PERBEDAAN EKSPRESI GEN *GLUTATHIONE PEROXIDASE 1* (GPX1) PADA PEROKOK ELEKTRIK DAN NON PEROKOK

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran:

JASMINE SHAFA KURNIA

NIM: 030002200082

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu: Biomolekuler Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

PERBEDAAN EKSPRESI GEN *GLUTATHIONE PEROXIDASE 1* (GPX1) PADA PEROKOK ELEKTRIK DAN NON PEROKOK

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran:

JASMINE SHAFA KURNIA

NIM: 030002200082

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul :

PERBEDAAN EKSPRESI GEN *GLUTATHIONE PEROXIDASE 1* (GPX1) PADA PEROKOK ELEKTRIK DAN NON PEROKOK

Nama mahasiswa: Jasmine Shafa Kurnia

NIM 030002200082

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Jumat, Tanggal 13 Juni 2025

Pembimbing

(dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D)

NIK 2903/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

PERBEDAAN EKSPRESI GEN *GLUTATHIONE PEROXIDASE 1* (GPX1) PADA PEROKOK ELEKTRIK DAN NON PEROKOK

Nama mahasiswa: Jasmine Shafa Kurnia

NIM 030002200082

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi** Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 30 Juni 2025

Ketua Penguji

Nama : Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK .....

NIK : 2492/USAKTI

Anggota Penguji I

Nama : dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D .....

NIK : 2903/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : dr. Joice Viladelvia Kalumpiu, Sp.FK .....

NIK : 3099/USAKTI

Jakarta, 30 Juni 2025
Dekan FK Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp. FK

NIK 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jasmine Shafa Kurnia
NIM : 030002200082
Program Studi : Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi : 030002200082@std.trisakti.ac.id
Telepon / mobile : 081285086549
E-mail : 030002200082@std.trisakti.ac.id / jasmineshafakurnia@gmail.com

Judul skripsi : Perbedaan Ekspresi Gen *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1) Pada Perokok Elektrik dan Non Perokok

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 17 Juni 2025

Jasmine Shafa Kurnia
NIM 030002200082

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas kasih dan penyertaan-Nya yang melimpah, sehingga penulisan proposal skripsi ini dapat terselesaikan sebagai salah satu persyaratan untuk meraih gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Judul proposal ini adalah *"Perbedaan Ekspresi Gen Glutathione Peroxidase 1 (GPX1) Pada Perokok Elektrik dan Non Perokok"*. Tanpa anugerah dan kekuatan dari-Nya, mustahil penulis dapat menyelesaikan tahap ini. Penulis juga menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak terlepas dari dukungan, doa, dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan tulus hati, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Yenny, Sp.FK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
2. dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D, selaku dosen pembimbing yang dengan tulus meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing serta memberikan arahan dalam penyusunan proposal ini.
3. Ibunda Hana Arifah, yang senantiasa mendoakan, mendukung, dan memberikan kasih sayang tanpa henti selama proses penulisan.
4. Rekan-rekan dan semua pihak yang turut berkontribusi dalam perencanaan, pelaksanaan, hingga penyelesaian proposal ini.

Semoga Allah SWT membalas setiap kebaikan yang telah diberikan. Penulis berharap proposal ini menjadi langkah awal yang baik untuk penelitian selanjutnya dan memberikan manfaat bagi dunia kedokteran serta masyarakat luas.

Jakarta, 30 Juni 2025

Peneliti

Jasmine Shafa Kurnia

NIM 030002200082

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN JUDUL DALAM ii
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING iii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI v
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI vii
DAFTAR TABEL x
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR LAMPIRAN xii
DAFTAR ARTI SINGKATAN xiii
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 3
1.3 Tujuan 4
1.3.1 Tujuan umum 4
1.3.2 Tujuan khusus 4
1.4 Hipotesis 4
1.5 Manfaat 4
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 4
1.5.2 Bagi profesi/institusi 4
1.5.3 Bagi masyarakat 5
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 6

2.1 Tinjauan Pustaka 6
2.1.1 Rokok elektrik 6
2.1.2 Stres oksidatif 8
2.1.4 Glutathione peroxidase 1 10
2.2 Ringkasan pustaka 13
2.2 Kerangka teori 16
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 17
3.1 Kerangka konsep 17
3.2 Variabel Penelitian 17
3.2. Definisi operasional 18
BAB IV METODE 20
4.1 Desain Penelitian 20
4.2 Lokasi dan waktu 20
4.2.1 Lokasi penelitian 20
4.2.2 Waktu penelitian 20
4.3 Populasi dan subjek 20
4.3.1 Populasi penelitian 20
4.3.2 Sampel penelitian 20
4.3.3 Perhitungan jumlah subjek 21
4.3.4 Bahan 23
4.3.5 Instrumen 23
4.4 Cara kerja 23
4.4.1 Pengambilan sampel 23
4.4.2 Sintesis cDNA 24
4.4.3 Sequence forward dan reverse GPX1 25
4.4.4 Quantitative real-time PCR (qPCR) 25
4.5 Analisis data 26

4.5.1 Analisis hasil qPCR 26
4.5.2 Analisis Univariat 26
4.5.3 Analisis Bivariat 27
4.6 Alur kerja penelitian 28
4.7 Etika penelitian 28
4.8 Penjadwalan penelitian 28
4.9 Pembiayaan Penelitian 30
DAFTAR PUSTAKA 31
LAMPIRAN 35

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan Pustaka.....13
Tabel 2. Definisi operasional.....18
Tabel 3. Sequence forward dan reverse GPX1.....25
Tabel 4. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 28
Tabel 5. Pembiayaan penelitian.....30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme enzim primer (seperti SOD atau peroksidase) menetralisir ROS. 12
Gambar 2. Kerangka Teori Perbedaan Ekspresi Gen GPX1 Pada Perokok Elektrik dan Non-Perokok Pada Usia Produktif 16
Gambar 3. Kerangka konsep Perbedaan Ekspresi Gen GPX1 Pada Perokok Elektrik dan Non-Perokok Pada Usia Produktif. 17
Gambar 4. Hasil perhitungan besar sampel dengan menggunakan aplikasi G*Power versi 3.1.9.6 22
Gambar 5. Alur kerja 28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kuesioner penelitian …….. 36
Lampiran 2. *Dummy table* …….. 37

DAFTAR ARTI SINGKATAN

- **CAT**: Catalase
- **COX**: Cyclooxygenase
- **DNA**: Deoxyribonucleic Acid
- **GAPDH**: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase
- **GPX1**: Glutathione Peroxidase 1
- **GSH**: Glutathione (Reduced Form)
- **GSSG**: Glutathione Disulfide (Oxidized Glutathione)
- **LOX**: Lipoxygenase
- **MPM**: Malignant Pleural Mesothelioma
- **MPO**: Myeloperoxidase
- **NADPH**: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Reduced Form)
- **NOS**: Nitric Oxide Synthase
- **PPOK**: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
- **qPCR**: Quantitative Polymerase Chain Reaction
- **ROS**: Reactive Oxygen Species
- **SOD**: Superoxide Dismutase

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Merokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyebab kematian dan kesakitan global. Menurut World Health Organization (WHO), konsumsi rokok menjadi penyebab utama penyakit tidak menular yang dapat dicegah, termasuk penyakit jantung, kanker, dan gangguan pernapasan kronis.(1) Di Indonesia, hasil Riskesdas menunjukkan bahwa prevalensi perokok aktif masih tinggi, terutama pada kelompok usia produktif.(2) Rokok mengandung ribuan zat kimia berbahaya, seperti nikotin, tar, dan karbon monoksida, yang dapat memicu stres oksidatif melalui peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS). Proses ini menyebabkan kerusakan seluler dan berperan besar dalam patogenesis berbagai penyakit kronis.(3) Oleh karena itu, perokok, baik konvensional maupun elektrik, memiliki risiko biologis yang penting untuk dikaji lebih lanjut dari sisi molekuler.

