

Dampak Variasi Genetik terhadap Respon Terapi dan Potensi Hemolisis Anemia dari Penggunaan Primakuin melalui Pendekatan Farmakogenetika

Rahman S. Sianu^{1*}, Annisa Abdi Ghifari², Muhammad Ma'ruf³, Eka Yuni Nur Jannah⁴, Putri Ayu Lestari⁵

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrah, Riau, Indonesia

²Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrah, Riau, Indonesia

³Program Studi Farmasi Klinis dan Komunitas, Sekolah Tinggi Kesehatan ISFI (STIKES ISFI), Banjarmasin, Indonesia

^{4,5}Program Studi Ilmu Kesehatan, Fakultas Farmasi, Universitas Kartamulia, Indonesia
rahmansianu@univrab.ac.id

ABSTRACT

Primaquine is essential for radical cure of Plasmodium vivax malaria but poses hemolysis risk in G6PD-deficient individuals and shows variable therapeutic responses. Genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters contribute to these inter-individual variations. To investigate genetic variants in G6PD, SLCO2B1, and MAOA genes that influence primaquine safety and efficacy, and to assess their clinical implications for personalized antimalarial therapy. Method the database used in this study is PhramGKB. Genetic polymorphisms in four candidate genes were analyzed for associations with hemolysis, anemia, therapeutic efficacy, and malaria recurrence. Statistical analyses determined the strength and significance of genotype-phenotype associations. Result G6PD variants rs1050828 and rs1050829 showed strong associations with hemolysis ($p < 0.01$) and anemia ($p = 0.001$). SLCO2B1 variant rs12422149 was associated with reduced chloroquine-primaquine efficacy ($p = 0.01$). MAOA variant rs6323 increased malaria recurrence risk ($p = 0.03$). Conclusion multiple genetic variants significantly impact primaquine safety and efficacy. These findings support pharmacogenetic-guided personalized antimalarial therapy to optimize outcomes and minimize adverse events, contributing to malaria elimination efforts.

Keywords : G6PD, Hemolytic, Malaria, Pharmacogenetics, Primaquine

ABSTRAK

Primakuin esensial untuk penyembuhan radikal malaria *Plasmodium vivax* namun berisiko menyebabkan hemolisis pada individu defisiensi G6PD dan menunjukkan variabilitas respon terapi. Polimorfisme genetik pada enzim metabolisme obat dan transporter berkontribusi pada variasi antar-individu ini. Tujuan penelitian menginvestigasi varian genetik pada gen G6PD, CYP2D6, SLCO2B1, dan MAOA yang mempengaruhi keamanan dan efikasi primakuin, serta mengases implikasi klinisnya untuk terapi antimalaria yang dipersonalisasi. Metode dengan database yang digunakan pada penelitian ini adalah PharmGKB. Polimorfisme genetik pada empat gen kandidat dianalisis untuk asosiasi dengan hemolisis, anemia, efikasi terapi, dan rekurensi malaria. Analisis statistik menentukan kekuatan dan signifikansi asosiasi genotipe-fenotipe. Hasil penelitian varian G6PD rs1050828 dan rs1050829 menunjukkan asosiasi kuat dengan hemolisis ($p < 0,01$) dan anemia ($p = 0,001$). Varian SLCO2B1 rs12422149 berasosiasi dengan efikasi klorokuin-primakuin yang berkurang ($p = 0,01$). Varian MAOA rs6323 meningkatkan risiko rekurensi malaria ($p = 0,03$). Kesimpulan penelitian multipel varian genetik secara signifikan berdampak pada

keamanan dan efikasi primakuin. Temuan ini mendukung terapi antimalaria yang dipersonalisasi berbasis farmakogenetik untuk mengoptimalkan luaran dan meminimalkan kejadian merugikan, berkontribusi pada upaya eliminasi malaria.

Kata kunci : G6PD, Hemolisis, Malaria, Farmakogenetik, Primakuin

PENDAHULUAN

Malaria tetap menjadi penyakit menular yang signifikan dengan beban epidemiologis berat, terutama di kawasan tropis dan subtropis. *Plasmodium vivax* merupakan salah satu dari lima spesies parasit malaria manusia yang memiliki distribusi geografis luas dan kemampuan untuk menyebabkan penyakit berat serta fatal (Habtmu *et al.*, 2022). Karakteristik biologis unik *P. vivax* adalah kemampuannya untuk beradaptasi dalam bentuk hipnozoita (stadium dorman) di sel hepatik, yang dapat mengaktifkan kembali berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah infeksi akut terbersihkan, mengakibatkan relaps klinis yang berulang kali (Pukrittayakamee *et al.*, 2024). Fenomena ini sangat merugikan upaya eliminasi malaria karena pasien yang tampak sudah sembuh dari episode akut dapat mengalami relaps dan menjadi reservoir transmisi parasit (Habtmu *et al.*, 2022).

Primakuin (PQ), obat 8-aminoquinoline, merupakan satu-satunya antimalarial yang tersedia secara luas dengan efektivitas terhadap hipnozoita *P. vivax*, sehingga merupakan terapi esensial untuk "radical cure" (penyembuhan radikal) dan pencegahan kekambuhan (Recht *et al.*, 2018). Selain itu, primakuin juga memiliki aktivitas gametosidik yang kuat terhadap gametosit matang *Plasmodium falciparum*, membuatnya menjadi strategis dalam mengurangi transmisi malaria dan mendukung tujuan global eliminasi malaria (Graves *et al.*, 2018). Namun, meskipun manfaat klinis primakuin sangat penting, penggunaan obat ini masih terbatas di banyak daerah endemik malaria, terutama karena kekhawatiran terhadap profil keamanannya yang kompleks (Mwaiswelo *et al.*, 2022).

