

ORASI ILMIAH

Pemanfaatan EVOO (Extra Virgin Olive Oil) untuk Pencegahan
Preeklampsia pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Bunting
Model Preeklampsia

Disampaikan Oleh :

Dr. Evi Irianti, M.Kes (biomed)

Pada Upacara

PERINGATATAN DIES NATALIS KE-18

POLTEKKES KEMENKES MEDAN

2019

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarokatuh

Selamat Pagi, Salam Sejahtera Bagi Kita Semua

Yang terhormat :

Kepala Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan RI

Kepala Dinas Kesehatan Propinsi Sumatera Utara

Direktur Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan

Anggota Senat Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan

Ka. Bag. Administrasi Umum dan Kemahasiswaan

Para Ka. Sub.Bag Poltekkes Kemenkes Medan

Rohaniawan dari Kementerian Agama Provinsi Sumatera Utara

Kepala Dinas Kotamadya Medan

Para Direktur Rumah Sakit Tempat Lahan Praktek Poltekkes Medan

Muspika Kecamatan Tuntungan

Para Ketua Yayasan dan Direktur Akademi Kesehatan

Dosen Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan

Orang tua wisudawan/wisudawati dan Undangan

Serta wisudawan/wisudawati yang berbahagia

Hadirin yang saya muliakan.....

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayahNya sehingga kita dapat hadir di ruangan ini untuk mengikuti acara Dies Natalis ke-18 Politeknik Kesehatan Medan dan wisuda serta pengambilan sumpah lulusan D-III dan Diploma IV Kesehatan Politeknik Kesehatan Kemenkes RI Medan Tahun 2019. Terima kasih kepada seluruh civitas akademika khususnya panitia yang telah memberikan kehormatan kepada saya untuk menyampaikan orasi ilmiah yang berjudul Pemanfaatan EVOO (Extra Virgin Olive Oil) untuk Pencegahan Preeklampsia pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Bunting Model Preeklampsia.

Hadirin yang saya hormati....

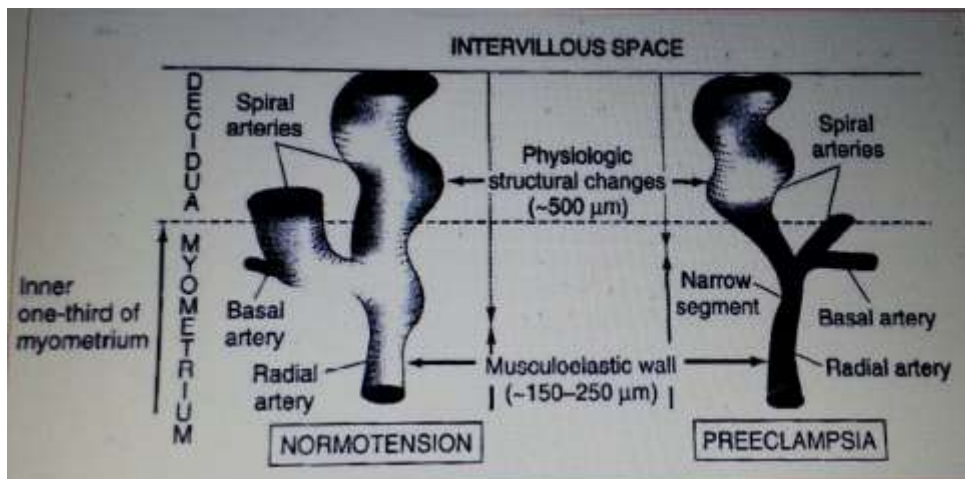
Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator penting dari derajat kesehatan masyarakat. Berdasarkan SUPAS (Survei Penduduk Antar Sensus) pada tahun 2015 AKI di Indonesia menduduki peringkat ke-2 tertinggi di kawasan ASEAN setelah Laos yaitu 305/100.000 kelahiran hidup ⁽¹⁾. Sebagian besar kematian maternal merupakan kematian obstetrik langsung sebagai akibat dari kehamilan, persalinan dan nifas, yang disebabkan oleh perdarahan, preeklampsia/eklampsia, penyebab lain dan infeksi/sepsis ⁽²⁾.