Rokok elektrik, yang termasuk dalam kategori *electronic nicotine delivery systems* (ENDS) dan *electronic non-nicotine delivery systems* (ENNDS), semakin populer di kalangan pengguna nikotin baru, terutama di antara bukan perokok dan kaum muda.(4) Perangkat ini terdiri atas beberapa komponen utama, seperti baterai, kumparan pemanas, alat penyemprot yang mengubah cairan elektrik menjadi aerosol, kartrid berisi cairan elektrik, dan corong. Cairan elektrik biasanya mengandung propilen glikol (PG) dan gliserol, yang dicampur dengan perasa pekat, formaldehida, serta dalam beberapa kasus, nikotin dengan kadar yang bervariasi yang dipanaskan, diubah menjadi aerosol, dan dihirup.(5) Daya tarik rokok elektrik dipengaruhi oleh persepsi bahwa produk ini lebih aman daripada rokok konvensional, ditambah dengan biaya yang lebih rendah dan pemasaran yang tertarget.(6)

Tren penggunaan rokok elektrik menunjukkan peningkatan signifikan secara global dan di Indonesia. *Global State of Tobacco Harm Reduction* (GSTHR) tahun 2021 memperkirakan bahwa pada tahun 2020 terdapat sekitar 68 juta pengguna vape di seluruh dunia.[7] Di Indonesia, data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2021 menunjukkan lonjakan prevalensi penggunaan rokok elektrik pada orang dewasa, dari 0,3% pada 2011 menjadi 3,0% pada 2021.[8] Peningkatan ini didorong oleh anggapan masyarakat bahwa rokok elektrik memiliki risiko kesehatan yang lebih rendah dibandingkan rokok tembakau.[9] Namun, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa penggunaan rokok elektrik tetap menimbulkan potensi risiko kesehatan, termasuk efek terhadap stres oksidatif, yang memerlukan perhatian lebih lanjut.[10]

Stres oksidatif terjadi ketika tubuh mengalami ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas, seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan kemampuan sistem antioksidan tubuh untuk menetralisirnya. Ketidakseimbangan ini menyebabkan penumpukan ROS yang dapat merusak komponen penting sel, seperti lipid, protein, dan DNA, sehingga memicu kerusakan pada sel dan jaringan.[11] Kondisi ini memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, karena berkaitan dengan perkembangan beragam penyakit kronis.[12] Selain itu, stres oksidatif juga berhubungan erat dengan patogenesis penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit paru-paru.[5] Proses ini diperburuk oleh inflamasi kronis yang dipicu oleh paparan zat beracun jangka panjang, seperti yang terdapat pada asap rokok elektrik.[13]

Enzim *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1) memiliki peran krusial dalam menjaga keseimbangan redoks tubuh dengan mengubah hidrogen peroksida dan lipid peroksida menjadi senyawa yang tidak berbahaya. Dengan demikian, GPX1 berfungsi melindungi sel dari kerusakan oksidatif dan menjadi bagian penting dari sistem pertahanan antioksidan tubuh. Bersama dengan enzim antioksidan lain, seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT), GPX1 membentuk lini pertahanan utama

terhadap stres oksidatif. Penurunan ekspresi GPX1 diketahui dapat meningkatkan kerentanan sel terhadap kerusakan oksidatif, yang berpotensi mempercepat proses patologis terkait.[14] Kondisi ini menunjukkan pentingnya penelitian lebih lanjut terkait ekspresi gen GPX1 sebagai penanda potensial stres oksidatif, terutama pada individu yang terpapar agen oksidatif dalam tingkat tinggi, seperti perokok elektrik.

Sebagian besar penelitian terkait stres oksidatif dan ekspresi gen *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1) berfokus pada perokok konvensional, menunjukkan bahwa paparan asap tembakau dapat menurunkan ekspresi GPX1 dan meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan oksidatif.[15] Namun, data mengenai pengaruh rokok elektrik terhadap ekspresi gen GPX1 masih terbatas. Hubungan langsung antara penggunaan rokok elektrik dan ekspresi GPX1 belum sepenuhnya dipahami, sehingga penelitian ini penting untuk mengisi celah pengetahuan tersebut dan memahami risiko biologis yang mungkin ditimbulkan.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai pengaruh penggunaan rokok elektrik terhadap ekspresi gen *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1). Dengan membandingkan ekspresi gen GPX1 pada kelompok perokok elektrik dan non-perokok, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi apakah perokok elektrik mengalami stres oksidatif yang signifikan, ditandai dengan perubahan ekspresi GPX1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengisi celah pengetahuan yang ada terkait dampak biomolekuler dari penggunaan rokok elektrik, serta memberikan informasi penting mengenai risiko kesehatan yang mungkin ditimbulkan.

1.2 Perumusan masalah

1. Apakah terdapat perbedaan tingkat ekspresi gen *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1) antara perokok elektrik dan non-perokok?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mendukung upaya pencegahan dan edukasi kepada masyarakat mengenai risiko kesehatan penggunaan rokok elektrik dengan menentukan perbedaan ekspresi gen GPX1 pada perokok elektrik dan non-perokok.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan tingkat ekspresi gen GPX1 pada perokok elektrik.
2. Menentukan tingkat ekspresi gen GPX1 pada individu non-perokok.
3. Membandingkan ekspresi gen GPX1 antara kelompok perokok elektrik dan non-perokok.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan ekspresi gen Glutathione Peroxidase 1 (GPX1) antara kelompok perokok elektrik dan non-perokok.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

1. Memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran biomolekuler, khususnya, khususnya dalam memahami mekanisme stress oksidatif akibat penggunaan rokok elektrik.
2. Menyediakan data awal mengenai ekspresi gen GPX1 sebagai biomarker stress oksidatif yang dapat digunakan dalam penelitian lebih lanjut.

1.5.2 Bagi profesi/institusi

1. Membantu tenaga medis dalam memahami dampak molekuler penggunaan rokok elektrik, sehingga dapat memingkatkan kualitas edukasi dan intervensi kepada pasien.
2. Menjadi referensi bagi praktisi kesehatan dalam mengembangkan strategi pencegahan penyakit terkait stress oksidatif

1.5.3 Bagi masyarakat

1. Memberikan informasi berbasis bukti tentang potensi risiko kesehatan dari penggunaan rokok elektrik, sehingga masyarakat dapat mengambil keputusan yang lebih tepat terkait penggunaannya
2. Meningkatkan kesadaran masyarakat mengenai pentingnya menjaga keseimbangan oksidatif tubuh untuk mencegah penyakit kronis.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Rokok elektrik

Perangkat kontemporer yang dikenal sebagai rokok elektrik bertujuan untuk menghasilkan aerosol yang dapat dihirup oleh pengguna. Dua kategori utama perangkat ini adalah *Electronic Nicotine Delivery Systems* (ENDS), yang mengandung nikotin; dan *Electronic Non-Nicotine Delivery Systems* (ENNDS), yang tidak mengandung nikotin. Caranya adalah dengan memanaskan cairan tertentu yang biasanya mengandung propilen glikol, gliserol, dan perasa. Cairan tersebut dapat mengandung nikotin dalam konsentrasi yang berbeda atau sama sekali tidak mengandung nikotin sama sekali. Rokok elektrik dianggap lebih aman daripada rokok konvensional, terutama karena dianggap memiliki risiko kesehatan yang lebih rendah. Akibatnya, popularitasnya meningkat.[16]Rokok elektrik berbeda dari rokok konvensional dalam cara mereka menghasilkan aerosol. Rokok konvensional membakar tembakau, menghasilkan asap yang mengandung berbagai zat beracun dan karsinogen. Sementara itu, rokok elektrik memanaskan cairan untuk menghasilkan aerosol tanpa proses pembakaran, yang dianggap mengurangi paparan zat berbahaya. Rokok elektrik, meskipun terlihat lebih aman, masih mengandung senyawa kimia tertentu yang dapat berbahaya bagi kesehatan.[17] Berdasarkan generasi dan desain, rokok elektrik telah mengalami perkembangan besar seiring waktu. Generasi pertama, disebut *cig-a-like*, memiliki ukuran kecil dan kapasitas baterai yang terbatas. Generasi kedua memiliki baterai isi ulang dan *clearomizer* yang dapat diisi ulang, memberikan fleksibilitas lebih bagi pengguna. Generasi ketiga memiliki mod dengan *atomizer* yang dapat

disesuaikan, kapasitas baterai yang lebih besar, dan pengaturan daya yang lebih baik. Pod sistem terbaru lebih sederhana, lebih mudah digunakan, dan memiliki konsentrasi nikotin yang lebih tinggi. Karakteristik aerosol yang dibuat dan pengalaman penggunaan yang semakin beragam dipengaruhi oleh kemajuan desain ini.[18]

