0,019$; $0,034$). Sementara kadar GDF-15 kelompok DM II mengalami penurunan yang signifikan setelah intervensi ($p= 0,016$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak zaitun dapat mempengaruhi berat badan dan kadar GDF-15 pada tikus model DM tipe 2 dan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus model DM tipe I dan DM tipe II.

Kata kunci: Minyak Zaitun, Diabetes Mellitus, GDF-15, Berat Badan, Kadar Glukosa Darah

Pendahuluan

Minyak zaitun adalah minyak yang berasal dari buah zaitun. Minyak zaitun mengandung molekul-molekul yang bermanfaat bagi kesehatan seperti lemak tak jenuh (oleat, linoleat dan asam linoleat). Selain lemak tak jenuh, minyak zaitun juga mengandung mikronutrien seperti vitamin A, vitamin E, dan beta karoten serta mikronutrisi seperti golongan polifenol. Polifenol memiliki sifat sebagai antioksidan. Terdapat lebih dari 200 komponen polifenol dalam minyak zaitun dengan berbagai aktivitas biologis di antaranya sebagai antioksidan. Antioksidan yang paling melimpah dalam minyak zaitun adalah tokoferol, β -karoten, lutein, squalene, fenol lipofilik dan hidrofilik. Asam fenolik dan turunannya (asam vanilat, asam galat), alkohol fenolik (tirosol, hidroksitirosol), secoiridoid (oleuropein, oleocanthal), lignan (pinoresinol), dan flavon (luteolin) merupakan senyawa fenolik minyak zaitun.¹

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu penyakit akibat gangguan metabolik yang berlangsung secara kronis, ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal (hiperglikemia). DM diklasifikasikan menjadi menjadi dua: DM tipe 1 yakni hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin akibat kerusakan sel pankreas, tipe ini banyak ditemukan pada kelompok usia anak-anak, sedangkan DM tipe 2 yakni hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan kerja insulin yang banyak ditemukan pada kelompok usia dewasa. DM menjadi salah satu masalah kesehatan yang semakin meresahkan karena angka kejadiannya yang semakin meningkat dari tahun ke tahun.²

Hiperglikemia kronis pada DM menyebabkan stres oksidatif melalui akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan meningkatkan kerusakan sel termasuk sel pankreas serta merangsang respon inflamasi dan pelepasan sitokin termasuk *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15). *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) merupakan anggota superfamili dari *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) yang akan meningkat jika terjadi stres seluler seperti hiperglikemia dan diabetes.³ Pemberian minyak zaitun yang kaya akan antioksidan akan mengurangi dan memperbaiki stres oksidatif sehingga akan mengurangi kadar glukosa darah dan diharapkan akan memengaruhi kadar GDF-15. GDF-15 merupakan salah satu sitokin yang responsif terhadap stres sel dan akhir-akhir ini telah banyak diteliti mekanisme kerja serta perannya dalam kondisi stres. Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa pemberian minyak zaitun dapat mengurangi stres oksidatif dan menurunkan mediator proinflamasi pada pasien DM,^{4,5} tetapi belum ada studi yang meneliti tentang efek minyak zaitun terhadap kadar GDF-15. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan membuktikan salah satu manfaat minyak zaitun yakni untuk melihat efek minyak zaitun terhadap berat badan, kadar glukosa darah puasa, dan kadar GDF-15 pada kondisi diabetes. Dari hasil penelitian ini akan didapatkan teori tentang hubungan antioksidan dan kadar GDF-15 yakni bagaimana mekanisme dan dampak antioksidan terhadap kadar GDF-15 pada DM tipe 1 dan DM tipe 2.

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *Pre and Post-Test Control Group Design*. Pada penelitian ini akan dibandingkan perubahan kadar glukosa darah puasa dan