Preeklampsia merupakan salah satu penyulit kehamilan yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi persalinan, berkisar antara 5-15% dari kehamilan, hal ini mengakibatkan mortalitas dan morbiditas maternal serta perinatal menjadi tinggi⁽³⁾. Preeklampsia atau PE adalah hipertensi dalam kehamilan ditandai dengan tekanan darah sistolik dan diastolik $\geq 140/90$ mmHg yang terjadi pada kehamilan > 20 minggu, disertai atau tanpa Proteinuria/24 jam yaitu ≥ 300 mg atau $\geq 1+$ dipstick ⁽⁴⁾.

Preeklampsia merupakan kumpulan dari gejala-gejala klinis yang dapat diamati. Beberapa teori telah mengungkapkan kemungkinan penyebab terjadinya penyakit ini. Akan tetapi, ada teori yang hampir disepakati oleh beberapa ahli kemungkinan terjadinya preeklampsia diawali dari ketidakseimbangan antara kadar oksidan dan antioksidan yang bermula karena terjadinya kegagalan *remodeling arteri spiralis*. Hal ini terjadi karena keterkaitan dengan ekspresi miR17 yang belum diketahui penyebabnya. Biasanya pada kehamilan normal, miR17 bersirkulasi dalam kadar yang rendah, sehingga memungkinkan terjadi ekspresi EPHB4 dan EPHB2 di plasenta. EPHB4 dan EPHB2 diketahui dapat menginduksi perubahan CTB (sitotrofoblast) menjadi EVT (extravillous trofoblast) yang berperan untuk menginvasi desidua dan me-remodeling arteri spiralis uterus. Arteri spiralis ini merupakan arteri dengan tahanan perifer yang lebih rendah sehingga memungkinkan aliran darah bolak-balik antara maternal-fetal untuk pertukaran nutrisi dan gas serta pengeluaran sisa metabolik fetus dengan lancar. Namun kebalikannya, pada kehamilan PE, ternyata ekspresi miR17 justru meningkat, sehingga mensupresi ekspresi EPHB4/EPHB2 yang akan menghambat transformasi CTB menjadi

EVT, mengakibatkan terjadinya kegagalan remodeling arteri spiralis, di kemudian hari akan menghambat aliran darah maternal fetal serta merupakan patogenesis dari PE itu sendiri (5).

Kegagalan *remodeling arteri spiralis* menyebabkan invasi sel-sel trofoblas tidak terjadi dalam lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Sehingga lapisan otot arteri spiralis menjadi kaku dan keras, akibatnya lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi, yang pada akhirnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, mengakibatkan aliran darah utero-plasenta menurun, maka plasenta mengalami hipoksia dan iskemia(6). Sebagai perbandingan dapat dilihat perbedaan diameter rata-rata arteri spiralis pada kehamilan normal adalah 500 mikron, sedangkan pada PE rata-rata 200 mikron (Gambar 1). Kondisi pada kehamilan normal vasodilatasi lumen arteri spiralis dapat meningkatkan 10 kali aliran darah ke utero plasenta(7). Sehingga dapat dibayangkan kondisi plasenta yang mengalami PE tidak mendapatkan pasokan nutrisi yang adekuat.



Gambar 1. Plasenta pada kehamilan normotensi dan PE

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia menghasilkan oksidan (radikal bebas). Kondisi plasenta iskemia tersebut akan menghasilkan salah satu oksidan penting yaitu radikal hidroksil yang sangat toksis, terutama pada membran sel endotel pembuluh

darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Selanjutnya peroksida lemak akan merusak membran sel, juga nukleus dan protein sel endotel⁽⁶⁾. Selain itu peroksida lemak juga menghambat secara selektif terhadap prostasiklin sintetase dan meningkatkan kerja enzim siklooksigenase yang dapat meningkatkan produksi tromboksan, sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah. Oleh karena itu, peningkatan peroksida lemak dapat menjadi penanda stres oksidatif yang dapat diukur melalui senyawa Malondialdehid (MDA), produk akhir dari proses peroksidatif lipid⁽⁸⁾