Secara global, diperkirakan terdapat sekitar 82 juta pengguna rokok elektrik pada tahun 2021. Angka ini menunjukkan tren peningkatan penggunaan yang signifikan dari tahun-tahun sebelumnya.[19] Secara nasional, data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) 2021 menunjukkan lonjakan prevalensi penggunaan rokok elektrik pada orang dewasa, dari 0,3% pada 2011 menjadi 3,0% pada 2021. Peningkatan ini menunjukkan minat yang semakin besar terhadap rokok elektrik sebagai alternatif dari rokok konvensional.[8] Beberapa faktor berkontribusi terhadap meningkatnya penggunaan rokok elektrik. Faktor utama termasuk persepsi bahwa rokok elektrik memiliki risiko kesehatan yang lebih rendah dibandingkan rokok konvensional, kepraktisan penggunaan, serta variasi rasa dan desain perangkat. Selain itu, promosi yang masif melalui media sosial dan platform digital turut mempengaruhi keputusan individu, terutama di kalangan remaja dan dewasa muda, untuk beralih menggunakan rokok elektrik.[20]

Rokok elektrik menghasilkan aerosol yang mengandung berbagai zat kimia berbahaya. Beberapa senyawa berbahaya yang terdeteksi dalam aerosol rokok elektrik meliputi formaldehida dan asetaldehida, yang diketahui memiliki efek toksik dan karsinogenik.[21] Paparan jangka panjang terhadap senyawa ini dapat berkontribusi pada kerusakan jaringan dan gangguan sistem pernapasan. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan rokok elektrik dapat memicu stres oksidatif, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan dan peradangan. Stres oksidatif terjadi ketika terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan

kemampuan tubuh untuk menetralisirnya. Dampak ini dapat memicu kerusakan seluler yang berujung pada perkembangan berbagai penyakit kronis.[22] Meskipun rokok elektrik dianggap memiliki risiko kesehatan yang lebih rendah dibandingkan rokok konvensional karena tidak melibatkan proses pembakaran, aerosol yang dihasilkan tetap mengandung zat kimia berbahaya. Rokok konvensional menghasilkan asap tembakau yang kaya akan zat karsinogen, sementara rokok elektrik menghasilkan aerosol dengan konsentrasi bahan kimia yang lebih rendah. Namun, risiko jangka panjang dari penggunaan rokok elektrik masih menjadi subjek penelitian dan diskusi ilmiah.[23]

2.1.2 Stres oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai kondisi ketidakseimbangan antara produksi Reactive Oxygen Species (ROS) dengan kemampuan sistem pertahanan antioksidan tubuh dalam menetralisirnya. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan akumulasi ROS yang dapat menyebabkan kerusakan seluler.[11] Mitokondria memproduksi sebagian besar ROS dalam kondisi fisiologis dan patologis.[24] Oksigen dapat dihasilkan melalui respirasi seluler, metabolisme asam arakidonat, lipoksigenase (LOX) dan siklooksigenase (COX), dan inflamasi serta sel endotel. ROS terbentuk melalui proses metabolisme normal, namun produksi berlebih dapat dibuat oleh sumber endogen dan eksogen. Radikal bebas endogen bertanggung jawab atas aktivasi sel imun, peradangan, iskemia, infeksi, kanker, olahraga berlebihan, stress mental, dan penuaan. Sumber utama anion superoksida radikal (O2•) adalah NADPH oksidase, yang dihasilkan dari pengurangan satu elektron dari oksigen molekuler selama respirasi seluler, dengan elektron yang diberikan oleh NADPH. Superoksida dismutase (SOD) mengoksidasi sebagian besar oksigen menjadi hidrogen peroksida (H O). Karena tidak memiliki elektron yang tidak

berpasangan, H2O2 bukanlah radikal bebas, tetapi dapat membentuk ion hidroksil ROS yang sangat reaktif (OH•) melalui reaksi Fenton atau Haber–Weiss.[24] Pada neutrofil, dengan adanya klorida dan MPO, H2O2 dapat diubah menjadi asam hipoklorit, suatu ROS yang terutama merusak protein seluler. Tiga isoform utama nitric oxide synthase (NOS) dihasilkan dari l-arginine: NOS epitel, yang berhubungan dengan vasodilatasi dan regulasi vaskular, NOS neuronal, yang berhubungan dengan pensinyalan intraseluler, dan NOS yang dapat diinduksi, yang diaktifkan sebagai respons terhadap berbagai sinyal sitokin atau endotoksin. Terakhir, O dapat bereaksi dengan NO untuk membentuk peroksinitrit (ONOO-), molekul yang lebih reaktif. Radikal bebas eksogen juga dapat berasal dari polutan lingkungan, logam berat (Cd, Hg, Pb, Fe, dan As), pelarut kimia, makanan (daging asap, minyak bekas, dan lemak), rokok, alkohol, dan radiasi. Setelah senyawa eksogen ini masuk ke dalam tubuh, mereka dirusak atau dimetabolisme, yang menghasilkan radikal bebas sebagai hasilnya.[25]

Akumulasi ROS menyebabkan kerusakan biomolekul penting, termasuk lipid, protein, dan DNA. Peroksidasi lipid menghasilkan produk toksik yang merusak membran sel. Kerusakan protein mempengaruhi struktur dan fungsi enzim, sementara kerusakan DNA berpotensi memicu mutasi genetik dan perkembangan penyakit kronis.[26] Stres oksidatif turut menyebabkan kerusakan jaringan dan mempercepat penuaan sel. Sel-sel yang mengalami stres oksidatif kronis akan kehilangan fungsi biologisnya, mempercepat kematian sel, dan mengganggu regenerasi jaringan, yang berkontribusi pada berbagai penyakit degeneratif.[27]

Stres oksidatif memainkan peran kunci dalam patogenesis penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit paru-paru. ROS yang

berlebih dapat menginduksi inflamasi kronis dan kerusakan endotel vaskular, mempercepat perkembangan aterosklerosis.[28] Stres oksidatif juga berperan dalam meningkatkan risiko kanker melalui kerusakan DNA yang memainkan peran penting dalam mutasi, ketidakstabilan genetik, dan perubahan epigenetik.[29] Di sisi lain, penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok dan peradangan jangka panjang mengurangi fungsi enzim antioksidan seperti katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD). Enzim-enzim ini bertanggung jawab atas gangguan keseimbangan oksidatif yang parah di jaringan paru-paru. Mekanisme ini memperparah risiko penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan kanker paru.[28]

Studi menunjukkan bahwa perokok elektrik memiliki tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi dibandingkan non-perokok.[30]Peningkatan ROS pada perokok elektrik mengindikasikan risiko kerusakan jaringan yang sebanding dengan perokok konvensional, menunjukkan pentingnya evaluasi risiko kesehatan dari penggunaan rokok elektrik.[31]

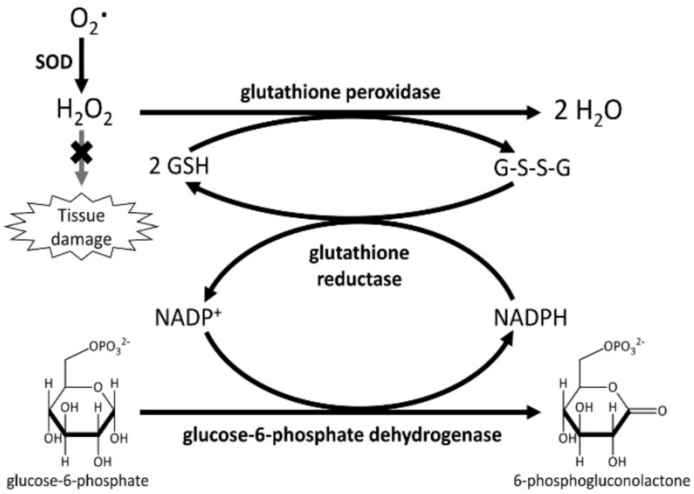
2.1.4 Glutathione peroxidase 1

Glutathione Peroxidase 1 (GPX1) adalah enzim antioksidan utama yang berperan penting dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif. GPX1 berfungsi dengan mereduksi peroksida berbahaya, termasuk hidrogen peroksida (H2O2) dan lipid peroksida, yang dihasilkan selama proses metabolisme seluler. Enzim ini memanfaatkan glutation (GSH) sebagai kofaktor, sehingga berkontribusi dalam mempertahankan homeostasis redoks di dalam sel.[14] GPX1 memiliki fungsi utama dalam mengkatalisis reduksi H2O2 dan lipid peroksida menjadi air dan alkohol yang tidak berbahaya. Proses ini penting untuk mencegah akumulasi Reactive Oxygen Species (ROS) yang dapat merusak komponen seluler, seperti lipid, protein, dan DNA. Reaksi ini terjadi di sitosol,

mitokondria, dan peroksisom, dengan GSH sebagai donor elektron, menghasilkan glutation teroksidasi (GSSG).[32] GPX1 membantu menjaga keseimbangan redoks sel dengan mengendalikan kadar ROS. Dengan mengurangi H2O2, GPX1 mencegah terjadinya stres oksidatif yang dapat mengakibatkan kerusakan biomolekuler. Keseimbangan redoks ini penting untuk mempertahankan fungsi seluler normal dan mencegah inisiasi proses patologis.[14]