Kebijakan World Health Organization (WHO) telah berkembang dalam merekomendasikan dosis primakuin. Awalnya WHO merekomendasikan dosis 0,75 mg/kg,

kemudian direvisi menjadi dosis rendah tunggal 0,25 mg/kg tanpa perlu pemeriksaan G6PD sebelumnya, mempertimbangkan kepraktisan implementasi di lapangan dan profil keamanan yang lebih baik (Graves *et al.*, 2018). Namun, variabilitas dalam respons terapi dan manifestasi efek samping antar individu tetap menjadi tantangan klinis yang signifikan dalam praktik penggunaan primakuin (Biswas and Sukasem., 2023).

Respon individual terhadap primakuin menunjukkan heterogenitas yang signifikan, dengan beberapa pasien mencapai penyembuhan klinis lengkap sementara yang lain mengalami kegagalan terapi atau relaps berulang. Faktor genetik merupakan determinan utama dari variabilitas ini, berkontribusi secara substansial pada perbedaan respon terapeutik antar individu (Pett *et al.*, 2019). Pemahaman tentang bagaimana variasi genetik mempengaruhi farmakokinetika dan farmakodinamika primakuin sangat penting untuk mengoptimalkan terapi dan mencegah kegagalan klinis.

Gen CYP2D6 yang mengkode enzim sitokrom P450 2D6 memainkan peran kritis dalam metabolisme primakuin. Primakuin merupakan pro-drug yang harus dimetabolisme menjadi metabolit aktifnya untuk dapat membunuh hipnozoita (Pukrittayakamee *et al.* 2024). Polimorfisme genetik dalam CYP2D6 menghasilkan variasi signifikan dalam aktivitas enzim, yang diklasifikasikan menjadi fenotipe-fenotipe: *normal metabolizers*, *intermediate metabolizers* (IM), dan *poor metabolizers* (PM). Studi pada populasi Kamboja yang berisiko tinggi infeksi *P. vivax* menunjukkan frekuensi alel CYP2D6*10 mencapai 54,2%, yang berasosiasi dengan pengurangan aktivitas enzim, menghasilkan sekitar 52% dari populasi sebagai *intermediate metabolizers* dan 1% sebagai *poor metabolizers* (Pett *et al.*, 2019). Konsekuensi

klinis dari fenotipe IM dan PM adalah potensi peningkatan risiko kegagalan terapi primakuin karena konversi *pro-drug* yang tidak optimal ke bentuk aktif.

Selain CYP2D6, polimorfisme genetik pada gen-gen farmakologis lainnya juga berkontribusi pada variabilitas respons primakuin. Penelitian pada pasien malaria vivax dengan kategori kekambuhan di Thailand mengidentifikasi CYP2C19, ABCG2, dan UGT2B7 sebagai gen prioritas yang berhubungan dengan respons primakuin (Pett *et al.*, 2019; Marcsisin *et al.*, 2016). CYP2C19 dengan alel nonfungsional CYP2C19*2 menunjukkan frekuensi lebih tinggi pada pasien relaps dibandingkan yang tidak relaps. Selain itu, studi *genome-wide* pada populasi Malagasi mengidentifikasi 110 *coding* atau *splicing variants* dalam 28 *pharmacogenes* yang relevan dengan respons primakuin, termasuk *copy number variations* spesifik dalam region yang mengandung *pharmacogenes* (Booyse *et al.*, 2023). Akumulasi variasi genetik pada *multiple pharmacogenes* dapat menghasilkan efek sinergis dalam menentukan status enzim metabolisme dan efektivitas terapi, menunjukkan bahwa respons primakuin tidak hanya bergantung pada satu gen tetapi merupakan sifat poligenik yang kompleks.

Frekuensi alel dan distribusi genotipe *pharmacogenes* menunjukkan variasi signifikan antar populasi geografis, dengan implikasi penting untuk strategi terapi regional. Studi pada populasi Gabonese menunjukkan bahwa antara 1 dari 3 hingga 1 dari 6 individu memiliki alel reduced-activity dari CYP2D6, dengan beberapa varian bersifat *population-specific* (Twesigomwe *et al.*, 2023). Data dari eMERGE-PGx network melaporkan bahwa 96,19% dari semua sampel memiliki satu atau lebih *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Level A actionable variants* (Bush *et al.*, 2016), menunjukkan prevalensi tinggi dari variasi yang secara klinis relevan dalam populasi umum. Pemahaman tentang ruang lingkup farmakogenetik spesifik populasi menjadi krusial untuk implementasi *personalized medicine* dalam konteks malaria regional.

Efek samping yang paling serius dari primakuin adalah hemolisis akut yang dose-dependent, terutama pada individu dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) (Kosasih *et al.*, 2023; Yilma *et al.*, 2023). Defisiensi G6PD merupakan enzimopati yang paling sering ditemukan pada manusia, mempengaruhi estimasi 400 juta orang di seluruh dunia dengan prevalensi tertinggi (15-20%) di daerah endemic malaria (Habtamu *et al.*, 2022). G6PD adalah enzim sitosolik yang memiliki peran vital dalam menjaga integritas dan fungsi sel darah merah dengan melindunginya dari stres oksidatif (Harcke *et al.*, 2019). Ketika aktivitas G6PD menurun, paparan terhadap agen oksidatif seperti primakuin dapat memicu hemolisis akut dengan manifestasi klinis berupa anemia hemolitik, jaundis, hemoglobinuria, dan dalam kasus berat dapat mengancam nyawa.

Namun, penelitian terbaru menunjukkan cakupan yang lebih kompleks terkait keamanan primakuin. Studi pada 819 subjek dengan berbagai status G6PD di perbatasan Myanmar-Thailand mendemonstrasikan bahwa dosis rendah primakuin (0,25 mg/kg) secara klinis lebih ditoleransi bahkan pada individu defisiensi G6PD tanpa pengujian sebelumnya. Perbedaan tingkat keparahan dari varian G6PD (misalnya G6PD Mahidol yang lebih ringan dibandingkan varian Kuat atau Mediterranean yang lebih berat) mempengaruhi risiko hemolisis. Studi pada populasi Afrika menunjukkan bahwa G6PD A-variant, yang paling umum di Sub-Sahara Africa, memiliki risiko hemolisis yang lebih rendah dibandingkan dengan varian G6PD yang lebih berat (Mediterranean) (Graves *et al.*, 2018). Ini mengimplikasikan bahwa risiko hemolisis tidak absolut tetapi bergantung pada kombinasi dosis primakuin, varian G6PD spesifik, dan faktor-faktor lain seperti status infeksi malaria dan demam akut.

