

EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO) SEBAGAI UPAYA PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA : LITERATURE REVIEW

Wenny Rahmawati^{1*)}, Dwi Norma Retnaningrum¹⁾

¹⁾ Prodi DIII Kebidanan, STIKES Widyagama Husada, Malang

*Email Korespondensi : wenny@widayagamahusada.ac.id

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan kumpulan dari gejala-gejala klinis yang dapat diamati. Banyak teori yang diungkapkan ahli terkait kemungkinan penyebab terjadinya penyakit ini. Namun, ada teori yang hampir disepakati oleh beberapa ahli yakni preeklampsia terjadi karena kegagalan *remodeling arteri spiralis* yang merupakan akibat dari ketidakseimbangan antara kadar oksidan dan antioksidan. Extra Virgin Olive oil (EVOO) merupakan sumber antioksidan yang saat ini sudah banyak dikonsumsi masyarakat, karenanya perlu digali lebih dalam terkait pengaruh EVOO pada kondisi preeklampsia. Tujuan: Ingin mengetahui secara spesifik pengaruh EVOO terhadap preeklampsia. Metodologi: Proses menemukan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi melalui Medline, Science Direct Proquest, Pubmed dan Google Scholar. Didapatkan 8 artikel kemudian dilakukan review. Hasil: Kejadian Preeklampsia pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok intervensi, tidak terdapat komplikasi dengan nilai signifikansi ($P < 0,005$). Diskusi: EVOO mengandung tokoferol dan polifenol sebagai sumber antioksidan yang mampu menyeimbangkan oksidan pada kondisi preeklampsia, sehingga dapat digunakan sebagai pencegah preeklampsia. Kesimpulan: EVOO terbukti dapat mencegah terjadinya preeklampsia. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan agar hasil penelitian ini dapat digeneralisasi.

Kata kunci: *Extra Virgin Olive Oil, Preeklampsia, Literature Review.*

ABSTRACT

Preeclampsia is a collection of clinical symptoms that can be observed. Many theories have been expressed by experts regarding the possible causes of this disease. However, there is a theory that is almost agreed by some experts, namely preeclampsia occurs due to failure of spiral artery remodeling which is a result of an imbalance between oxidant and antioxidant levels. *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) is a source of antioxidants that are currently being consumed by many people, so it needs to be explored more deeply related to the effect of EVOO on preeclampsia. Objective: To know specifically the effect of EVOO on preeclampsia. Methodology: Search for articles using Medline, Science Direct, Proquest, *Pubmed dan Google Scholar* to find articles according to inclusion and exclusion criteria and then 8 article conducted a review. Results: The incidence of preeclampsia in the control group was higher than the intervention group, there were no complications with a significance value ($P < 0.005$). Discussion: EVOO contains tocopherols and polyphenols as a source of antioxidants that are able to balance oxidants in preeclampsia conditions, so it can be used as a preeclampsia preventive. Conclusion: EVOO is proven to prevent preeclampsia. The research results cannot be generalized. Further research is needed.

Keywords: *Extra Virgin Olive Oil, Preeclampsia, Literature Review.*

PENDAHULUAN

Berdasarkan indikator gambaran derajat kesehatan perempuan, Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satunya. Tujuan pembangunan millennium memasukan AKI sebagai tujuan ke 5 kedalam salah satu targetnya. Penyebab kematian ibu dibedakan menjadi dua kategori yaitu penyebab langsung obstetri dan penyebab tidak langsung. Penyebab

langsung obstetri adalah kematian yang disebabkan karena kehamilan dan persalinannya, sedangkan penyebab tidak langsung adalah kematian yang disebabkan karena penyakit [1]. Data dari World Health Organization (WHO) di dalam Maternal and Reproductive Health tahun 2013 setiap hari terjadi kematian pada ibu, kematian yang disebabkan karena komplikasi kehamilan dan kelahiran terjadi pada sekitar 800 perempuan [2].