GPX1 berfungsi sebagai bagian dari pertahanan garis pertama (*first-line defense*) terhadap ROS bersama dengan enzim antioksidan lainnya seperti *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Catalase* (CAT).[24] SOD mengkonversi superoksida menjadi H2O2, yang kemudian direduksi oleh GPX1 dan CAT.[24] Kombinasi ini memainkan peran penting dalam mempertahankan integritas seluler terhadap kerusakan oksidatif.[33] GPX1 bekerja dalam jalur biokimia detoksifikasi ROS dengan mereduksi H2O2 yang dihasilkan dari respirasi mitokondria dan sumber enzimatik lain seperti NADPH oksidase dan xantin oksidase. Dalam kondisi normal, kadar besi bebas dalam sel rendah sehingga mencegah pembentukan radikal hidroksil dari H2O2. GPX1 menggunakan GSH untuk mereduksi H2O2 menjadi air, menghasilkan GSSG.[24] GSSG kemudian direduksi kembali menjadi GSH oleh glutation reduktase, memastikan siklus antioksidan tetap berjalan secara efisien.[32] Ekspresi gen GPX1 diatur secara ketat oleh kondisi redoks sel. Dalam kondisi fisiologis normal, ekspresi GPX1 dipertahankan pada tingkat basal. Namun, selama stres oksidatif, terjadi peningkatan ekspresi GPX1 sebagai respons adaptif untuk menangkal ROS berlebih. Faktor transkripsi seperti Nrf2 berperan penting dalam regulasi ekspresi gen ini, meningkatkan transkripsi GPX1 dalam menghadapi stres oksidatif.[32] Penurunan ekspresi GPX1 berkorelasi dengan peningkatan kerentanan terhadap kerusakan

oksidatif. Defisiensi GPX1 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko berbagai penyakit, termasuk kardiovaskular, kanker, dan gangguan neurodegeneratif. Ketidakmampuan mengatasi akumulasi ROS akibat ekspresi GPX1 yang rendah dapat memicu apoptosis dan kerusakan jaringan yang luas.[32]



Gambar 1. Mekanisme enzim primer (seperti SOD atau peroksidase) menetralisir ROS.[24]

Penelitian mengenai ekspresi gen GPX1 pada perokok elektrik masih terbatas. Beberapa studi menunjukkan adanya perbedaan profil stres oksidatif antara perokok elektrik dan perokok konvensional, namun data spesifik terkait ekspresi GPX1 belum banyak tersedia. Hal ini membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut dalam memahami dampak penggunaan rokok elektrik terhadap regulasi GPX1.[34][35] Analisis ekspresi gen GPX1 secara akurat memerlukan metode yang sensitif seperti quantitative PCR (qPCR). qPCR memungkinkan kuantifikasi ekspresi gen secara real-time dengan sensitivitas tinggi, sehingga memudahkan perbandingan tingkat ekspresi GPX1 antara perokok elektrik dan non-perokok. Teknik ini memberikan hasil yang andal dan akurat, menjadikannya metode yang ideal untuk penelitian biomolekuler terkait stres oksidatif.[36]

2.2 Ringkasan pustaka

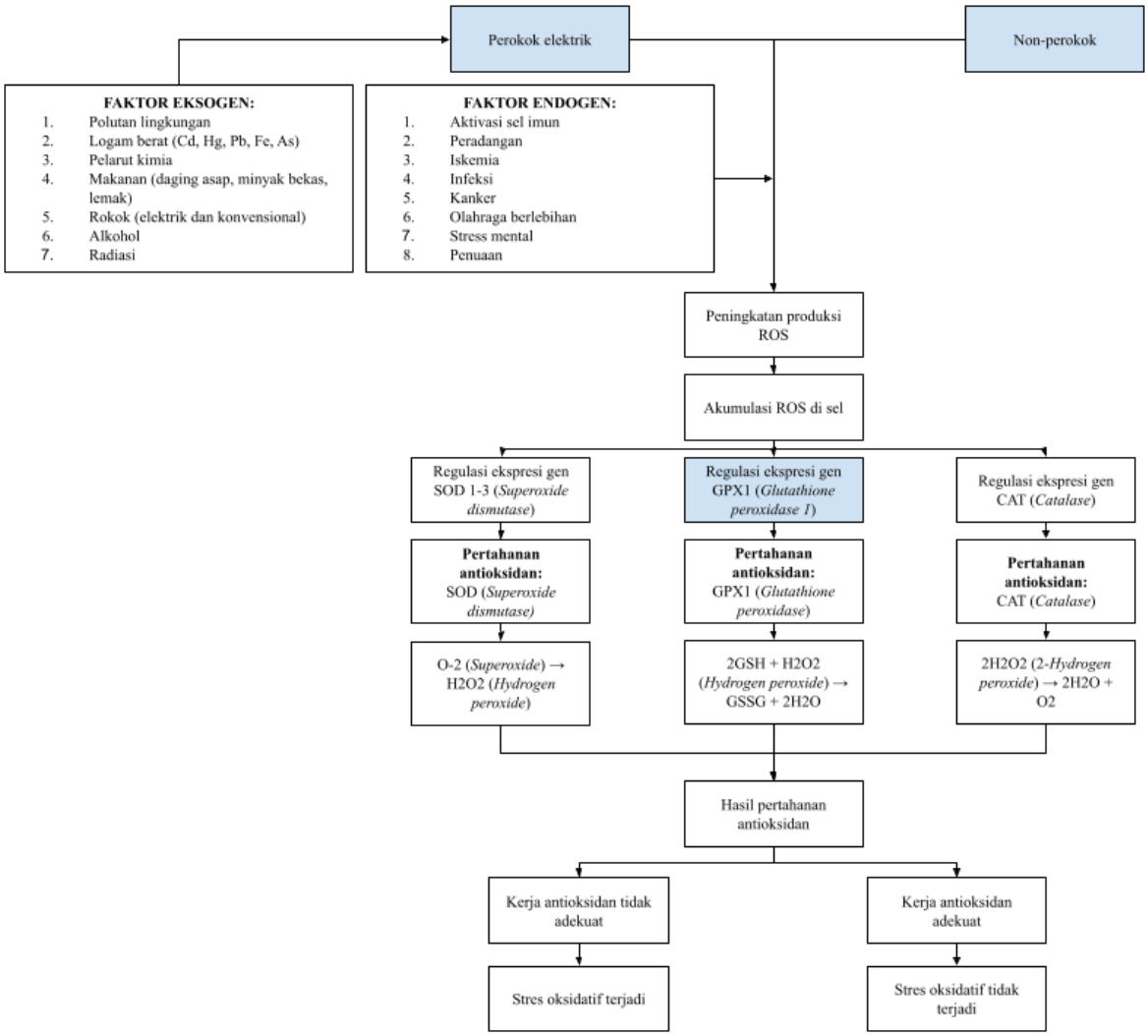
Tabel 1. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Agustin *et al.*[37]	Semarang, 2021	Eksperimental laboratorik dengan post-test only control group design	Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus)* strain Wistar	Paparan rokok elektrik dengan kadar enzim *Glutathione Peroxidase 1* dan *Catalase*	30 hari paparan asap rokok	Terdapat penurunan signifikan kadar GPx dan Catalase pada kelompok tikus yang terpapar rokok elektrik dibandingkan kelompok kontrol, dengan nilai *p=0,00* dan *p=0,00*
Patrick *e*t al.[38]	*United States of America*, 2016	Eksperimental laboratorik	Sel epitel bronkial manusia normal yang diisolasi dari donor non-perokok, perokok, dan penderita COPD; serta tikus *knockout* GPX-1 (GPX-1-/-)	Ekspresi gen GPX1 dan paparan asap rokok dengan aktivasi *unfolded protein response* (UPR) dan penanda	1 tahun paparan asap rokok pada tikus	Penurunan ekspresi GPx-1 meningkatkan aktivasi UPR dan stres ER akibat paparan asap rokok. Reintroduksi GPx-1 mengurangi