Farmakogenetika, sebagai cabang ilmu yang mempelajari kontribusi variasi genetik terhadap variasi respons obat, menawarkan kerangka konsep untuk memahami dan memprediksi respons individual terhadap primakuin (Marcsisin *et al.*, 2016). Definisi

operasional farmakogenetika adalah studi yang membahas pengaruh faktor genetik terhadap proses metabolisme, efektivitas, dan toksisitas dari obat-obatan. Pendekatan ini telah berkembang dari fokus awal pada pasangan gen-obat tunggal menjadi farmakogenomik komprehensif yang mengintegrasikan berbagai bidang "-omics" termasuk *proteomics*, *transcriptomics*, *metabolomics*, dan *metagenomics* (Sadee *et al.*, 2023). Dalam konteks primakuin, pendekatan farmakogenetika memungkinkan prediksi status metabolisme individu dan stratifikasi risiko terhadap kegagalan terapi dan kejadian yang tidak diharapkan.

Implementasi farmakogenetika dalam praktek klinis untuk pengobatan malaria menawarkan beberapa keuntungan substansial. Pertama, Pengecekan gen dapat mengidentifikasi *poor metabolizers* yang memiliki risiko tinggi terhadap kegagalan terapi primakuin, memungkinkan penyesuaian dosis atau pemilihan obat alternatif seperti tafenoquine (Olvanly *et al.*, 2022). Kedua, profil farmakogenetika dapat mengidentifikasi individu dengan risiko hemolisis, memfasilitasi *informed consent* dan rencana pemantauan yang lebih intensif. Ketiga, farmakogenetika dapat mendukung *pharmacovigilance* dan memahami terhadap *adverse drug reactions* (ADRs) yang terjadi pada populasi tertentu. Keempat, kumpulan bukti ilmiah menunjukkan bahwa variasi genetik mempengaruhi sekitar 15-30% dari variabilitas respons obat (Anunobi., 2024).

Meskipun pengetahuan tentang farmakogenetika primakuin telah berkembang, beberapa gap penelitian yang signifikan masih tetap ada. Pertama, mayoritas studi farmakogenetik pada primakuin telah dilakukan pada populasi Asian dan Mediterranean, sementara data dari African dan Latin American masih terbatas (Stewart *et al.*, 2021). Kedua, sebagian besar penelitian fokus pada CYP2D6, sementara peran dari gen-gen lain seperti SLCO2B1, G6PD, dan MAOA yang terlibat dalam transport dan fungsi target masih kurang ditelusuri (Nahid *et al.*, 2022; Scherf-Clavel A. *et al.*, 2024).

Analisis komprehensif terhadap dampak variasi genetik pada respons primakuin

memerlukan pendekatan bioinformatika yang terintegrasi yang menggabungkan sumber data yang banyak dan alat analisis. Empat sumber data utama yang fundamental dalam penelitian ini adalah *PharmGKB*, *GTEEx Portal*, *STRING database* dan *DAVID Bioinformatics*, masing-masing memberikan kontribusi spesifik dalam memahami cakupan farmakogenetik dari primakuin. *PharmGKB* (*Pharmacogenomics Knowledgebase*) merupakan sumber data komprehensif yang mengkurasi pengetahuan tentang dampak variasi genetik terhadap respons obat, termasuk panduan dosis, indikasi obat, hubungan obat-gen, dan hubungan genotip-fenotip (Barbarino *et al.*, 2018; Duong Nguyen *et al.*, 2025). *GTEEx Portal* (*Genotype-Tissue Expression*) menyediakan sumber data yang komprehensif bagi para peneliti untuk mempelajari ekspresi gen pada jaringan dan sel spesifik antar individu (Liao *et al.*, 2020).

METODE PENELITIAN

Desain dan Kerangka Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain mengintegrasikan beberapa sumber database bioinformatik yang merupakan pendekatan holistik untuk menganalisis pengaruh variasi gen terhadap respon primakuin melalui integrasi simultan empat platform bioinformatik. Desain ini menekankan pengambilan data secara komputasi dan integrasi beberapa database yang mengandung genomik, proteomik, dan informasi farmakologi. Penelitian ini menggabungkan konsep *network pharmacology* dengan pendekatan *system biologi* untuk membangun pemahaman yang komprehensif tentang pendalaman mekanisme molekular terhadap variabilitas respon terapi dan potensi efek samping primakuin.

Sumber Data dan Integrasi Pangkalan data

a. *PharmGKB Database: Clinical Pharmacogenomics Evidence*

PharmGKB (<https://www.clinpgx.org/>) merupakan dasar pengetahuan komprehensif yang mengkurasi evidence untuk dampak variasi genetik pada respon obat. Dari database ini akan diekstrak data dengan kunci "Primaquine". Kemudian akan dilakukan

pengambilan data terkait nama gen, varian spesifik, frekuensi alel, klasifikasi fenotip gen, level CPIC (A,B,C).

b. GTEEx Portal: *Tissue-Specific Gene Expression* GTEEx

Portal (<https://gtexportal.org/>) menyediakan ekspresi gen data dari 54 jenis jaringan terhadap ~1000 individu. Ekstrak data berfokus pada hati yang merupakan organ utama metabolisme primakuin dan sel darah yang merupakan sel yang berhubungan dengan hemolisis. Informasi ini penting untuk memahami bagaimana variasi genetik mempengaruhi tingkat ekspresi dari enzim-enzim metabolisme obat dalam jaringan spesifik, yang dapat mempengaruhi variasi respon terapi. Kata kunci yang digunakan adalah G6PD, IKBKG, SLCO2B1, dan MAOA. Pemilihan data ekstraksi untuk menentukan signifikansi dengan kriteria nilai *p value* <0,05.