Angka Kematian Ibu di Indonesia tahun 2019 mencapai 4.221 orang [3]. Perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK) dan infeksi merupakan tiga faktor yang mendominasi kematian ibu. Hipertensi dalam kehamilan di Indonesia menyebabkan sekitar 1.066 kematian ibu di tahun 2019. Jawa Timur merupakan provinsi yang menyumbang AKI dengan angka besar di Indonesia, tahun 2017 kematian ibu yang disebabkan karena penyebab lain-lain yaitu 29,11%/154 orang, Pre Eklamsi / Eklamsi sebesar 28,92% /153 orang, sedangkan perdarahan 26,28%/139 orang. Angka kejadian preeklamsia ibu di Kota Malang pada tahun 2019 mencapai 270 kasus [4].

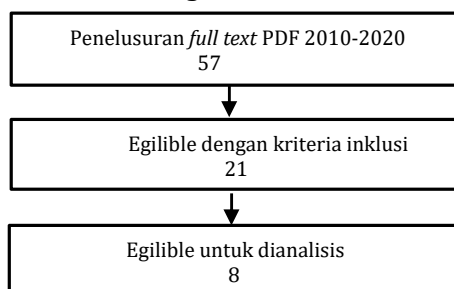
Preeklamsia timbul pada usia kehamilan diatas 20 minggu yang ditandai dengan timbulnya hipertensi dan proteinuria [5]. Kondisi preeklamsia berpotensi memicu komplikasi serius pada ibu dan janin sehingga perlu ditangani dengan tepat, karena komplikasi ini meliputi komplikasi maternal dan fetal dan sangat mengancam nyawa. Resiko terjadinya preeklamsia meningkat pada primigravida, grandmultigravida, usia ibu < 20 tahun atau > 35 tahun, makrosomia, gemelli, obesitas, adanya riwayat preeklamsia, diabetes mellitus, gangguan ginjal, migrain, hipertensi dan infeksi saluran kemih [6].

Penyebab preeklamsia masih belum diketahui secara pasti, namun patofisiologi preeklamsia ditandai dengan adanya hipoperfusi plasenta dan iskemia. Mekanisme yang terlibat dalam pathogenesis preeklamsia yaitu disfungsi endotel, jalur inflamasi, sistem rennin-angiotensin (RAS) dan stres oksidatif. Stres oksidatif berhubungan dengan invasi trofoblas dan *remodelling arteri uterina* yang tidak sempurna terkait regulasi sel abnormal dan interaksi matriks sel. Kegagalan distensi dan vasodilasi lumen arteri spiralis mengakibatkan lapisan otot arteri spiralis kaku. Hal ini menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenta dan iskemia pada plasenta yang menjadikan peningkatan produksi oksidan atau radikal bebas. Pada preeklamsia terjadi peningkatan stres oksidatif dan penurunan antioksidan [7]. Cara mengobati preeklamsia sampai saat ini adalah dengan mengakhiri kehamilan. Pencegahan terjadinya preeklamsia juga belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, banyak penelitian yang menunjukkan bahwa *extra virgin olive oil* (EVOO) dapat digunakan sebagai upaya pencegahan preeklamsia. Hasil-hasil penelitian yang mengidentifikasi manfaat EVOO diharapkan menjadi dasar untuk menganalisis terciptanya program pencegahan preeklamsia sehingga AKI yang disebabkan oleh preeklamsia dapat turun. Oleh sebab itu, studi literatur ini dilakukan untuk menganalisa manfaat EVOO yang berkaitan dengan preeklamsia.

METODE PENELITIAN

Design penelitian yang diambil dalam *literatur review* ini adalah *desain true eksperiment*. *Design penelitian true eksperiment* adalah metode terbaik dalam menganalisa kondisi klinis di lapangan. Studi yang direview yaitu semua penelitian yang menggunakan terapi *extra virgin olive oil* (EVOO) untuk mencegah terjadinya preeklamsia. Intervensi yang masuk dalam kriteria inklusi adalah intervensi EVOO terhadap kondisi hamil dengan preeklamsia. Penyusunan *literature review* ini diawali dengan proses penelusuran artikel penelitian yang sudah terpublikasi. Penelusuran artikel ini melalui Medline, Science direct, Pro-quest, Pubmed dan Google Scholar menggunakan kata kunci preeklamsia dan EVOO. Artikel yang telah ditemukan selanjutnya akan dicermati untuk memastikan artikel sesuai dengan kriteria inklusi penulis sebagai bahan penulisan *literature review*. Penelusuran terbatas dari tahun 2010-2020 dan diakses *fulltext* dengan format pdf. Artikel penelitian