				stress *reticulum endoplasma* (ER)		respons UPR. Nilai *P=<0,05*
Duong *et al.*[39]	Australia, 2010	Eksperimental in vivo	Tikus jantan *wild type* (WT) dan tikus *knockout* GPX-1 (GPX-1-/-)	Pengaruh defisiensi GPX-1 terhadap inflamasi paru yang diinduksi oleh paparan asap rokok	4 hari paparan asap rokok	Tikus gpx-1−/− menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil dan makrofag di *bronchoalveolar lavage fluid* (BALF) dibandingkan dengan tikus WT setelah paparan asap rokok. Peningkatan ini signifikan dengan nilai *p=<0,05*
Gharib *et al.*[36]	Mesir, 2021	Non-eksperimental, observasional	98 pasien yang telah didiagnosis dengan mesotelioma pleura maligna (MPM) dan menjalani tindakan	Ekspresi gen GPX1 yang diukur menggunakan teknik RT-qPCR pada	Periode rekrutmen pasien dari Maret 2014	Tingkat ekspresi mRNA GPX1 secara signifikan lebih tinggi pada jaringan tumor

	bedah di Rumah Sakit Universitas Zagazig, Mesir, antara Maret 2014 hingga Desember 2020.	jaringan tumor dan jaringan pleura normal pasien	hingga Desember 2020	dibandingkan dengan jaringan pleura normal dengan hasil ($t = 31.87$, $p < 0.0001$)

2.2 Kerangka teori



Keterangan:

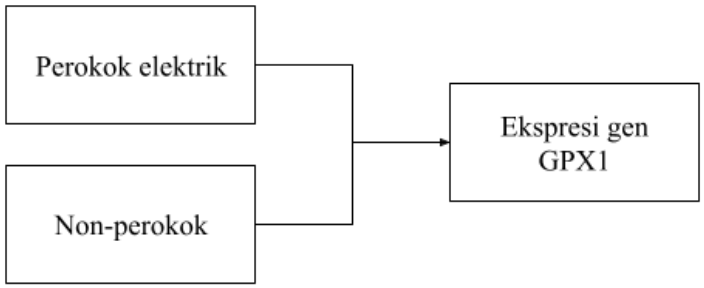
: Variabel yang diteliti

Gambar 2. Kerangka Teori Perbedaan Ekspresi Gen GPX1 Pada Perokok Elektrik dan Non-Perokok Pada Usia Produktif

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep Perbedaan Ekspresi Gen GPX1 Pada Perokok Elektrik dan Non-Perokok Pada Usia Produktif.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terdiri atas dua kelompok subjek, yaitu perokok elektrik dan non-perokok, yang dibandingkan berdasarkan tingkat ekspresi gen Glutathione Peroxidase 1 (GPX1). Fokus penelitian adalah mengukur ekspresi gen GPX1 pada masing-masing kelompok sebagai representasi respons stres oksidatif yang terjadi.

3.2. Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
GPX1	*Glutathione peroxidase* (GPX) merupakan enzim yang termasuk dalam kelompok evolusioner berdasarkan filogeni dan berperan penting dalam detoksifikasi seluler	qPCR	Ekspresi GPX1	2^-ΔΔCt	Kontinu	Gharib *et al.*[36]
Perokok Elektrik	Perokok elektrik adalah individu yang secara rutin menggunakan rokok elektrik setiap hari, yaitu dengan menghirup uap atau aerosol yang dihasilkan oleh	Data	Wawancara	a. Iya b. Tidak	Kategorik	Lorensia *et al.*[40]

	alat khusus, tanpa mengonsumsi jenis rokok lainnya, setidaknya dalam kurun waktu enam bulan terakhir.						
Non-perokok	Individu yang termasuk dalam kategori tidak merokok adalah mereka yang sama sekali tidak merokok, pernah mencoba namun tidak melanjutkan, atau hanya pernah mengonsumsi kurang dari 100 batang rokok sepanjang hidupnya.	Data	Wawancara	a. Iya b. tidak	Kategorik	Merlis *et al.*[41]	

BAB IV

METODE

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian kuantitatif non-eksperimental.

4.2 Lokasi dan waktu

4.2.1 Lokasi penelitian

Lokasi pelaksanaan penelitian ini di Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti Kampus B, Jakarta Barat.

4.2.2 Waktu penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada September 2025 sampai dengan Desember 2025.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi penelitian

Bahan biologis tersimpan (BBT) yang digunakan dalam penelitian ini berupa isolat RNA yang diperoleh dari penyimpanan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Isolat RNA tersebut berasal dari sampel darah penelitian terdahulu yang dilaksanakan di Kampus Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta Barat, pada bulan September hingga Desember 2021. Penelitian tersebut melibatkan subjek laki-laki usia produktif (20–55 tahun), dengan total 76 sampel darah yang diambil melalui vena cubiti di Student Lounge Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Isolat RNA hasil ekstraksi disimpan pada suhu -80°C hingga waktu pelaksanaan penelitian ini.

4.3.2 Sampel penelitian

Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini dibagi menjadi dua bagian. Kriteria pertama berkaitan dengan kualitas sampel isolat RNA, yang ditentukan berdasarkan standar biomolekuler dan ditetapkan khusus untuk penelitian ini. Kriteria kedua mengacu pada karakteristik subjek penelitian,

yang disusun berdasarkan penelitian terdahulu untuk memastikan homogenitas kelompok subjek.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

- **Sampel RNA:**
  - Rasio absorbansi A260/A280 berada pada rentang 1,8–2,0.
  - Sampel disimpan pada suhu -80°C hingga waktu analisis.
- **Subjek penelitian:**
  - Perokok elektrik dengan riwayat konsumsi minimal selama 6 bulan.
  - Non-perokok yang tidak pernah merokok, atau hanya pernah mencoba tetapi tidak melanjutkan kebiasaan merokok.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini mencakup:

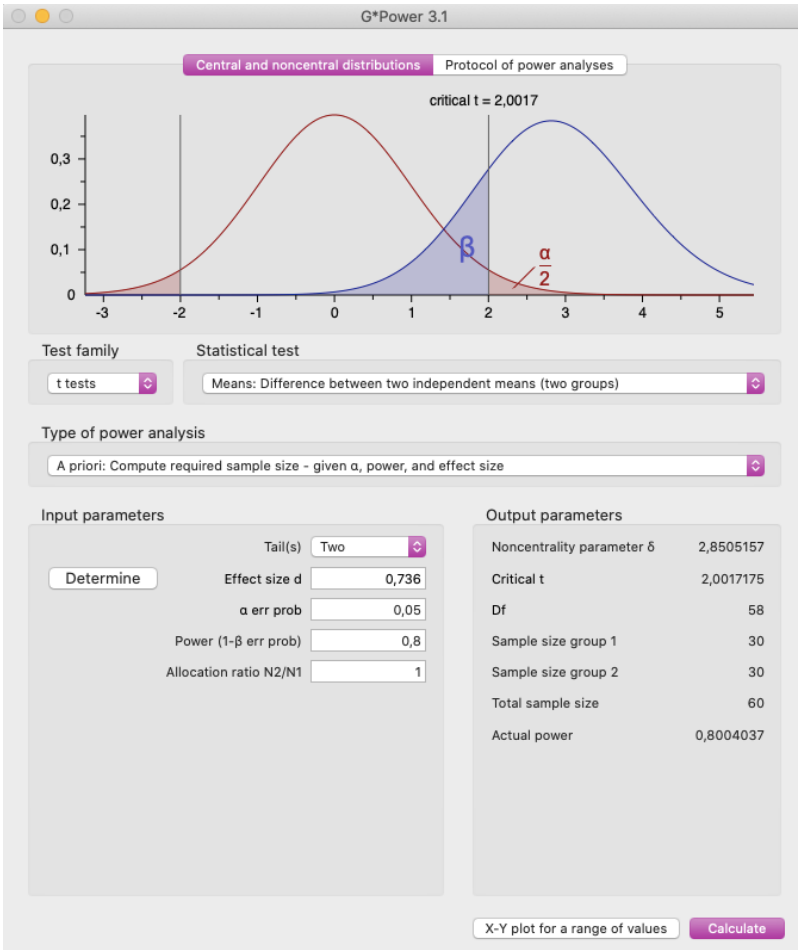
- **Sampel RNA:**
  - Konsentrasi RNA <20 ng/µL.
- **Subjek penelitian:**
  - Memiliki hipertensi, berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah.
  - Menderita diabetes melitus, berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah.
  - Memiliki riwayat pribadi atau keluarga dengan penyakit jantung.
  - Memiliki riwayat pribadi atau keluarga dengan gagal ginjal.