c. STRING Database: *Protein-Protein Interaction Networks*

STRING (<https://string-db.org/>) mengintegrasikan interaksi antar protein dari penelitian eksperimental, prediksi secara komputasi. Analisis ini menggunakan *confidence threshold* <0,4. *Number of nodes* (proteins) untuk mendokumentasikan setiap gene, *Number of edges* (interactions) untuk menilai jumlah interaksi total, *Average clustering coefficient* untuk melihat keterkaitan interaksi jaringan.

d. DAVID *Bioinformatics: Functional Annotation dan Pathway Analysis*

DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)

menyediakan analisis fungsional yang terintegrasi yang mencakup analisis ontology gen (GO) berupa *Biological Process* (BP) yang berfokus pada *drug metabolism*, *oxidative stress*, dan *hemolysis pathways*, *Cellular Component* (CC) yang berfokus pada *mitochondria*, *ER*, *cell membrane*, dan *cytoplasm*, *Molecular Function* (MF) yang berfokus pada *oxidoreductase activity*, *transferase activity*, dan *transporter function*. Masing-masing fungsional tersebut menggunakan parameter statistik *p-value* <0.05 dan *Benjamini-Hochberg FDR* <0,05.

e. KEGG *Pathway Analysis*

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) memberikan informasi dan visualisasi terkait jalur metabolisme, jalur transduksi sinyal, jalur regulasi ekspresi dan proses seluler lainnya yang berhubungan dengan Malaria dan Hemolisis. Kata kunci yang digunakan adalah G6PD, IKBKG, SLCO2B1, dan MAOA. Jalur Fokus pada penelitian ini meliputi *Drug metabolism: Cytochrome P450 pathway* (*hsa00982*), *Detoxification: Phase II metabolism pathways*, *Disease pathways: Malaria, hematologic disease*, *Hemolysis-related: Oxidative stress, pentose phosphate pathway*..

HASIL DAN PEMBAHASAN

Melalui PharmKGB database diperoleh lima varian genetik pada tiga gen target yang terlibat dalam jalur farmakogenetik yang berhubungan dengan respon terapi dan efek samping primakuin. Distribusi varian berdasarkan gen adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Variasi Genetik yang Berhubungan dengan Repon Terapi dan Efek Samping Primakuin

Gene	rs number	Ref Allel	Alt Allel	Chromosome	Variant	Molecular Change	Amino Acid Change
G6PD IKBKG	rs1050828	C	G	chrX:154536002	Missense	NM_000402.4:c.292G>A	V[GTG] >M Val98Met [ATG]
						NM_001042351.3:c.202G>A	V[GTG] >M Val68Met [ATG]
	rs5030868	G	A	chrX:154534419	Missense	NM_000402.4:c.653C>T	S [TCC] > F Ser218Phe [TTC]
						NM_001042351.3:c.563C>T	S [TCC] > F Ser188Phe [TTC]
SLCO2B1	rs12422149	G	A	chr11:75172532	Missense	NM_001145211.3:c.869G>A	R [CGA] > Q Arg312Leu [CAA]
						NM_001145212.3:c.503G>A	R [CGA] > Q Arg168Gln [CAA]
		G	T			NM_007256.5:c.935G>T	R [CGA] > L Arg312Leu [CTA]
						NM_001145211.3:c.869G>T	R [CGA] > L Arg312Leu [CTA]

						NM_001145212.3:c.503G>T	R [CGA] > L [CTA]	Arg312Leu
MAOA	rs1137070	T	C	chrX:43744144	Synonymous	NM_001270458.2:c.1011T>C	D [GAT] > D [GAC]	D (Asp) > D (Asp)

Tabel 2. Hubungan Variasi Genetik terhadap Respon Terapi dan Efek Samping Primakuin

Gen	rs number	Fenotip	Asosiasi	P value
G6PD IKBKG	rs1050828	Toksisitas	Defisiensi G6PD berhubungan risiko Hemolisis ketika diterapi dengan Primakuin pada tikus dengan defisiensi G6PD.	< 0.01
			Defisiensi G6PD berhubungan dengan penurunan kadar hematocrit ketika diterapi dengan Primakuin pada pasien malaria yang disebabkan oleh <i>P. vivax</i>	0.015
			Genotip CT berhubungan dengan peningkatan risiko anemia sedang ketika diterapi artesunat, primakuin, pirimetamin dan sulfadoksin pada anak-anak dibandingkan dengan genotip CC.	0.001
			Genotip TT berhubungan dengan peningkatan risiko anemia sedang ketika diterapi dengan artesunat, primakuin, pirimetamin dan sulfadoksin pada anak-anak dibandingkan dengan genotip CC.	0.001
	rs5030868	Lainnya	Allel A berhubungan dengan perlindungan terhadap infeksi malaria <i>Plasmodium vivax</i> .	0,037
SLCO2B1	rs12422149	Efikasi	Genotip GG berhubungan dengan peningkatan keparahan parasitemia ketika diterapi dengan primakuin pada pasien malaria dibandingkan dengan genotip AA + AG.	0,02
			Individu dengan genotip AA dan AG mengalami pembersihan parasite lebih cepat. Ini dapat terlihat antara 2-3 hari setelah memulai pengobatan.	
MAOA	rs1137070	Efikasi	Genotip CC + CT berhubungan dengan peningkatan kejadian kekambuhan ketika diterapi dengan primakuin pada pasien malaria dibandingkan dengan genotip TT.	0.0437