Hadirin yang saya hormati,

Hipoksia plasenta menimbulkan pertumbuhan intra uterin terhambat, terutama pada fetus, selain itu pada ibu juga dapat mengakibatkan kerusakan multi-organ yang timbul akibat dilepaskannya berbagai sitokin, produk peroksida lipid (Malondialdehid), debris trofoblas (mikrofragmen sinsitiotrofblas, sitokeratin) oleh plasenta yang hipoksia ke sirkulasi maternal. Keadaan hipoksia juga menimbulkan aktivasi sel-sel imun, terutama neutrofil dan sel dendritik sehingga menghasilkan lebih banyak sitokin yang menginduksi terbentuknya ROS (Reactive Oxygen Species) yang berlebihan sehingga memperburuk keadaan sirkulasi maternal, juga resistensi perifer serta disfungsi endotel⁽⁸⁾. Induksi ROS yang meningkat menyebabkan terbentuknya ONOO⁻ (*nitrat trioksida*) yang menghambat BH₄ (Tetrahydrobiopterin) sehingga struktur eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) menjadi tidak stabil dan tidak mampu menghasilkan NO (Nitric Oxide) secara maksimal. Di sisi lain, ONOO⁻ juga berperan dalam merusak DNA (asam deoksiribonukleat), protein, struktur lipid membran dan menghambat aktivitas prostaglandin sintase yang menyebabkan konstriksi pembuluh darah dan agregasi platelet.

Pada waktu yang bersamaan, akibat peningkatan ROS menyebabkan terjadi kegagalan reperfusi pada perkembangan plasenta, hal inilah yang menjadi akumulasi debris-debris plasenta pada jalur apoptosis⁽⁹⁾. Oleh karena itu sel harus dilindungi dari sitotoksik yang merupakan golongan protein, yang mudah diinduksi dan beberapa diantaranya secara berurutan diekspresikan serta meningkat pada respon stress oksidatif, walaupun ada juga hanya diekspresikan setelah kejadian stres. Perlindungan sel tersebut dilakukan oleh salah satunya adalah Hsp70 (*Heat Shock Protein*). Hsp70 sebagai *chaperon* protein seluler lainnya, mengikat polypeptida yang baru untuk mencegah protein melipat prematur dan untuk memindahkan protein ke dalam organella. Induksi protein ini bertujuan untuk mencegah kerusakan sel akibat induksi stres dengan cara mencegah denaturasi protein dan atau memperbaiki kerusakan tersebut, sehingga pada kehamilan PE yang ringan biasanya meningkat, tetapi jika sudah berat akan terjadi penurunan⁽⁹⁾. Selain itu, peningkatan peroksida lipid mengakibatkan kerusakan sel endotel sehingga menimbulkan manifestasi klinis preeklampsia terutama terjadi melalui jalur intrinsik intraseluler, di mana Bax (Bcl-XL) dan Bak (Bcl-2 associated killer) adalah gen-gen yang berperan sebagai regulator apoptosis pada sel (sebagai pro apoptosis). Mereka terletak di dalam mitokondria dan retikulum endoplasma dan bekerja mengaktifkan caspase sehingga terjadi proses kematian sel^{(10) (11)}.

Kegagalan remodeling arteri spiralis akibat penyempitan lumen arteri spiralis, menyebabkan aliran darah tidak adekuat seiring dengan perkembangan kehamilan, sehingga terjadi penurunan perfusi uteroplasenta yang mengakibatkan iskemia plasenta. Pada akhirnya, semua ini akan menginduksi radikal bebas dan menyebabkan peningkatan membran mitokondria sehingga terjadi penurunan ekspresi Bcl-2 serta terjadinya apoptosis^{(10) (11)}.

Peningkatan ROS yang tidak dapat diimbangi oleh pembentukan NO juga menimbulkan kondisi stres oksidatif⁽¹²⁾. Akibat penurunan produksi NO pada PE diduga penyebab