4.3.3 Perhitungan jumlah subjek

Perhitungan jumlah sampel dilakukan secara a priori menggunakan perangkat lunak G*Power versi 3.1.9.6, dengan pendekatan t-test means: difference between two independent means

(two groups). Penelitian ini menggunakan teknik consecutive sampling, dengan alokasi awal 30 subjek perokok elektrik dan 30 subjek non-perokok yang ditentukan berdasarkan ketersediaan bank biologis tersimpan (BBT) di laboratorium. Oleh karena itu, jumlah total sampel ditetapkan terlebih dahulu sebesar 60 subjek. Untuk menyesuaikan dengan jumlah sampel tersebut, dilakukan simulasi menggunakan nilai effect size (d) sebesar 0,736 (kategori sedang–besar), dengan α error probability 0,05, dan power (1–β) sebesar 0,80, serta allocation ratio N2/N1 = 1. Berdasarkan parameter ini, kebutuhan jumlah sampel yang dihasilkan dari G*Power adalah 60 subjek, sesuai dengan jumlah yang telah ditetapkan.

.



Gambar 4. Hasil perhitungan besar sampel dengan menggunakan aplikasi G*Power versi 3.1.9.6

Untuk mengantisipasi kemungkinan kehilangan data (*dropout*) yang sering terjadi dalam studi biomolekuler *human-based*, dilakukan penyesuaian jumlah sampel dengan asumsi *dropout rate* sebesar 15%, sesuai standar konservatif yang umum digunakan dalam penelitian molekuler klinis. Penyesuaian ini dilakukan dengan menggunakan rumus:

N akhir = n / (1 - dropout rate)
N akhir = 60 / (1 - 0,15)
N akhir = 60 / 0,85
N akhir ≈ 70,6

Setelah pembulatan ke angka genap dan proporsional, diperoleh kebutuhan akhir sebanyak 72 subjek, terdiri dari 36 subjek perokok elektrik dan 36 subjek non-perokok**,** untuk memastikan kualitas dan reliabilitas data ekspresi gen *Glutathione Peroxidase 1* (GPX1) yang akan dianalisis menggunakan metode *quantitative Polymerase Chain Reaction*(qPCR).

4.3.4 Bahan

1. Kit Sintesis cDNA SensiFAST cDNA Synthesis Kit
2. Kit Amplifikasi cDNA SensiFAST SYBR No-Rox Kit
3. Primer GPX1
4. Primer GAPDH

4.3.5 Instrumen

1. Alat qPCR Rotorgene 3000 Qiagen

4.4 Cara kerja

4.4.1 Pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Sampel biologis tersimpan (BBT) berupa hasil isolasi RNA dari darah dari kelompok perokok elektrik dan non-perokok akan digunakan dalam

penelitian ini. Dari BBT tersebut, isolasi RNA total telah dilakukan sebelumnya menggunakan kit isolasi RNA komersial sesuai dengan protokol standar yang disediakan oleh produsen. Untuk memastikan kualitas RNA yang optimal, kemurnian sampel RNA akan dievaluasi menggunakan spektrofotometer nanofotometer dengan mengukur rasio penyerapan pada panjang gelombang 260 nm dan 280 nm (A260/A280). Hanya sampel RNA dengan rasio A260/A280 antara 1,8 hingga 2,0 yang memenuhi kriteria kemurnian dan akan diproses lebih lanjut dalam analisis ekspresi gen GPX1. Langkah ini penting untuk menjamin validitas data dan konsistensi hasil penelitian.

4.4.2 Sintesis cDNA

Setelah proses isolasi RNA selesai dilakukan, langkah selanjutnya adalah sintesis complementary DNA (cDNA) dari messenger RNA (mRNA) melalui proses transkripsi balik (*reverse transcription*). Pertama-tama, konsentrasi dan kemurnian mRNA hasil isolasi diukur menggunakan alat nanophotometer untuk menentukan *yield* (hasil) RNA secara akurat. Hasil pengukuran ini selanjutnya digunakan sebagai acuan untuk menghitung volume mRNA yang dibutuhkan dalam reaksi sintesis cDNA. Perhitungannya dilakukan dengan membagi angka 200 dengan nilai yield RNA yang diperoleh (dalam ng/µL). Setelah volume mRNA diketahui, reaksi sintesis cDNA disusun dengan mencampurkan mRNA sesuai hasil perhitungan, 4 µL TransAmp Buffer**,** 1 µL *Reverse Transcriptase*, dan ddH_2O dalam volume yang disesuaikan hingga mencapai total volume reaksi sebesar 20 µL. Dengan kata lain, volume ddH_2O dihitung untuk melengkapi kekurangan dari total 20 µL tersebut. Campuran reaksi ini kemudian dimasukkan ke dalam mesin PCR untuk menjalani proses reverse transcription dengan kondisi suhu dan waktu yang sesuai protokol enzim. Setelah sintesis selesai, cDNA yang dihasilkan diencerkan terlebih dahulu

dengan air bebas nuklease (ddH_2O) dalam rasio 1:10 sebelum digunakan sebagai template dalam reaksi *quantitative* PCR (qPCR) untuk analisis ekspresi gen

4.4.3 Sequence forward dan reverse GPX1

Dalam penelitian ini, analisis ekspresi gen GPX1 dilakukan dengan menggunakan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*) yang memerlukan primer spesifik. Primer yang digunakan telah dirancang untuk mengenali daerah target pada gen GPX1, yaitu primer GPX1 F1 (*forward*) dan GPX1 R1 (*reverse*). Informasi mengenai urutan (s*equence*) primer yang digunakan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 3. *Sequence forward* dan *reverse* GPX1

Nomor	***Primer***	***Sequence***
1	GPX1 F1	GTG CTC GGC TTC CCG TGC AAC
2	GPX1 R1	CTC GAA GAG CAT GAA GTT GGG C
3	GAPDH F	GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC G
4	GAPDH R	ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA A

4.4.4 Quantitative real-time PCR (qPCR)

Analisis ekspresi gen GPX1 dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR)**.** Amplifikasi cDNA dilakukan dalam tabung PCR yang berisi campuran reaksi, yaitu 10 µL SensiFAST SYBR No-Rox Mix, primer forward dan reverse spesifik untuk gen GPX1, 6,4 µL air bebas nuklease, serta 2 µL cDNA sampel. Setiap sampel dianalisis dalam duplikat untuk meminimalkan bias teknis. Tabung PCR

kemudian dimasukkan ke dalam alat qPCR, yaitu Rotor Gene 3000 (Qiagen), dan siklus amplifikasi dilakukan dengan tahap denaturasi pada suhu 95°C selama 5 detik, annealing pada suhu 60°C selama 10 detik, dan ekstensi pada suhu 72°C selama 10 detik, yang diulang sebanyak 40 siklus. Nilai ambang siklus (Ct) dihitung dengan menggunakan threshold sebesar 0,05 yang telah dioptimasi untuk memastikan konsistensi hasil. Untuk strategi normalisasi, gen GAPDH 3**.**

sebagai gen referensi karena ekspresinya yang stabil dan konstan pada berbagai kondisi. Dengan menggunakan GAPDH sebagai kontrol internal, data ekspresi GPX1 dapat dinormalisasi sehingga menghasilkan analisis kuantitatif yang valid dan reliabel.