Tabel 3. Anotasi Fungsional Gen Target

Gen	Kategori	Ulasan
G6PD	GOTERM_BP_DIRECT	Pentose-phosphate shunt
		NADP+ metabolic process
		NADPH regeneration
		Glutathione metabolic process
		Pentose-phosphate shunt, oxidative branch
		Response to iron(III) ion
		Pentose biosynthetic process
		Cellular response to oxidative stress
		Erythrocyte maturation
	GOTERM_CC_DIRECT	Negative regulation of reactive oxygen species metabolic process
		Cytoplasm
		Cytosol
		Cytoplasmic side of plasma membrane
		Membrane
		Centriolar satellite
	GOTERM_MF_DIRECT	Intracellular membrane-bounded organelle
		Extracellular exosome
		Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity
		Oxidoreductase activity
		Oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors

SLCO2B1	GOTERM_BP_DIRECT	NADP binding
		Xenobiotic metabolic process
		Monoatomic ion transport
		Heme catabolic process
		Organic anion transport
		Sodium-independent organic anion transport
		Transmembrane transport
		Transport across blood-brain barrier
		Plasma membrane
		Basal plasma membrane
MAOA	GOTERM_CC_DIRECT	Membrane
		Basolateral plasma membrane
		Apical plasma membrane
		Transmembrane transporter activity
		Biogenic amine metabolic process
		Positive regulation of signal transduction
		Mitochondrion
		Mitochondrial outer membrane
		Cytosol
		Membrane
	GOTERM_MF_DIRECT	Primary methylamine oxidase activity
		Oxidoreductase activity
		Monoamine oxidase activity

Anotasi Fungsional Gen G6PD

Gen G6PD memainkan peran sentral dalam berbagai proses biologis yang sangat penting bagi homeostasis seluler. Berdasarkan analisis *GOTERM_BP_DIRECT*, gen ini terlibat secara aktif dalam jalur pentosa fosfat, khususnya pada cabang oksidatif (*oxidative branch*). Jalur metabolik ini merupakan mekanisme esensial dalam menghasilkan NADPH, suatu kofaktor penting yang berperan sebagai donor elektron dalam berbagai reaksi biosintetik dan pertahanan antioksidan (Sun *et al.*, 2025).

Lebih lanjut, G6PD berkontribusi dalam proses metabolisme NADP⁺ dan regenerasi NADPH. Regenerasi NADPH ini sangat krusial karena molekul ini berfungsi sebagai agen pereduksi dalam proses metabolisme glutathion (*glutathione metabolic process*) (Averill-Bates, 2023). Glutathion merupakan antioksidan endogen utama yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Dengan demikian, G6PD secara tidak langsung bertanggung jawab dalam respons seluler terhadap stres oksidatif (*cellular response to oxidative stress*) dan regulasi negatif terhadap proses metabolisme spesies oksigen reaktif (*negative regulation of reactive oxygen species metabolic process*).

Temuan menarik lainnya adalah keterlibatan G6PD dalam proses biosintesis

pentosa (*pentose biosynthetic process*), yang menyediakan komponen struktural untuk sintesis asam nukleat. Gen ini juga menunjukkan respons terhadap ion besi(III) (*response to iron III iron*) dan berperan dalam pematangan eritrosit (*erythrocyte maturation*), yang menjelaskan mengapa defisiensi G6PD sering dikaitkan dengan anemia hemolitik (Chen *et al.*, 2017).

Analisis lokalisasi subseluler menunjukkan bahwa protein G6PD terutama ditemukan di sitoplasma (*cytoplasm*) dan sitosol (*cytosol*), yang merupakan lokasi utama terjadinya jalur pentosa fosfat. Distribusi ini sangat logis mengingat fungsi metaboliknya yang memerlukan aksesibilitas terhadap substrat glukosa-6-fosfat yang dihasilkan dari glikolisis. Selain itu, G6PD juga terdeteksi pada sisi sitoplasma membran plasma (*cytoplasm side of plasm membrane*) dan membran (*membrane*), yang mengindikasikan kemungkinan adanya interaksi dengan protein membran atau keterlibatan dalam signaling seluler. Keberadaan protein ini pada satelit sentriolar (*centriolar satellite*) menunjukkan potensi peran dalam organisasi sitoskeleton atau regulasi siklus sel. Menariknya, G6PD juga ditemukan dalam organel bermembran intraseluler (*intracellular membrane-bounded organelle*) dan eksosom ekstraseluler (*extracellular exosome*),

yang menunjukkan kemungkinan peran dalam komunikasi antar sel atau sebagai biomarker yang dapat dideteksi di cairan biologis. Pada tingkat molekuler, G6PD menunjukkan aktivitas enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (*glucose-6-phosphate dehydrogenase activity*), yang merupakan fungsi utamanya dalam mengkatalisis langkah pertama dan limitasi kecepatan jalur pentosa fosfat. Enzim ini mengoksidasi glukosa-6-fosfat menjadi 6-fosfoglukonolakton sambil mereduksi NADP⁺ menjadi NADPH. Secara lebih luas, G6PD memiliki aktivitas oksidoreduktase (*oxidoreductase activity*), khususnya yang bekerja pada gugus CH-OH donor (*oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors*). Kemampuan mengikat NADP (*NADP binding*) merupakan karakteristik penting yang memungkinkan enzim ini menjalankan fungsi katalitiknya secara efisien (Fuentes-Lemus *et al.*, 2023).

Anotasi Fungsional Gen SLCO2B1

Gen SLCO2B1 mengkode protein transporter yang memiliki peran penting dalam berbagai proses transport seluler. Berdasarkan analisis *GOTERM_BP_DIRECT*, gen ini terlibat dalam proses metabolisme xenobiotik (*xenobiotic metabolic process*), yang menunjukkan perannya dalam menangani senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh, termasuk obat-obatan dan toksin.

Fungsi transport yang dikodekan oleh SLCO2B1 mencakup transport ion monoatomik (*monoatomic ion transport*), transport anion organik (*organic anion transport*), dan secara spesifik transport anion organik independen natrium (*sodium-independent organic anion transport*). Kemampuan transport yang tidak bergantung pada gradien natrium ini memberikan fleksibilitas dalam berbagai kondisi fisiologis (Yu *et al.*, 2024).