terjadinya peningkatan endotelin-1 dan pengaruh AT II sehingga terjadi peningkatan tekanan darah⁽¹³⁾. Hipertensi pada preeklampsia menyebabkan terjadi penurunan volume plasma (hipovolemia) antara 30 – 40%, memberi dampak yang luas pada organ-organ penting lainnya salah satunya ginjal, karena terjadi penurunan aliran darah ke ginjal yang mengakibatkan produksi urin menurun (oliguria), bahkan dapat terjadi anuria. Akibat itu semua menimbulkan kerusakan sel glomerulus sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran basalis menyebabkan kebocoran dan pada akhirnya protein akan keluar bersama urin, meskipun tidak selalu preeklampsia ditandai dengan proteinuria. Proteinuria dapat terjadi pada akhir kehamilan, sehingga sering dijumpai PE tanpa proteinuria. Oleh karena itu perlu diwaspadai kapan proteinuria timbul, jika proteinuria terjadi sebelum hipertensi, umumnya merupakan gejala penyakit ginjal, dan tanpa hipertensi, maka dapat dipertimbangkan sebagai penyulit kehamilan, begitu juga bila tanpa kenaikan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg perlu dicurigai adanya infeksi saluran kencing atau anemia karena jarang ditemukan proteinuria pada tekanan diastolik < 90 mmHg⁽¹⁴⁾.

Hadirin yang saya hormati,

Preeklampsia sebenarnya dapat dicegah, salah satunya adalah dengan pemberian antioksidan. Salah satu jenis antioksidan yang telah diketahui yaitu *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO), kaya akan kandungan antioksidan yaitu *tokoferol* ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Berdasarkan pertimbangan etika dan keamanan bahan yang dipakai terhadap ibu dan fetus, kesulitan mendapatkan relawan, serta faktor eksternal (misalnya nutrisi) yang tidak mudah dikendalikan maka diperlukan model hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting yang dijadikan sebagai model preeklampsia pada penelitian ini. EVOO merupakan salah satu dari produk buah zaitun yang matang, diperas dari perasan pertama, diambil minyaknya tanpa pemrosesan atau penambahan zat kimia lainnya.

EVOO juga terdapat dipasaran dan telah banyak masyarakat mengetahui manfaatnya. Beberapa penelitian tentang EVOO telah pernah dilakukan seperti untuk tekanan darah, menurunkan kolesterol, mencegah obesitas dan lain-lain, akan tetapi pemanfaatan untuk pencegahan preeklampsia, sepanjang yang diketahui belum ada dilaksanakan. Hal inilah yang menjadi salah satu novelty dalam penelitian ini.

Hasil penelitian ini, EVOO bermanfaat untuk menurunkan rerata kadar MDA plasma yang nyata pada kelompok perlakuan yang diberi EVOO. Kadar MDA plasma pada kelompok perlakuan yang diberi EVOO tidak jauh beda dengan kontrol. Khusus pada kelompok perlakuan yang diberi EVOO dosis rendah ternyata kadar MDA plasma lebih rendah (6,22 mmol/ μ l (millimol/mikrolit) dari kontrol (7,51 mmol/ μ l). Kondisi ini terjadi karena kandungan α -tokoferol dalam EVOO berfungsi memutuskan berbagai reaksi rantai radikal bebas dengan cara memindahkan hidrogen fenolat kepada radikal bebas peroksil dari asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang telah mengalami peroksidasi sehingga membentuk senyawa baru yang lebih stabil.⁽¹⁷⁾

Ekspresi protein Hsp70 lebih tinggi pada kelompok yang diberi EVOO dosis rendah dan sedang dari kelompok yang tidak diberi EVOO maupun yang mendapat EVOO dengan dosis tinggi. Kelompok kontrol memiliki ekspresi Hsp70 paling tinggi dari kelompok lainnya. Ekspresi Hsp70 pada kelompok kontrol yang lebih tinggi dari lainnya kemungkinan merupakan kondisi yang normal seiring dengan bertambahnya usia kebuntingan tikus putih tersebut, karena pengukurannya dilakukan saat sebelum dieksekusi. Peningkatan Hsp70 di tingkat intra seluler maupun ekstra seluler dibutuhkan pada akhir kehamilan untuk menginduksi proses kelahiran dimulai dengan cara menstimulus fungsi reseptor estrogen di uterus. Kelompok perlakuan yang diberi EVOO diketahui ekspresi Hsp70 serum lebih tinggi dari kelompok perlakuan yang tidak mendapatkannya. Kandungan α -tokoferol yang terdapat dalam EVOO bersama ataupun tanpa vitamin E diduga mampu meningkatkan ekspresi Hsp70 dengan cara mengikat

TAP (Tocopherol Associated Protein). TAP akan menginduksi aktivasi JNK (Jun N Terminal Kinase) ketika berikatan dengan tokoferol, dan JNK ini diketahui sangat dibutuhkan pada saat menginduksi regulasi Hsp70. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Hadirin yang saya hormati,