terpublikasi menjadikan EVOO untuk mencegah preeklamsia akan dimasukkan dalam *literature review*. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi akan dianalisis, dilakukan diekstraksi, disintesis selanjutnya ditentukan evidencinya. Hasil artikel yang sudah melalui tahap ekstraksi dan analisis diharapkan dapat ditemukan kesimpulan sebagai dasar dilakukannya intervensi kebidanan di masyarakat. Berikut merupakan intisari yang diambil dari penelitian: judul penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, metode, jumlah sampel, alat penting untuk penelitian, hasil serta kesimpulan dari penelitian. Intisari yang didapatkan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel agar memudahkan untuk membaca hasil ekstraksi.



Gambar 1. Artikel Berdasarkan Kriteria Inklusi dan Eksklusi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses penelusuran artikel ini menggunakan kata kunci preeklamsia dan EVOO. Selanjutnya artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasilnya didapatkan 8 artikel, kemudian 8 artikel tersebut dianalisis. Di bawah ini merupakan 8 daftar artikel yang di ekstraksi dalam bentuk tabel:

Tabel 1 Artikel Penelitian

Studi/Author	Tempat penelitian	Jumlah Sampel	Kelompok Intervensi	Kelompok Kontrol	Metode Penelitian/ Alat ukur	Variabel	Outcome
Effect of Nanoherbal Andaliman (Zanthoxylum acanthopodium) and Extra Virgin Olive Oil Combination on Preeclampsic Rats Liver Histology/ Putri Cahaya Situmorang, Syafruddin Ilyas, Salomo Hutahaean, Rosidah Rosidah (2019)[8]	Universitas Sumatera Utara	25 ekor Rattus norvergicus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan NaCl pada usia kehamilan 6-12 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral, P2 diberikan nanoherbal andaliman, P3 diberi kombinasi EVOO dan nanoherbal andaliman	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ Scoring Histopatologi Manja Roenigk	GSPT, SGOT, kerusakan sel hepatosit	Ada perbedaan bermakna pada nilai SGOT, GSPT, dan rata-rata kerusakan sel hepatosit kecuali degenerasi parenkim setelah diberikan nanoherbal andaliman dan EVOO. Rata-rata perbandingan sel hepatosit normal, degenerasi hidropik dan nilai nekrosis antara semua kelompok adalah $p < 0,05$ dan $p < 0,01$ dibandingkan (K-). Perbedaan yang tidak signifikan ditemukan pada rerata degenerasi parenkim antar kelompok ($p = 0,058$).
Study of Combination of Nanoherbal Andaliman (Zanthoxylum acanthopodium) and Extra Virgin Olive Oil (EVOO) Effects in the Expression of Malondialdehyde (MDA), Heat Shock Protein-70 (HSP70) and Placental Histology of Preeclampsic Rats/ Putri Cahaya Situmorang, Syafruddin Ilyas, Salomo Hutahaean (2019)[9]	Universitas Sumatera Utara	25 ekor Rattus norvergicus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan NaCl pada usia kehamilan 6-12 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral, P2 diberikan nanoherbal andaliman, P3 diberi kombinasi EVOO dan nanoherbal andaliman	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ Well Reader- Elisa Reader- R-Biopharm	HSP-70 dan MDA,	Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada tekanan darah, proteinuria, berat janin, jumlah hematokrit dan eritrosit dan trofoblas sel pada tikus preeklamsia hamil. Namun, perbedaan yang tidak signifikan ditemukan untuk berat plasenta, jumlah janin, sel leukosit, MDA dan HSP-70 ($p > 0,05$).