Temuan yang sangat signifikan adalah keterlibatan SLCO2B1 dalam proses katabolisme heme (*heme catabolic process*), yang menunjukkan perannya dalam metabolisme hemoglobin dan penanganan produk degradasi heme. Selain itu, gen ini juga berperan dalam transport transmembran

secara umum (*transmembrane transport*) dan secara khusus dalam transport melintasi sawar darah-otak (*transport across blood-barrier*), yang mengindikasikan peran pentingnya dalam farmakokinetik obat-obatan yang menargetkan sistem saraf pusat (Li *et al.*, 2024).

Protein SLCO2B1 terutama terlokalisasi pada membran plasma (*plasma membrane*), yang sesuai dengan fungsinya sebagai transporter transmembran. Distribusi spesifiknya pada membran plasma basal (*basal plasma membrane*), membran plasma basolateral (*basolateral plasma membrane*), dan membran plasma apikal (*apical plasma membrane*) menunjukkan peran penting dalam transport transepitelial yang terarah. Lokalisasi pada membran basolateral dan apikal sangat relevan dalam konteks sel epitel, di mana transporter ini memfasilitasi pergerakan substrat dari darah ke jaringan atau sebaliknya. Keberadaan pada berbagai domain membran ini juga mengindikasikan peran SLCO2B1 dalam mempertahankan polaritas sel dan fungsi transport yang terkoordinasi.

Pada tingkat molekuler, SLCO2B1 memiliki aktivitas transporter transmembran (*transmembrane transporter activity*). Fungsi ini memungkinkan protein untuk memediasi perpindahan berbagai substrat, termasuk anion organik, hormon, dan obat-obatan, melintasi membran sel. Spesifisitas substrat yang luas menjadikan SLCO2B1 sebagai target penting dalam studi farmakokinetik dan interaksi obat (Medwid *et al.*, 2021).

Anotasi Fungsional Gen MAOA

Gen MAOA mengkode enzim monoamine oksidase A yang memiliki peran krusial dalam proses metabolisme amina biogenik (*biogenic amine metabolic process*). Amina biogenik, termasuk neurotransmiter seperti serotonin, dopamin, dan norepinefrin, merupakan molekul sinyal penting dalam sistem saraf yang mengatur mood, kognisi, dan berbagai fungsi fisiologis lainnya (Mentis *et al.*, 2021).

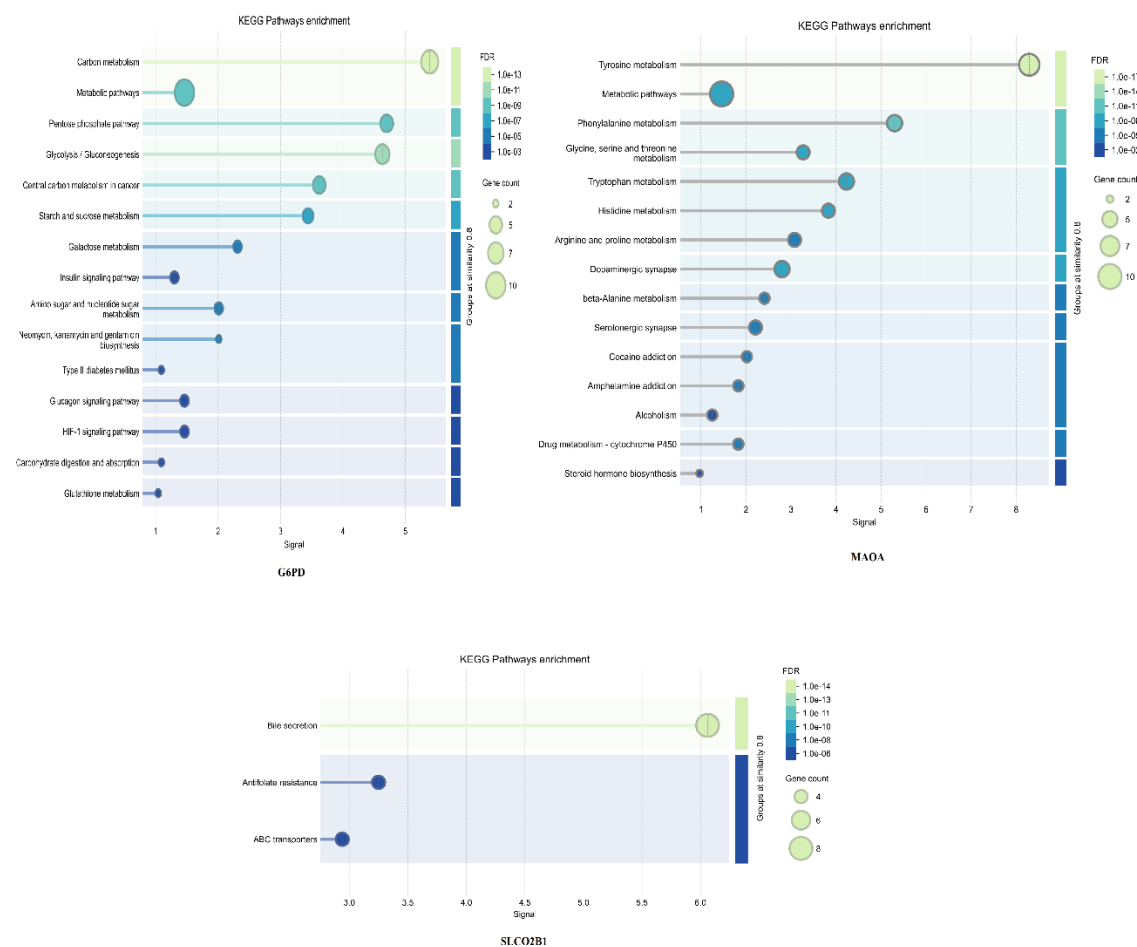
Selain fungsi metaboliknya, MAOA juga terlibat dalam regulasi positif transduksi sinyal (*positive regulation of signal transduction*). Hal ini menunjukkan bahwa selain mendegradasi neurotransmiter, enzim ini juga berperan

dalam modulasi jalur signaling seluler, yang dapat mempengaruhi respons seluler terhadap berbagai stimulus eksternal dan internal (Naoi *et al.*, 2018).