kadar GDF-15 sebelum dan setelah intervensi minyak zaitun. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Islam Negeri UIN Alauddin Makassar No. E.064/KEPK/FKIK/VIII.2024.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar dan *Hasanuddin Medical Research Center (HUMRC)* Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Jumlah sampel dalam penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus *Resource Equation*⁶ sebanyak 12 ekor tikus Wistar jantan berusia 8-10 minggu dengan BB 150-200 gram dibagi dalam 3 kelompok secara acak. Masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan induksi untuk menghasilkan tikus model diabetes yakni: kelompok I (kelompok kontrol diabetes) diinduksi diabetes dengan menggunakan Streptozotocin (STZ) dosis 40 mg/KgBB untuk menghasilkan model DM tipe 1 dan DM tipe 2 tergantung respon hewan coba; kelompok II atau kelompok model DM tipe 1 diinduksi diabetes dengan aloksan 150 mg/KgBB; kelompok III atau kelompok model DM tipe 2, diinduksi diabetes dengan menggunakan diet tinggi lemak selama 21 hari dan dilanjutkan dengan STZ dosis 30 mg/Kg BB.⁷ Tikus dikatakan diabetes jika kadar GDS > 200 mg/dl. Masing-masing kelompok mendapatkan intervensi: Kelompok I mendapatkan Carboxymethyl Cellulosa Sodium (Na-CMC, kelompok II dan kelompok III mendapatkan minyak zaitun dosis 0,45 gram/200 gram BB tikus. Intervensi berlangsung selama 28 hari. Pada hari ke 29 tikus dipuasakan selama 8 jam, kemudian diperiksa kadar glukosa darah puasa dan kadar GDF-15. Sampel darah untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa diambil melalui vena lateral ekor dengan menggunakan glukometer, sementara sampel darah untuk pemeriksaan kadar GDF-15 diambil melalui sinus retro-orbital. Darah kemudian disentrifus untuk mendapatkan plasma darah dan diperiksa dengan menggunakan teknik ELISA.

Distribusi data diuji dengan menggunakan uji Normalitas Saphiro Wilk. Kelompok dengan data yang terdistribusi normal (nilai signifikan > 0,05) dianalisis dengan menggunakan uji T berpasangan untuk melihat perubahan kadar GDP, berat badan dan kadar GDF-15 setelah dan sebelum intervensi.

Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama 28 hari dengan menggunakan sampel tikus galur Wistar jantan sebanyak 12 ekor yang dibagi dalam 3 kelompok masing-masing 4 ekor setiap kelompok intervensi. Dari penelitian didapatkan distribusi karakteristik sampel. Distribusi berat badan sebelum dan setelah intervensi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Berat Badan Sebelum dan Setelah Intervensi

No	Kelompok	BB Pre Intervensi (Mean ± SD)	BB Post Intervensi (Mean ± SD)
1	Kontrol DM (gram)	180,75±13,84	163,00± 4,96
2	DM Tipe 1 (gram)	177,25± 20,25	172,00± 21,35
3	DM Tipe 2 (gram)	171,75± 13,32	177,75± 15,60

Sementara itu untuk distribusi kadar glukosa darah sebelum dan setelah intervensi dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) Sebelum dan Setelah Intervensi

No	Kelompok	Kadar GDP Pre Intervensi (Mean ± SD)	Kadar GDP Post Intervensi (Mean ± SD)
1	Kontrol DM (mg/dl)	295,75± 61,41	361,75± 58,23
2	DM Tipe 1 (mg/dl)	294,50± 63,69	117± 19,95
3	DM Tipe 2 (mg/dl)	287,50± 92,48	88,75± 25,86

Selain perubahan berat badan dan kadar GDP, dalam penelitian ini juga diperiksa perubahan kadar GDF-15 sebelum dan setelah intervensi. Distribusi perubahan kadar GDF-15 sebelum dan setelah intervensi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Kadar GDF-15 Sebelum dan Setelah Intervensi

No	Kelompok	Kadar GDF-15 Pre Intervensi (Mean ± SD)	Kadar GDF-15 Post Intervensi (Mean ± SD)
1	Kontrol DM (mg/dl)	81,18± 13,73	82,61± 26,84
2	DM Tipe 1 (mg/dl)	64,46± 36,37	32,86± 15,71
3	DM Tipe 2 (mg/dl)	71,77± 24,48	14,58± 3,95

Dalam penelitian ini uji normalitas yang digunakan adalah uji Shapiro Wilk dengan jumlah sampel 12 ekor. Pada uji ini didapatkan hasil data terdistribusi normal.

Perbandingan perubahan berat badan, kadar glukosa darah puasa dan kadar GDF-15 sebelum dan setelah intervensi dapat dilihat dalam tabel 4.