4.5 Analisis data

4.5.1 Analisis hasil qPCR

Dalam penelitian ini, data hasil *quantitative PCR* (qPCR) akan dianalisis menggunakan rumus 2^-ΔΔCt untuk menghitung perubahan ekspresi gen GPX1 antara kelompok perokok elektrik dan non-perokok. Rumus ini melibatkan perhitungan ΔΔCt, yaitu selisih antara ΔCt sampel perlakuan (perokok elektrik) dan ΔCt sampel kontrol (non-perokok), dengan ΔCt sendiri merupakan selisih nilai Ct antara gen target (GPX1) dan gen referensi (GAPDH) pada masing-masing sampel. Pendekatan ini memungkinkan penentuan *fold change* ekspresi gen secara relatif, sehingga dapat diketahui apakah terjadi peningkatan atau penurunan ekspresi gen GPX1 pada kelompok perokok elektrik dibandingkan dengan non-perokok.

4.5.2 Analisis Univariat

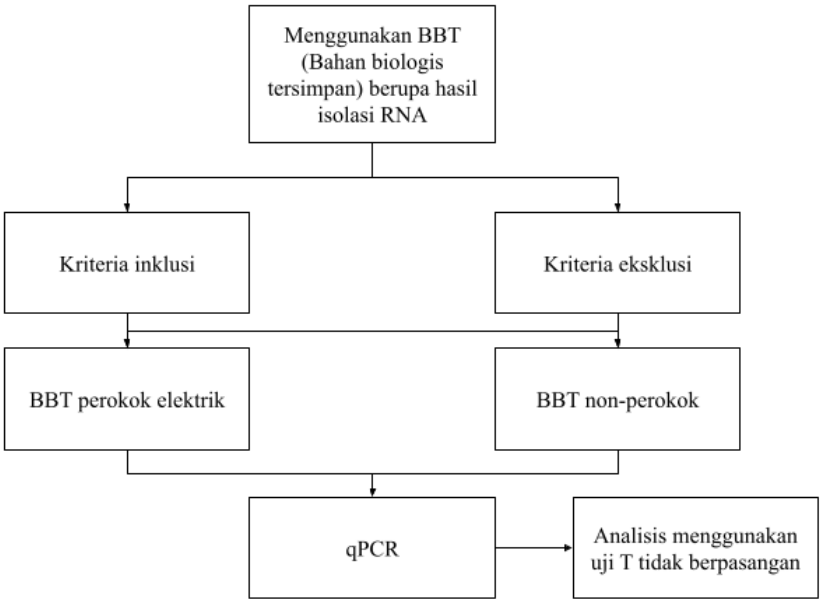
Pada tahap analisis univariat, karakteristik dasar dari data akan dijelaskan terlebih dahulu. Variabel kategorik seperti kelompok subjek (perokok elektrik dan non-perokok) akan disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Sementara itu, data numerik berupa tingkat

ekspresi gen GPX1 akan disajikan sebagai rerata dan simpangan baku (mean ± SD) jika data berdistribusi normal, atau sebagai median CI range (*Confidence Interval*) apabila data tidak mengikuti distribusi normal. Analisis ini bertujuan memberikan gambaran awal mengenai distribusi data pada masing-masing kelompok sebelum dilakukan uji statistik.

4.5.3 Analisis Bivariat

Selanjutnya, pada tahap analisis bivariat, dilakukan pengujian untuk melihat apakah terdapat perbedaan bermakna dalam ekspresi gen GPX1 antara dua kelompok subjek. Uji statistik yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan (independent samples t-test), mengingat data berasal dari dua kelompok independen. Sebelum uji t dilakukan, data akan diuji normalitas distribusinya menggunakan uji Shapiro-Wilk, karena jumlah sampel di masing-masing kelompok kurang dari 50. Shapiro-Wilk dipilih karena sensitivitasnya yang tinggi dalam mendeteksi penyimpangan dari distribusi normal pada ukuran sampel kecil hingga sedang. Jika data terdistribusi normal ($p > 0,05$), maka analisis dilanjutkan dengan uji t tidak berpasangan. Namun, jika data tidak terdistribusi normal, maka akan digunakan uji alternatif non-parametrik, yaitu Mann-Whitney U test. Dengan kombinasi analisis ini, penelitian diharapkan mampu memberikan gambaran kuantitatif yang valid dan dapat dipercaya mengenai pengaruh kebiasaan merokok elektrik terhadap ekspresi gen GPX1 di dalam tubuh manusia.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 5. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 4. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU										
	Feb 2025	Mar 2025	Apr 2025	Mei 2025	Jun 2025	Jul 2025	Aug 2025	Sep 2025	Okt 2025	Nov 2025	Des 2025
Perumusan topik & pemilihan judul											
Persiapan dan											

pencarian sampel yang tersedia											
Penyusunan dan penyelesaian BAB I											
Penyusunan dan penyelesaian BAB II											
Penyusunan dan penyelesaian BAB III											
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV											
Konsultasi											
Penyerahan proposal											
Persiapan ujian											
Ujian proposal											
Pengerjaan sampel											
Analisis data											
Penyusunan skripsi											

4.9 Pembiayaan Penelitian

Tabel 5. Pembiayaan penelitian

	Keterangan	Jumlah	Total
1.	*SYBR Green PCR kit*	200 rx	Rp 1.000.000,00
2.	*cDNA synthesis kit*	1 kit	Rp 7.000.000,00
6.	Biaya sewa Laboratorium Biomolekuler	6 (bulan)	Rp 500.000,00
Total Pengeluaran			Rp 8.500.000,00
Dana Hibah Penelitian			Rp 7.000.000,00
Total pengeluaran yang ditanggung mahasiswa (*)			Rp 1.500.000,00

DAFTAR PUSTAKA

1. Roy A, Rawal I, Jabbour S, Prabhakaran D. Tobacco and Cardiovascular Disease: A Summary of Evidence. Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders [Internet]. 17 November 2017;57–77. Tersedia pada: 10.1596/978-1-4648-0518-9_CH4
2. Pengetahuan Tentang Dampak Merokok Terhadap Kesehatan Gigi Dan Mulut Dengan Frekuensi Merokok Cahyo Nugroho H, Widyagdo A, Purwanti R, Kesehatan Gigi Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya J, Kesehatan Gigi J, Kemenkes Tasikmalaya P. SUPLEMEN Volume 15, Suplemen, 2023 https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp e860 HIJP : HEALTH INFORMATION JURNAL PENELITIAN [Internet]. Tersedia pada: https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp
3. Seo YS, Park JM, Kim JH, Lee MY. Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species Formation: A Concise Review. Antioxidants [Internet]. 1 September 2023;12(9):1732. Tersedia pada: 10.3390/ANTIOX12091732
4. World Health Organization. Electronic cigarettes (E-cigarettes) [Internet]. 2023 [dikutip 20 Februari 2025]. Tersedia pada: https://www.who.int/publications/i/item/WPR-2024-DHP-001
5. Sahu R, Shah K, Malviya R, Paliwal D, Sagar S, Singh S, dkk. E-Cigarettes and Associated Health Risks: An Update on Cancer Potential [Internet]. Vol. 91, Advances in Respiratory Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. hlm. 516–31. Tersedia pada: 10.3390/arm91060038
6. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects [Internet]. Vol. 201, Drug and Alcohol Dependence. Elsevier Ireland Ltd; 2019. hlm. 85–93. Tersedia pada: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011
7. Jerzyński T, Stimson G V., Shapiro H, Król G. Estimation of the global number of e-cigarette users in 2020. Harm Reduct J [Internet]. 1 Desember 2021;18(1). Tersedia pada: 10.1186/s12954-021-00556-7
8. for Disease Control C. GATS|GLOBAL ADULT TOBACCO SURVEY Fact Sheet Indonesia 2021 GATS Objectives. 2021;
9. Camenga DR, Klein JD. Tobacco Use Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am [Internet]. 1 Juli 2016;25(3):445–60. Tersedia pada: 10.1016/j.chc.2016.02.003
10. Kuntic I, Kuntic · Marin, Oelze M, Stamm · Paul, Karpi A, Kleinert · Hartmut, dkk. The role of acrolein for E-cigarette vapour condensate mediated activation of NADPH oxidase in cultured endothelial cells and macrophages. Pflugers Arch [Internet]. 2023;475:807–21. Tersedia pada: 10.1007/s00424-023-02825-9
11. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, dkk. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. 2017; Tersedia pada: 10.1155/2017/8416763

12. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. 2025;55:33. Tersedia pada: 10.1146/annurev-biochem
13. Addissouky TA, El I, Sayed T El, Ali MMA, Wang Y, El Baz A, dkk. Oxidative stress and inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting. Bulletin of the National Research Centre 2024 48:1 [Internet]. 22 Januari 2024;48(1):1–16. Tersedia pada: 10.1186/S42269-024-01174-6
14. Handy DE, Loscalzo J. The Role of Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease. Free Radic Biol Med [Internet]. 1 Agustus 2022;188:146. Tersedia pada: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2022.06.004
15. Al-Zahrani MH, Almutairi NM. Genetic Polymorphisms of GSTM1 and GPX1 Genes and Smoking Susceptibility in the Saudi Population. J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2023;15(4):180. Tersedia pada: 10.4103/JPBS.JPBS_365_23
16. World Health Organization. Electronic Nicotine and Non-nicotine Delivery Systems a Brief. 2020 [dikutip 22 Februari 2025]; Tersedia pada: http://www.euro.who.int/pubrequest
17. Williams M, Talbot P. Design Features in Multiple Generations of Electronic Cigarette Atomizers. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2 Agustus 2019;16(16):2904. Tersedia pada: 10.3390/IJERPH16162904
18. Simanjuntak AM, Hutapea A, Tampubolon BS, Browlim S, Napitupulu YP, Siregar IE, dkk. Current Developments of Smoking and Vaping, Is Vaping Safer? Jurnal Respirasi [Internet]. 31 Mei 2023;9(2):159–68. Tersedia pada: 10.20473/jr.v9-i.2.2023.159-168
19. Jerzy T, Stimson G V. Estimation of the global number of vapers: 82 million worldwide in 2021. Tersedia pada: 10.1108/DHS-07-2022-0028
20. Ling J, Halim A, Ahmad AFN;, Ahmad D;, Safian N;, Nawi M, dkk. Prevalence and Associated Factors of E-Cigarette Use among Adolescents in Southeast Asia: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 1 Maret 2023;20(5):3883. Tersedia pada: 10.3390/IJERPH20053883
21. Kosmider L, Cox S, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML, McRobbie H, dkk. Daily exposure to formaldehyde and acetaldehyde and potential health risk associated with use of high and low nicotine e-liquid concentrations. Scientific Reports 2020 10:1 [Internet]. 16 April 2020;10(1):1–10. Tersedia pada: 10.1038/s41598-020-63292-1
22. Emma R, Caruso M, Campagna D, Pulvirenti R, Li Volti G. The Impact of Tobacco Cigarettes, Vaping Products and Tobacco Heating Products on Oxidative Stress. Antioxidants [Internet]. 1 September 2022;11(9):1829. Tersedia pada: 10.3390/ANTIOX11091829
23. Goniewicz ML, Smith DM. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes [Internet]. 2018. Tersedia pada: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5937
24. Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V., Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, dkk. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases [Internet]. Vol. 11, Frontiers in

Physiology. Frontiers Media S.A.; 2020. Tersedia pada: 10.3389/fphys.2020.00694
25. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, dkk. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 1 Januari 2017;2017(1):8416763. Tersedia pada: 10.1155/2017/8416763
26. Fleming E, Luo Y. Co-delivery of synergistic antioxidants from food sources for the prevention of oxidative stress [Internet]. Vol. 3, Journal of Agriculture and Food Research. Elsevier B.V.; 2021. Tersedia pada: 10.1016/j.jafr.2021.100107
27. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, dkk. Clinical Interventions in Aging Dovepress Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging [Internet]. 2018;13–757. Tersedia pada: 10.2147/CIA.S158513
28. Miklós Z, Horváth I. Horváth, I. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Cardiovascular Comorbidities in COPD. Antioxidants 2023 [Internet]. 2023;12:1196. Tersedia pada: 10.3390/antiox12061196
29. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. J Cancer Res Ther [Internet]. 1 Januari 2021;17(1):22–8. Tersedia pada: 10.4103/JCRT.JCRT_862_16
30. Christensen CH, Chang JT, Rostron BL, Hammad HT, van Bemmel DM, Del Valle-Pinero AY, dkk. Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Adult Former Smoker, Current E-Cigarette Users-Results from Wave 1 PATH Study. Tersedia pada: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0140
31. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, Nocella C, Loffredo L, Perri L, dkk. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. Chest [Internet]. 1 September 2016;150(3):606–12. Tersedia pada: 10.1016/J.CHEST.2016.04.012
32. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. COMPREHENSIVE INVITED REVIEW Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. Antioxid Redox Signal [Internet]. 15:1957–97. Tersedia pada: 10.1089/ars.2010.3586
33. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine [Internet]. 1 Desember 2018;54(4):287–93. Tersedia pada: 10.1016/J.AJME.2017.09.001
34. Vlahos R, Bozinovski S. Glutathione peroxidase-1 as a novel therapeutic target for COPD. Tersedia pada: 10.1179/1351000213Y.0000000053
35. Lupo G, Anfuso CD, Smecca G, Cosentino A, Agafonova A, Prinzi C, dkk. Assessing the impact of e-cigarettes on human barrier systems: A systematic review. Translational Research [Internet]. 1 Maret 2025;277:39–63. Tersedia pada: 10.1016/J.TRSL.2025.01.001
36. Gharib AF, Eldeen MA, Khalifa AS, Elsawy WH, Eed EM, Askary A El, dkk. Assessment of Glutathione Peroxidase-1 (GPX1) Gene Expression as

a Specific Diagnostic and Prognostic Biomarker in Malignant Pleural Mesothelioma. Diagnostics [Internet]. 1 Desember 2021;11(12):2285. Tersedia pada: 10.3390/DIAGNOSTICS11122285
37. Putri Agustin M, Biologi J, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang F. Pengaruh Paparan Rokok Elektrik terhadap kadar GPx dan Catalase pada darah Tikus [Internet]. 2021. Tersedia pada: http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/LifeSci
38. Geraghty P, Baumlin N, Salathe MA, Foronjy RF, D'Armiento JM. Glutathione Peroxidase-1 Suppresses the Unfolded Protein Response upon Cigarette Smoke Exposure. Mediators Inflamm [Internet]. 2016;2016. Tersedia pada: 10.1155/2016/9461289
39. Duong C, Seow HJ, Bozinovski S, Crack PJ, Anderson GP, Vlahos R. Glutathione peroxidase-1 protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. September 2010;299(3). Tersedia pada: 10.1152/AJPLUNG.00038.2010
40. Lorensia A, Yudiarso A, Herwansyah FR. Persepsi, Efektifitas, dan Keamanan Penggunaan Rokok Elektrik (E-Cigarette) oleh Perokok Aktif sebagai Terapi dalam Smoking Cessation: Mixed Methods dengan Pendekatan Studi Kuantitatif dan Kualitatif [Internet]. 2017 [dikutip 1 Juni 2025]. Tersedia pada: https://jtpc.ff.unmul.ac.id/index.php/jtpc/article/view/114/110
41. Simon M, Astuti R, Limbu DS. Tampilan Hubungan Pengetahuan dan Sikap dengan Perilaku Merokok pada Remaja di SMP PGRI Kota Sorong [Internet]. 2023 [dikutip 1 Juni 2025]. Tersedia pada: https://jurnalkesehatanstikesnw.ac.id/index.php/stikesnw/article/view/158/110

LAMPIRAN

Lampiran 1. Kuesioner penelitian

KUESIONER PENELITIAN

Petunjuk pengisian:

1. **Lingkari jawaban yang sesuai.**
2. **Isilah titik-tik dengan jawaban yang sesuai.**

Nama :
Usia :
Alamat :
Pekerjaan :
Status Pernikahan :

1. Apakah Anda merokok? Ya/Tidak
2. Anda merokok sudah sejak kapan atau berapa lama? … Tahun
3. Apakah Anda umumnya menggunakan rokok elektrik? Ya/Tidak
4. Dalam satu minggu, bisa menghisap berapa batang rokok? … Batang
5. Aapakah anda memiliki penyakit berikut:
   a. Hipertensi? Ya/Tidak
   b. Penyakit jantung? Ya/Tidak
   c. Diabetes? Ya/Tidak
   d. Gagal ginjal kronik? Ya/Tidak

Lampiran 2. *Dummy table*

Variabel	Kelompok		*P Value**
	Non-perokok	**Perokok Elektrik**	
Ekspresi Gen GPX1	**Mean±SD**	**Mean±SD**	
	Median±CI	**Median±CI**	

*Keterangan Uji: p value > 0,05 atau < 0,05