Pemberian EVOO pada tikus putih yang bunting menyebabkan apoptosis indeks menjadi tidak kuat. Seperti diketahui bahwa apoptosis indeks merupakan indikator kematian sel yang deprogram. Jika kematian sel ini terjadi > 10% = grade IV, menjadi pertanda bahwa pada PE terjadi stress oksidatif. Khusus pada kelompok yang diberi EVOO dosis rendah, Alnya sama dengan kontrol. Kelompok perlakuan yang tidak mendapat EVOO, Alnya paling tinggi di antara kelompok lainnya. Hal ini diduga karena kandungan polyfenol (fenol dan α -tokoferol) yang terdapat di dalam EVOO berfungsi sebagai scavenger terhadap ROS dan sebagian besar dari hydrogen peroksida (H_2O_2) yang merupakan bagian dari radikal bebas sehingga dapat mengurangi stres oksidatif yang menyebabkan apoptosis terjadi berlebihan. ⁽¹⁸⁾

Hasil pengamatan ekspresi protein Bcl-2 (pelindung sel dari kematian akibat stres oksidatif) di jaringan plasenta setelah pemberian EVOO pada kelompok yang mendapatkannya lebih tinggi dari yang tidak diberikan. Ekspresi Bcl-2 pada kelompok yang diberi EVOO hampir sama dengan kontrol, namun tidak demikian pada kelompok perlakuan yang tidak diberi EVOO justru sebaliknya lebih rendah. Kandungan α tokoferol dalam EVOO diduga dapat menekan aktivasi p53 (gene untuk menginduksi apoptosis). Inaktivasi p53 dapat mencegah pelepasan sitokrom c dengan Apaf1 (Apoptotic protease activating factor 1, yang merupakan gene mengkode cytoplasmic protein untuk memulai terjadinya apoptosis) dan ATP (Adenosin Triposphat) untuk membentuk apoptosome tidak terjadi. Hal ini menyebabkan caspase 9 tidak dapat diaktifkan sehingga terjadi hambatan apoptosis. ⁽¹⁸⁾

Pemberian EVOO juga menyebabkan penurunan tekanan darah hari ke 20 pada kelompok perlakuan yang diberi EVOO hampir sama dengan kontrol. Hal ini membuktikan bahwa kandungan EVOO selain kaya akan tokoferol, juga kaya kandungan asam lemak tak jenuh, *oleic acid*, fenol ternyata turut berperan serta sebagai efek *cardioprotective*, memperbaiki fungsi jaringan akibat peningkatan MDA dan memperbaiki respon vasomotor endotelial untuk mencegah kerusakan lebih lanjut. Selain itu kandungan lemak tak jenuh (MUFA) dalam EVOO ternyata mampu menghambat enzim yang mengatur regulasi tekanan darah yaitu ACE (*Angiotensin-Converting Enzim*) atau sebagai ACE inhibitor dan menurunkan kadar NO serta 8-isoprostanes (semacam senyawa prostaglandin dari radikal bebas) rendah di dalam urin.⁽²⁰⁾

EVOO yang diberi dengan dosis rendah dan sedang diketahui berat badan lahir fetus tikus putih PE tidak jauh beda dengan kontrol (5,05 gram, rujukan 2 – 3 gram), dan lebih besar dari kelompok perlakuan yang tidak diberi EVOO. Hal ini diduga karena kandungan α -tokoferol mampu menurunkan kadar MDA plasma induk tikus secara signifikan sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel endotel plasenta karena kemampuannya dalam memutus rantai reaksi radikal bebas dengan cara bereaksi terhadap radikal peroksil, sehingga mengurangi resiko terjadinya insufisiensi plasenta yang dapat menyebabkan penurunan berat badan bayi. Kelompok perlakuan dengan preeklampsia dari 36 fetus yang dilahirkan, sekitar 71,43% fetus mati. Kelompok model preeklampsia yang diberi EVOO dosis tinggi sekitar 41,94% fetus mati dari total fetus 44 ekor yang dilahirkan.⁽²¹⁾

Hadirin yang saya hormati,

Demikian orasi ilmiah ini saya sampaikan, semoga bermanfaat untuk dapat digunakan sebagai salah satu alternative yang dapat digunakan untuk pencegahan preeklampsia, dan bermanfaat jika diberikan dengan dosis pemberian rendah hingga sedang. Meskipun

Pemanfaatan EVOO (Extra Virgin Olive Oil) untuk Pencegahan Preeklampsia pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Bunting Model Preeklampsia

ini baru percobaan preklinis, sehingga perlu dilanjutkan pada penelitian berikutnya dengan sampel yang lebih besar dan berbeda, sehingga pada akhirnya dapat digunakan khususnya pada ibu hamil beresiko preeklampsia. Mohon maaf atas kekhilafan jika ada pemaparan dari saya yang kurang berkenan.