Tabel 4. Tabel Perbandingan Perubahan Berat Badan, Kadar Glukosa Darah, dan Kadar GDF-15 dalam Masing-Masing Kelompok

Variabel	Kelompok I (DM Kontrol)			Kelompok II (DM Tipe 1+MZ)			Kelompok III (DM Tipe 2+ MZ)		
	Pre (Mean ±SD)	Post (Mean ±SD)	p-value	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	p-value	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	p-value
BB (g)	180,75 ± 13,84	163,00 ± 4,96	0,028*	177,25 ± 20,25	172,00 ± 21,35	0,24	171,75 ± 13,32	177,75 ± 15,60	0,019*
Kadar GDP (mg/dL)	295,75 ± 61,41	361,75 ± 58,23	0,002*	294,50 ± 63,69	117 ± 19,95	0,019*	287,50 ± 92,48	88,75 ± 25,86	0,034*
Kadar GDF-15 (mg/dL)	81,18 ± 13,73	82,61 ± 26,83	0,947	64,46 ± 36,37	32,86 ± 15,71	0,276	71,77 ± 24,48	14,58 ± 3,95	0,016*

BB= berat badan; GDP= Glukosa Darah Puasa; GDF-15 = Growth Differentiation Factor-15; MZ = Minyak Zaitun

*p-value< 0,05 dependet T-Tes

Pada tabel 2 didapatkan bahwa terjadi perubahan yang bermakna pada berat badan dan kadar GDP kelompok kontrol, sebelum dan setelah intervensi (masing-masing nilai p= 0,028 dan p=0,002). Sementara pada kelompok DM tipe 1 perubahan yang signifikan hanya terjadi pada variabel kadar GDP (nilai p= 0,019). Untuk kelompok DM tipe 2 perbedaan yang signifikan terjadi pada variabel semua variabel, yakni variabel berat badan, kadar GDP dan kadar GDF-15 (masing-masing nilai p= 0,019; p= 0,034; p= 0,016)

Variabel kadar glukosa darah puasa mengalami perubahan yang signifikan pada semua kelompok, dimana pada kelompok kontrol didapatkan peningkatan kadar glukosa darah yang

signifikan (perburukan) sebaliknya pada kelompok DM tipe 1 dan DM tipe 2 mengalami penurunan yang signifikan hingga ke batas normal. Variabel GDF-15 hanya mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok DM tipe 2 dengan $p=0,016$.

Pembahasan

Dalam penelitian ini pada kelompok kontrol terjadi perubahan berupa penurunan berat badan dan peningkatan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah dan penurunan berat badan merupakan gejala klinis pada diabetes mellitus.^{2,8} Penurunan berat badan pada diabetes mellitus disebabkan oleh banyak faktor, di antaranya karena pada DM meskipun kadar glukosa dalam darah tinggi, tetapi sel dan jaringan tidak dapat menyerap glukosa dari darah. Kondisi ini akan memaksa sel dan jaringan menggunakan cadangan lemak dan massa otot untuk memenuhi energinya, sementara kelebihan kadar glukosa dalam darah akan dikeluarkan melalui urin, sehingga mengakibatkan hilangnya kalori.⁹

Peningkatan kadar glukosa darah berhubungan dengan peningkatan ROS akan menyebabkan stres oksidatif.¹⁰ Stres oksidatif akan meningkatkan aktivasi *AMPK pathway* yang dapat menyebabkan efek samping berupa terganggunya proliferasi sel beta yang akan mengurangi massa sel beta pankreas melalui peningkatan *downstream extracellular-signal-regulated kinase (p-ERK)*,¹¹ kondisi ini akan lebih meningkatkan kadar glukosa darah dan memperburuk kondisi DM.