Effect of Combination of Nano Herbal Andaliman (Zanthoxylum acanthopodium DC.) and Extra Virgin Olive Oil (EVOO) to Kidney Histology of of Preeclampsia Rats/Putri Cahaya Situmorang, Syafruddin Ilyas, Salomo Hutahaean (2019) [10]	Universitas Sumatera Utara	25 ekor Rattus norvergi cus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan NaCl pada usia kehamilan 6-12 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral, P2 diberikan nanoherbal andaliman, P3 diberi kombinasi EVOO dan nanoherbal andaliman	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ Metode Parafin dan Pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE)	Berat dan hispatology ginjal	Studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan berat ginjal ($p > 0,05$) tetapi ada perbedaan bermakna nekrosis pada ginjal ($p < 0,05$). Kombinasi Nano herbal Andaliman (Zanthoxylum acanthopodium) dan Extra Virgin Olive Oil (EVOO) pada preeklamsia dapat berpengaruh pada histologi ginjal.
Extra Virgin Olive Oil Modulates Vasodilator Enzyme Level by Repairing Angiogenesis Function in Rat Model of Preeclampsia/ Yulia Silvani, Agnestia Naning Dian Lovita, Afniari Maharani, I Wayan Arsana Wiyasa, Hidayat Sujuti, Retty Ratnawati, Tri Yudani Mardining Raras (2020) [11]	Universitas Brawijaya Malang	25 ekor Rattus norvergi cus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan L-NAME pada usia kehamilan 13-18 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral 0.5 ml, P2 diberikan EVOO 1 ml, P3 diberi EVOO dengan dosis 2 ml.	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ ELISA-Kit	sFlt-1, eNOS dan VEGF	Pemberian EVOO memodulasi eNOS sebagai enzim vasodilator dengan memperbaiki fungsi angiogenik yang ditunjukkan oleh penurunan kadar sFlt-1 dan peningkatan VEGF pada model tikus preeklamsia.
Hsp70 Expression Profile in Preeclampsia Model of Pregnant Rat (Rattus norvegicus) after Giving the EVOO/Evi Irianti, S Ilyas, Salomo Hutahaean (2019) [12]	Universitas Padjajaran Bandung	25 ekor Rattus norvergi cus bunting galur Sprangue Dawley	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan NaCl pada usia kehamilan 6-13 hari secara intramuskuler. P1 diberikan EVOO secara oral dengan dosis 0.45g/BB, P2 diberikan EVOO dengan dosis 0.9g/BB ml, P3 diberi EVOO dengan dosis 1.8g/BB.	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ ELISA-Kit	HSP-70	Pemberian EVOO pada kelompok perlakuan yang diberi EVOO bahkan dengan dosis rendah mampu mengontrol induksi kadar serum Hsp70 yang tidak berlebihan sehingga terjadi proses apoptosis tidak terjadi secara berlebihan, terutama pada model preeklamsia.
Effect of Evo on Mda, Adma and no Level in Rattus Norvegicus Pre-Eclampsia Model/Bambang Rahardjo, Wenny Rahmawati, Alfima Rahasti, Dwi Norma Retnaningrum, Hidayat Sujuti, Noorhamdani AS, Tri Yudani Mardining Raras (2020) [13]	Universitas Brawijaya Malang	25 ekor Rattus norvergi cus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan L-NAME pada usia kehamilan 13-18 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral 0.5 ml, P2 diberikan EVOO 1 ml, P3 diberi EVOO dengan dosis 2 ml.	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ ELISA-Kit	MDA, ADMA dan NO	Pemberian EVOO dapat menurunkan kadar MDA dan ADMA secara signifikan, serta terjadi peningkatan Kadar NO pada model tikus preeklamsia.
Relationship Between BCL-2 Expression and Apoptosis Index on Rat (Rattus Norvegicus) Mode of Pre-Eclampsia After Administration of EVOO/Evi Irianti, Syafrudin Ilyas, Rosidah, Salomo Hutahaean (2018) [14]	Universitas Padjajaran Bandung	25 ekor Rattus norvergi cus bunting galur Sprangue Dawley	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan NaCl pada usia kehamilan 6-13 hari secara intramuskuler. P1 diberikan EVOO secara oral dengan dosis 0.45g/BB, P2 diberikan EVOO dengan dosis 0.9g/BB ml, P3 diberi EVOO dengan dosis 1.8g/BB.	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ ELISA-Kit	Eksprei Bcl-2 dan Apoptosis Index	Pemberian EVOO dapat meningkatkan ekspresi Bcl-2 pada model preeklamsia. Selain itu, indeks apoptosis tikus putih pada kelompok model preeklamsia berada pada P3 (++), semakin kuat / tinggi saat dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang tidak diberikan EVOO.
The Effect of Extra Virgin Olive Oil to Decrease HSP-90, TNF-A and ET-1, in Pre-Eclampsia Rat Model/Bambang Rahardjo, Wenny Rahmawati, Alfima Rahasti, Dwi Norma Retnaningrum, Hidayat Sujuti, Noorhamdani AS, Tri Yudani Mardining Raras (2020) [15]	Universitas Brawijaya Malang	25 ekor Rattus norvergi cus bunting	Tikus bunting dibuat model preeklamsia dengan menyuntikkan L-NAME pada usia kehamilan 13-18 hari secara subkutan. P1 diberikan EVOO secara oral 0.5 ml, P2 diberikan EVOO 1 ml, P3 diberi EVOO dengan dosis 2 ml.	Kontrol (-): Tikus bunting normal Kontrol (+): Tikus bunting dengan preeklamsia	True Experimental/ ELISA-Kit	HSP-90, TNF-A dan ET-1	Secara signifikan pemberian EVOO mampu menurunkan kadar HSP-90, TNF-A dan ET-1 pada model tikus preeklamsia.