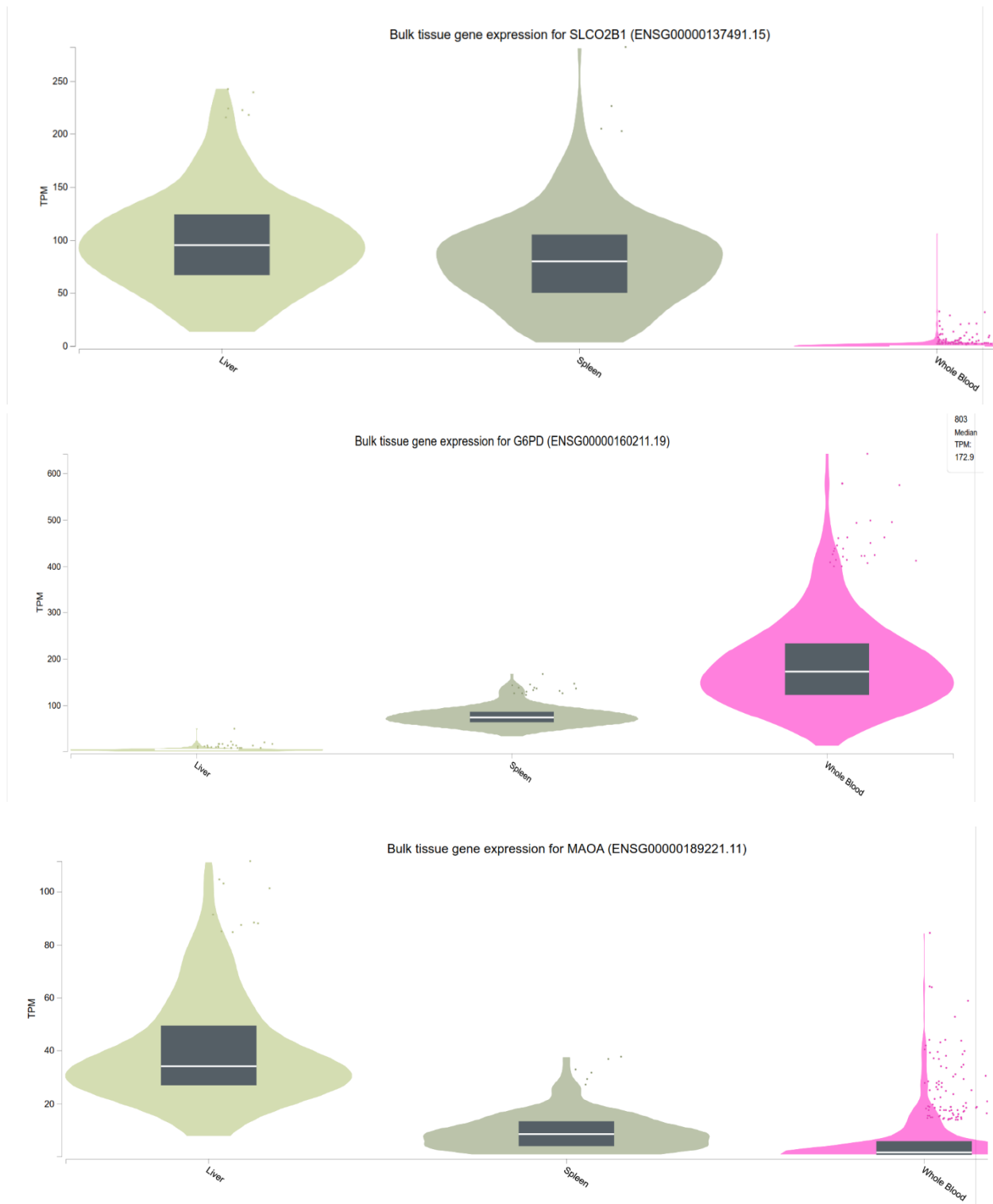
Protein MAOA terutama terlokalisasi pada mitokondria (*mitochondriaon*), khususnya pada membran luar mitokondria (*mitochondrial outer membrane*). Lokalisasi ini sangat penting karena memungkinkan enzim untuk mengakses substratnya dan menghasilkan produk degradasi yang dapat langsung masuk ke dalam jalur metabolisme mitokondria. Selain di mitokondria, MAOA juga ditemukan di sitosol (*cytosol*) dan membran (*membrane*), yang menunjukkan distribusi yang memungkinkan enzim ini untuk berinteraksi dengan substrat di berbagai kompartemen seluler. Lokalisasi ganda ini mungkin mencerminkan isoform atau modifikasi pasca-

translasi yang mengatur distribusi dan aktivitas enzim. Pada tingkat molekuler, MAOA memiliki aktivitas oksidase metilamina primer (*primary methylamine oxidase activity*) dan aktivitas monoamine oksidase (*monoamine oxidase activity*). Fungsi enzimatis ini memungkinkan MAOA untuk mengkatalisis deaminasi oksidatif monoamina, menghasilkan aldehida, amonia, dan hidrogen peroksida sebagai produk (Shih *et al.*, 2011).

Secara umum, MAOA juga menunjukkan aktivitas oksidoreduktase (*oxidoreductase activity*), yang merupakan kategori fungsional yang mencakup berbagai enzim yang mengkatalisis reaksi transfer elektron. Aktivitas katalitik ini sangat penting dalam regulasi kadar neurotransmitter dan pemeliharaan homeostasis neuronal.