Pada kelompok DM tipe 1 perubahan yang terjadi secara signifikan sebelum dan setelah intervensi secara statistik ada pada variabel kadar glukosa darah puasa, sementara variabel berat badan dan kadar GDF-15 meskipun pada data ditemukan adanya penurunan, tetapi secara statistik dinyatakan tidak berbeda signifikan. DM tipe 1 merupakan kelompok diabetes yang terjadi akibat dari kerusakan autoimun sel β pankreas endokrin sehingga menyebabkan kekurangan produksi insulin. Proses penghancuran autoimun ini terjadi pada individu yang rentan secara genetis akibat kontribusi dari satu atau lebih faktor lingkungan dan biasanya berkembang selama beberapa bulan atau tahun.¹² Pada DM tipe 1 didahului oleh kerusakan sel β pankreas sehingga produksi insulin berkurang, hal ini akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh yang kemudian menyebabkan stres oksidatif.¹⁰ Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fatimah (2023) bahwa pada DM tipe 1 akan terjadi penurunan enzim antioksidan dalam tubuh (CAT/catalase, GSH/Gluthatione peroxidase) serta peningkatan biomarker stres oksidatif (MDA/malondialdehyde, MPO/Myeloperoxidase).¹³ Minyak zaitun mengandung antioksidan tinggi yang dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan penghancuran dan pembersihan ROS pada diabetes, sehingga pemberian minyak zaitun pada DM tipe 1 dapat mengurangi dan mencegah efek ROS dan stres oksidatif berupa perusakan sel beta pankreas. Hal ini mencegah terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang lebih parah pada tikus model.

Pada kelompok DM tipe 1, meskipun terdapat perubahan, tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada perubahan berat badan dan kadar GDF-15. Hal ini dapat disebabkan karena pada DM tipe 1 terjadi kerusakan sel beta pankreas sehingga peneliti berasumsi bahwa perubahan yang tidak signifikan mungkin terjadi karena waktu penelitian yang

hanya 28 hari sehingga belum adekuat untuk memberikan efek terhadap berat badan dan kadar GDF-15.

Sementara itu pada kelompok DM tipe 2 juga didapatkan perubahan berat badan dan perubahan kadar glukosa darah secara signifikan. Namun, berbeda dengan perubahan pada kelompok kontrol, pada kelompok DM tipe 2, perubahan berat badan yang terjadi bukan penurunan berat badan, tetapi berupa peningkatan berat badan dan perubahan kadar glukosa darah yang terjadi berupa penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan intervensi minyak zaitun. Dalam penelitian ini peningkatan berat badan pada kelompok DM tipe 2 adalah bentuk perbaikan yang sejalan dengan perbaikan kadar glukosa darah setelah pemberian intervensi minyak zaitun, karena pada tikus Wistar jantan pada normalnya memiliki peningkatan BB ideal rata-rata 22,8 gr/minggu.¹⁴ Meskipun BB kelompok DM II pada penelitian ini belum sesuai dengan BB ideal, namun telah menunjukkan peningkatan dan perbaikan.

Minyak zaitun merupakan salah satu bahan alam yang diperoleh dari buah zaitun yang memiliki kadar antioksidan yang tinggi.¹⁵ Dalam penelitian ini, pemberian minyak zaitun pada kelompok DM tipe 2 akan meningkatkan antioksidan dan mengurangi efek stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia pada DM. Terapi antioksidan akan melindungi sel beta pankreas dari apoptosis yang disebabkan oleh stres oksidatif serta akan mengurangi komplikasi akibat diabetes dan memperbaiki sensitivitas insulin.¹⁰ Kondisi ini akan memperbaiki kadar glukosa darah dan memperbaiki berat badan agar tidak terjadi penurunan yang signifikan.

Untuk kadar GDF-15 kelompok yang mengalami perubahan signifikan secara statistik adalah kelompok DM tipe 2. GDF-15 akan meningkat akibat faktor metabolik seperti hiperglikemia pada diabetes,¹⁶ hiperglikemia akan mengakibatkan stres oksidatif yang dapat menginduksi ekspresi GDF 15 melalui *tumor suppressor protein* P53 dan melalui faktor transkripsi *Early Growth Response Protein-1* (EGR-1).¹⁷ Selain itu stres oksidatif juga dapat menimbulkan stres pada retikulum endoplasma yang akan menyebabkan terjadinya fosforilasi *eIF2 α* (*eukaryotic Translation Initiation Factor 2 α*), *eIF2 α* akan meningkatkan aktivasi ATF4 (*Activating Transcription Factor 4*), dimana ATF4, P53 dan EGR-1 bersama-sama meningkatkan ekspresi GDF-15.^{18,19} Pemberian minyak zaitun sebagai antioksidan akan mengurangi stres oksidatif dan dapat mencegah efek akibat stres oksidatif tersebut, termasuk menghambat induksi ekspresi GDF-15.