Hasil yang sejalan tertuang pada hasil penelitian di artikel pada tabel 1, secara umum hasil penelitian menyebutkan bahwa pemberian *extra virgin olive oil* (EVOO) memang terbukti signifikan mampu mencegah terjadinya preeklamsia melalui beberapa mekanisme. Preeklamsia dikenal sebagai "*the disease of theories*" karena mekanisme terjadinya preeklamsia belum bisa dijelaskan secara pasti. Teori yang banyak dianut adalah teori tentang iskemia plasenta, radikal bebas, disfungsi endotel, inflamasi dan angiogenesis. Preeklamsia terjadi dalam dua tahap, tahap pertama ditandai dengan adanya iskemia plasenta dan tahap kedua timbulnya respon pada sirkulasi maternal yang disebabkan oleh beberapa faktor dari plasenta. Plasenta dianggap memiliki peran penting dalam patofisiologi preeklamsia karena banyak penelitian yang membuktikan bahwa setelah plasenta dilahirkan gejala klinis dari preeklamsia membaik [16]. *Remodeling arteri spiralis* atau invasi tropoblas ke lapisan otot arteri spiralis pada kehamilan normal akan mengakibatkan distensi dan vasodilatasi arteri spiralis sehingga tekanan darah menurun, resistensi vaskular menurun dan aliran darah utero plasenta meningkat. Proses remodeling ini akan mengubah pembuluh darah yang berkapasitas rendah dan beresistensi tinggi berubah menjadi berkapasitas tinggi dan beresistensi rendah, hal ini akan meningkatkan aliran darah ke janin dan meningkatkan perfusi jaringan untuk pertumbuhan janin [17].