Wabillahi taufik walhidayah

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarokatuh

DAFTAR PUSTAKA

1. ASEAN Statistical Report on Millennium Development Goals 2017. 2017.
2. Aeni N. Risk Factors of Maternal Mortality. 2011;(26).
3. MD A. Hipertensi Dalam Kehamilan. In: Ilmu Kebidanan Sarwono Prawihardjo. 4th ed. Jakarta: Bina Pustaka; 2016. p. 54,531-54.
4. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia. 2015;4600–14.
5. Micrnas HP, Chen D, Wang W. Minireview. 2013;88(January):1–11.
6. Chen D, Zheng J. Regulation of Placental Angiogenesis. *Microcirculation* [Internet]. 2013;21(1):15–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/micc.12093>
7. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH Position Paper : Hypertension in Pregnancy. 2009;11(4):214–25.
8. Yung HW, Atkinson D, Campion-smith T, Olovsson M, Charnock-jones DS, Burton GJ. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia. 2014;(August):262–76.
9. Geetha BV, Navasakthi R, Padmini E. Investigation of Antioxidant Capacity and Phytochemical Composition of Sun Chlorella -An Invitro Study. 2010;1(2):1–7.
10. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. metastasis. 2015;1–14.
11. Sujatmiko T, Nurdianti DS. Perbandingan rerata ekspresi protein Bax dan Bak pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi. 2015;2(3):146–52.
12. Padmini E, Lavanya S, Uthra V. Preeclamptic placental stress and over expression of mitochondrial HSP70. 2009;47(9):1073–80.
13. Kowalczyk A, Kleniewska P, Goraca A. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. 2015;41–52.
14. Obstetri B, Ginekologi DAN, Penelitian ALB. Tobing (1993). 2003;(1971):1–30.
15. Nakbi A, Tayeb W, Grissa A, Issaoui M, Dabbou S, Chargui I, et al. Effects of olive oil and its fractions on oxidative stress and the liver ' s fatty acid composition in 2 , 4-Dichlorophenoxyacetic acid-treated rats. *Nutr Metab (Lond)* [Internet].

Pemanfaatan EVOO (Extra Virgin Olive Oil) untuk Pencegahan Preeklampsia pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Bunting Model Preeklampsia

2010;7(1):80.

Available

from:

<http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/80>

16. Nakbi A, Tayeb W, Dabbou S, Issaoui M, Grissa AK, Attia N, et al. Dietary olive oil effect on antioxidant status and fatty acid profile in the erythrocyte of 2 , 4-D-exposed rats. 2010;1–10.
17. Irianti E, Ilyas S, Hutahaen S. The Role of EVOO (Extra Virgin Olive Oil) in Serum MDA Concentration and Blood Pressure of Pregnant Mice (*Rattus norvegicus*) with. 2018;11(March):5958.
18. Evi I, Syafruddin I, Hutahaean S. Article relationship between Bcl-w Expression and apoptosis index on rat (*Rattus Norvegicus*) model of preeclampsia after administration of EVOO. 2018;9:1–5.
19. Zaidi H. Hsp70 Expression Profile in Preeclampsia Model of Pregnant Rat (*Rattus norvegicus*) after Giving the EVOO .
20. Ilyas S, Salomo H, Irianti E. Science E. Transforming growth factor expression (TGF- β) correlate with serum level of malondialdehyde (MDA) after EVOO administration in preclinical rat models of preeclampsia . 2018
21. Irianti E. Pemanfaatan EVOO untuk pencegahan preeklampsia dengan ujicoba model preeklampsia pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) bunting model preeklampsia. I. Setyorini diana, editor. Ponorogo; 2019. 34 p.