Patofisiologi pada DM tipe 2 adalah kegagalan fungsi insulin yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor terutama gaya hidup tidak sehat sehingga meningkatkan paparan oksidan tubuh dan menyebabkan stres oksidatif. Pemberian minyak zaitun pada kelompok DM tipe 2 dapat memutus risiko dan efek dari stres oksidatif sehingga dapat memperbaiki kadar glukosa darah, berat badan dan kadar GDF-15.

Dalam penelitian terdapat beberapa keterbatasan penelitian di antaranya peneliti tidak melakukan pemeriksaan histopatologi, sehingga peneliti tidak dapat melihat perbaikan sel beta pankreas sebelum dan setelah intervensi selain itu durasi intervensi hanya 28 hari, sehingga kemungkinan efek penggunaan jangka panjang masih belum dapat terlihat.

Kesimpulan dan Saran

Minyak zaitun dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus model DM tipe 1 dan DM tipe 2, serta dapat menurunkan kadar GDF-15 pada tikus model DM tipe 2.

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan waktu intervensi yang lebih lama dan dibutuhkan penelitian lanjut untuk melihat secara histopatologi perubahan sel beta pankreas sebelum dan setelah pemberian minyak zaitun.

Daftar Pustaka

1. Alarcón-De-la-lastra C. Olive Oil Antioxidants. *Antioxidants*. 2022;11(5):8–11.
2. Soelistijo SA. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe II di Indonesia 2021. PB PERKENI; 2021:1–104 p.
3. Darmawansyih, Saleh A, Natzir R, Yustisia I, Hamid F. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) Levels in Diabetic Conditions: Animal Model. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2024;17(8):3992–6.
4. Tsimihodimos V, Psoma O. Extra Virgin Olive Oil and Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):1–15.
5. Silveira EA, Rosa LP de S, de Resende DP, Rodrigues AP dos S, da Costa AC, Rezende AT de O, et al. Positive Effects of Extra-Virgin Olive Oil Supplementation and DietBra on Inflammation and Glycemic Profiles in Adults With Type 2 Diabetes and Class II/III Obesity: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13(May):1–12.
6. Pakgohar A, Mehrannia H. Sample Size Calculation in Clinical Trial and Animal Studies. *Iranian Journal of diabetes and Obesity*. 2024;(98):1–3.
7. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Currents Protocol*. 2021;1:1–21.
8. Kumar M, Nasando D. Konsesus DM Anak Tipe 1. 2022. 30 p.
9. Hu C. Commentary Reasons For Unexplainable Weight Loss Among Diabetics. *African Journal of Diabetes Medicine*. 2022;30(11):2022.
10. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):179–89.
11. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1509):2–18.
12. Yahaya T, Salisu T. Genes predisposing to type 1 diabetes mellitus and pathophysiology: A narrative review. *Medical Journal of Indonesia*. 2020;29(1):100–9.
13. Fathi FH, Mohammad JA, Almulathanon AA. Assessment of oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *Military Medical Science Letters/Vojenské Zdravotnické Listy*. 2023 Jul 1;92(3):280–6.
14. Putri, Arum Sari Santika PA. Perbandingan Laju Pertambahan Berat Badan Tikus Jantan

dan Betina Serta Kadar Hormon Triiodotironin Dan Tiroksin Dalam Darah. Universitas Gadjah Mada; 2014.

15. Kabaran S. Olive oil: antioxidant compounds and their potential effects over health. *Functional Food*. 2019 Oct 23:1-9.
16. Bao X, Borné Y, Muhammad IF, Nilsson J, Lind L, Melander O, Niu K, Orho-Melander M, Engström G. Growth differentiation factor 15 is positively associated with incidence of diabetes mellitus: the Malmö Diet and Cancer-Cardiovascular Cohort. *Diabetologia*. 2019 Jan;62:78-86.
17. Asrih M, Wei S, Nguyen TT, Yi HS, Ryu D, Gariani K. Overview of growth differentiation factor 15 in metabolic syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2023;27(9):1157-67.
18. Baek SJ, Eling T. Growth differentiation factor 15 (GDF15): A survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2019 Jun 1;198:46-58.
19. Wang D, Day EA, Townsend LK, Djordjevic D, Jørgensen SB, Steinberg GR. GDF15 : emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(October):592-607.