Kegagalan *remodeling arteri spiralis* pada preeklamsia akan mengakibatkan arteri spiralis menjadi keras dan kaku sehingga menyebabkan arteri spiralis tidak mengalami distensi dan vasodilatasi, pembuluh darah tetap berkapasitas rendah dan beresistensi tinggi yang menjadikan aliran darah uteroplasenta turun. Pengurangan perfusi uteroplasenta mengakibatkan plasenta mengalami hipoksia dan iskemia [18]. Hipoksia yang terus-menerus akan memicu keluarnya zat-zat toksik seperti sitokin, merangsang pembentukan radikal bebas berupa lipid peroksidase pada sirkulasi darah ibu dan akan mengakibatkan stres oksidatif. Peningkatan peroksida lemak dapat menjadi penanda stres oksidatif yang dapat diukur melalui senyawa Malondialdehid (MDA). Stres oksidatif adalah tidak seimbangnya jumlah antioksidan dengan oksidan sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan sel. Kondisi stres oksidatif ini mengakibatkan muskuler dinding arteri spiralis menjadi kaku, sehingga menyebabkan perfusi ke plasenta tidak lancar. Kondisi ini menyebabkan adanya sumbatan trombotik yang menjadikan plasenta mengalami hipoksia-reoksidatif secara berulang sehingga memicu aktivasi xantin oksidase [6].

Radikal bebas pada preeklamsia dikeluarkan oleh desidua dan mengakibatkan terjadinya sel endotel rusak. *Reactive Oxygen Species* (ROS) yaitu superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil merupakan radikal sangat toksik sehingga membuat membran yang mengandung asam lemak tak jenuh rusak pada membran fosfolipid menjadi peroksida lemak. Terjadinya pembentukan peroksida lemak menyebabkan sel endotel rusak karena radikal bebas lebih toksik. Apabila jumlah ROS melebihi kapasitas antioksidan dalam tubuh maka akan mengakibatkan kondisi stres oksidatif yang merusak lemak, protein dan DNA. Keadaan ini yang memicu terjadinya kelainan pada jaringan dan mengganggu fungsi organ. Salah satu kelainan yang disebabkan kondisi stres oksidatif yaitu rusaknya endotel yang disebut disfungsi endotel [6].

Disfungsi endotel didefinisikan juga sebagai kondisi tidak seimbangnya vasodilatasi dan vasokonstriksi. Ketidakseimbangan zat vasodilator yaitu prostasiklin dan NO dibanding dengan zat vasokonstriktor yaitu ET-1 dan tromboksan, menyebabkan vasokonstriksi yang luas dan terjadilah hipertensi. Disfungsi endotel juga bisa dipengaruhi oleh faktor inflamasi. Kehamilan akan memicu meningkatnya respon inflamasi. Pada preeklamsia kondisi diperparah dengan meningkatnya sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α . Respon inflamasi mengakibatkan banyak perubahan lokal dan sistemik sebagai penanda preeklamsia karena mempengaruhi regulasi tekanan arteri dan aliran darah sehingga terjadi disfungsi pada endotel vaskuler ibu yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Selain itu, disfungsi endotel dapat menimbulkan manifestasi klinis preeklampsia terutama

melalui jalur intrinsik intraseluler, di mana Bax (Bcl-XL) dan Bak (Bcl-2 associated killer) yang merupakan gen-gen dengan fungsi sebagai regulator apoptosis pada sel sehingga terjadi proses kematian sel [19].

Angiogenesis adalah proses terbentuknya pembuluh darah baru dan merupakan proses alamiah yang sangat berperan dalam pertumbuhan jaringan normal. Masalah yang muncul pada proses angiogenesis adalah adanya ketidakseimbangan dari faktor angiogenik yaitu VEGF, PlGF dan TGF- β . Faktor angiogenik berfungsi untuk memicu pembentukan pembuluh darah baru dan meningkatkan permeabilitas vascular. Ketidakseimbangan angiogenik yang muncul pertama adalah meningkatnya ekspresi sFlt1 yang berkaitan dengan penurunan PlGF (*placental growth factor*) dan penurunan VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Meningkatnya sFlt1 akan mengikat protein pro-angiogenic yaitu VEGF dan PlGF dan menghalangi interaksi dengan reseptor endotel [17].

Kehamilan dengan preeklamsia menunjukkan kadar PlGF dan VEGF turun secara signifikan dan kadar sFlt1 meningkat secara signifikan dibandingkan pada kehamilan normal. VEGF berperan dalam menstabilkan sel endotel pembuluh darah dan berperan penting untuk menjaga sel endotel di ginjal, hati serta otak. Meningkatnya kadar sFlt1 dan sEng mengakibatkan disfungsi endotel sistemik sehingga muncul gejala klinis preeklamsia seperti hipertensi, dan proteinuria. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa autoantibodi reseptor angiotensin II tipe 1 (AT) yang ditemukan pada kehamilan preeklamsia berperan dalam meningkatnya produksi sFlt1. Hipoksia pada plasenta juga berperan dalam meningkatnya produksi sFlt1 [20]. Peningkatan produksi superoksida dan *peroxynitrite* pada preeklamsia menginduksi aktivasi *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1* (LOX-1) dan ligandnya *Oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL). Aktivasi keduanya merupakan *positif feedback loop* NADPH oxidase untuk kembali menghasilkan superoksida dan memperparah kondisi stress oksidatif. Selain itu peningkatan oxLDL menyebabkan peningkatan HSP90 dan *L-Arginine* yang berdampak meningkatkan ADMA, keduanya memicu eNOS uncoupling. Kondisi ini mencerminkan disfungsi endotel. Kondisi disfungsi endotel akan menyebabkan penurunan NO dan peningkatan pada ET-1. Penurunan NO sebagai vasodilator pembuluh darah dan peningkatan ET-1 menyebabkan pembuluh darah penderita preeklamsia mengalami vasokonstriksi yang memicu kerusakan barier filtrasi glomerular sehingga menyebabkan proteinuria, hipertensi, sindrom HELLP, gangguan serebral atau visual serta edema. Semua kondisi ini mengarah pada manifestasi klinik preeklamsia [21].

Extra Virgin Olive Oil (EVOO) merupakan salah satu sumber antioksidan karena mengandung polifenol, tokoferol dan juga vitamin E sehingga dapat digunakan untuk pencegahan preeklamsia. Artikel mengenai pemanfaatan EVOO sebagai pencegah preeklamsia yang terpublikasi masih belum banyak, namun evidence yang ditemukan dari artikel sudah cukup kuat karena artikel yang ditelusuri merupakan artikel yang terpublikasi dari literatur yang baik, resmi serta telah melalui tahap peer review sebelum dipublikasikan. Kualitas serta bukti yang ditampilkan pada artikel sudah cukup kuat. Namun, penelitian lanjutan dengan sampel manusia sangat dibutuhkan untuk lebih membuktikan efektifitas EVOO untuk preeklamsia pada manusia

KESIMPULAN

Hasil literature review ini menunjukkan bahwa *extra virgin olive oil* (EVOO) terbukti dapat mencegah terjadinya preeklamsia melalui teori *remodeling arteri spirali* yang bermula dari ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan. EVOO saat ini sudah sangat mudah didapatkan dan sudah banyak dikonsumsi oleh masyarakat luas. Dikarenakan belum adanya hasil penelitian yang dilakukan pada manusia, penelitian selanjutnya dengan kualitas lebih baik akan sangat membantu proses perkembangan pemanfaatan EVOO untuk pencegahan terjadinya preeklamsia. Apabila sudah ditemukan evidence yang terbaru

dengan kualitas penelitian yang lebih baik maka literature review ini dapat diupgrade sebagai pedoman dalam pemanfaatan *extra virgin olive oil* (EVOO) sebagai pencegah terjadinya preeklamsia pada ibu hamil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih peneliti disampaikan kepada STIKES Widyagama Husada Malang yang telah mendanai penelitian ini di tahun 2020.

REFERENSI

- [1] Kementerian Kesehatan, *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013*. 2014.
- [2] World Health Organization, UNICEF, United Nations Population Fund. 2017. *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors*. 2nd ed. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth.
- [3] Kemenkes RI. 2019. Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018. https://www.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Datadan-Informasi_Profil-Kesehatan-Indonesia-2018.pdf 2.
- [4] Dinas Kesehatan Kota Malang. 2020. Data kejadian Preeklamsia di Kota Malang. Malang.
- [5] Rahmadhayanti, E., Hayati, L., & Saleh, M. I. (2014). Hubungan Polimorfisme Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A / C Dengan Kejadian Preeklamsia. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 46(1), 52–58.
- [6] F. G. Cunningham, *William Obstetrics*. 2013.
- [7] S. Sulistyowati, "Early and Late Onset Preeclamsia: What did really Matter?," *J. Gynecol. Womens Heal.*, 2017, doi: 10.19080/jgwh.2017.05.555670.
- [8] P. C. Situmorang, S. Ilyas, S. Hutahaeen, and R. Rosidah, "Effect of nanoherbal andaliman (*zanthoxylum acanthopodium*) and extra virgin olive oil combination on preeclamptic rats liver histology," *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 2019, doi: 10.3889/oamjms.2019.651.
- [9] P. C. Situmorang, S. Ilyas, and S. Hutahaeen, "Study of combination of nanoherbal andaliman (*zanthoxylum acanthopodium*) and extra virgin olive oil (evo) effects in the expression of malondialdehyde (mda), heat shock protein-70 (hsp70) and placental histology of preeclamptic rats," *Pharm. Sci.*, 2019, doi: 10.15171/PS.2019.37.
- [10] P. C. Situmorang, S. Ilyas, and S. Hutahaeen, "Effect of Combination of Nano Herbal Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) and Extra Virgin Olive Oil (EVOO) to Kidney Histology of Preeclampsia Rats," 2019, doi: 10.1088/1755-1315/305/1/012081.
- [11] Y. Silvani *et al.*, "Extra Virgin Olive Oil Modulates Vasodilator Enzyme Level by Repairing Angiogenesis Function in Rat Model of Preeclampsia," *J. Fam. Reprod. Heal.*, 2020, doi: 10.18502/jfrh.v14i1.3786.
- [12] E. Irianti, S. Ilyas, Rosidah, and S. Hutahaeen, "Hsp70 expression profile in preeclampsia model of pregnant rat (*rattus norvegicus*) after giving the evoo," 2017, doi: 10.1088/1757-899X/180/1/012161.
- [13] Bambang Rahardjo *et al* "Effect of Evo on Mda, Adma and no Level in Rattus Norvegicus Pre-Eclampsia Model," *Indian J. Public Heal. Res. Dev.*, vol. 11, no. 3, pp. 1874–1880, Mar. 2020, Accessed: Nov. 13, 2020. [Online]. Available: <http://medicopublication.com/index.php/ijphrd/article/view/2197>.

- [14] I. Evi, I. Syafruddin, and S. Hutahaeen, "ARTICLE RELATIONSHIP BETWEEN BCL-2 EXPRESSION AND APOPTOSIS INDEX ON RAT (RATTUS NORVEGICUS) MODEL OF PREECLAMPSIA AFTER ADMINISTRATION OF EVOO," 2018.
- [15] B. Rahardjo *et al.*, "The effect of extra virgin olive oil to decrease HSP-90, TNF- α and ET-1, in pre-eclampsia rat model," *J. Glob. Pharma Technol.*, vol. 12, no. 1, 2020.
- [16] S. Goulopoulou, "Maternal vascular physiology in preeclampsia," *Hypertension*, vol. 70, no. 6, pp. 1066–1073, 2017, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08821.
- [17] Kusnarman Keman 2014. "Patomekanisme Preeklampsia Terkini: Mengungkapkan Teori-Teori Terbaru . Universitas Brawijaya Press.
- [18] Petla, LT. Chikkala, R. Ratnakar, KS. Kodati, V. and Shitaran, V. 2013. Biomarkers for the Management of Pre-eclampsia in Pregnant Women. *Indian J Med Res*, 138: 60-67
- [19] Z. Su, Z. Yang, Y. Xu, Y. Chen, and Q. Yu, "Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis," *Molecular Cancer*, vol. 14, no. 1. BioMed Central Ltd., p. 48, Feb. 21, 2015, doi: 10.1186/s12943-015-0321-5.
- [20] P. Gathiram and J. Moodley, "Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology," *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016, doi: 10.5830/CVJA-2016-009.
- [21] S. Gupte, "Eclampsia," in *Principles of Critical Care in Obstetrics*, 2016.