Gambar 1. Jalur KEGG Gen Target terhadap Respon Terapi dan Efek Samping Primakuin



Gambar 2. Ekspresi Gen G6PD, SLCO2B1, dan MAOA pada jaringan Hati, Sel Darah, dan Sistem Limfatik

Hasil identifikasi varian genetic pada gen G6PD dan IKBKG (rs1050828) menunjukkan temuan yang signifikan dalam konteks keamanan penggunaan primakuin sebagai agen antimalaria. Varian *missense* yang

mengakibatkan substitusi asam amino Val98Met (pada transkrip NM_000402.4) dan Val68Met (pada transkrip NM_001042351.3) memiliki asosiasi kuat dengan risiko hemolisis pada individu dengan defisiensi G6PD yang

mendapat terapi primakuin ($p < 0,01$) (Zhang *et al.*, 2013). Temuan ini sejalan dengan paradigma farmakogenetik yang telah mapan, di mana defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) merupakan kontraindikasi relatif untuk pemberian primakuin akibat potensi terjadinya hemolisis akut yang mengancam jiwa.

Secara mekanisme, enzim G6PD berperan krusial dalam jalur pentose fosfat yang menghasilkan NADPH, molekul penting yang mempertahankan status reduksi glutathione dalam eritrosit. Pada kondisi defisiensi G6PD, pemberian agen oksidatis seperti primakuin dapat menyebabkan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) yang melebihi kapasitas antioksidan seluler sehingga mengakibatkan kerusakan membrane eritrosit dan hemolysis (Dziewulska-Cronk *et al.*, 2024; Shah *et al.*, 2024). Varian rs1050828 yang teridentifikasi merupakan salah satu varian patogenik yang paling umum ditemukan pada populasi tertentu, khususnya di wilayah endemis malaria di Afrika, Mediterania, dan Asia Tenggara.

Lebih lanjut, data yang diperoleh menunjukkan bahwa varian ini juga berhubungan dengan penurunan kadar hematokri pada pasien malarian vivax yang mendapatkan terapi primakuin ($p = 0,015$) (Krudsood *et al.*, 2006). Temuan ini menggarisbawahi pentingnya skrining genetik G6PD sebelum pemberian awal terapi primakuin, terutama pada populasi dengan prevalensi defisiensi G6PD yang tinggi.

Varian rs5030868 dan risiko anemia pada terapi kombinasi antimalarial

Identifikasi varian rs5030868 pada gen G6PD yang mengakibatkan substitusi Ser218Phe (NM_000402.4) atau Ser188Phe (NM_001042351.3) menambah kompleksitas pemahaman kita tentang variabilitas respons terhadap terapi antimalaria kombinasi. Varian ini menunjukkan asosiasi signifikan dengan peningkatan risiko anemia sedang pada anak-anak yang mendapat terapi kombinasi artesunate, primakuin, pirimetamin, dan sulfadoksin ($p = 0,001$). Pola genetik

menunjukkan bahwa baik genotipe heterozigot (CT) maupun homozigot varian (TT) memiliki risiko yang meningkat dibandingkan dengan genotipe *wild-type* (CC) (Shekalaghe *et al.*, 2010).

Temuan ini memiliki implikasi klinis yang substansial, mengingat kombinasi artesunate dan primakuin merupakan salah satu rejimen yang direkomendasikan oleh WHO untuk eliminasi malaria, khususnya dalam konteks eradikasi stadium hipnozoit *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*. Risiko anemia yang meningkat pada pembawa varian ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek sinergis antara hemolisis yang diinduksi primakuin dan stres oksidatif tambahan dari artesunate, yang juga memiliki mekanisme kerja yang melibatkan generasi radikal bebas (Nelwan *et al.*, 2023; Yilma *et al.*, 2023).

Dari perspektif pediatrik, temuan ini sangat relevan karena anak-anak memiliki cadangan hemoglobin yang lebih terbatas dan lebih rentan terhadap konsekuensi klinis dari anemia. Oleh karena itu, pada populasi pediatrik dengan varian rs5030868, monitoring hematologi yang lebih ketat dan pertimbangan modifikasi dosis atau rejimen alternatif menjadi pertimbangan penting dalam manajemen klinis. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi apakah stratifikasi dosis berdasarkan genotipe dapat mengoptimalkan rasio manfaat-risiko pada populasi ini (Urtasun *et al.*, 2023).

Peran gen SLCO2B1 dalam efikasi Primakuin

Varian rs12422149 pada gen SLCO2B1 (*Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2B1*) yang mengakibatkan substitusi Arg312Leu menunjukkan asosiasi dengan tingkat keparahan parasitemia pada pasien yang mendapat terapi kombinasi klorokuin dan primakuin ($p = 0,02$) (Sortica *et al.*, 2017). Gen SLCO2B1 mengkode protein transporter yang berperan dalam uptake dan distribusi berbagai substrat endogen dan eksogen, termasuk prostaglandin dan beberapa agen farmakologis.

Temuan bahwa genotipe GG berasosiasi dengan peningkatan keparahan parasitemia,

sementara genotipe AA dan AG menunjukkan klirens parasit yang lebih cepat (terutama antara hari ke-2 dan ke-3 setelah inisiasi terapi), mengindikasikan bahwa varian ini mungkin mempengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik klorokuin atau primakuin. Mekanisme yang mendasari asosiasi ini dapat melibatkan perubahan dalam transportasi obat ke dalam eritrosit yang terinfeksi atau ke kompartemen jaringan tertentu, yang pada gilirannya mempengaruhi konsentrasi obat di lokasi target (White., 2013).

Menariknya, protein SLCO2B1 telah diketahui memiliki substrat yang luas dan polimorfisme pada gen ini telah dikaitkan dengan variabilitas respons terhadap berbagai obat kardiovaskular dan antiinflamasi. Dalam konteks malaria, temuan ini membuka perspektif baru tentang peran transporter dalam menentukan efikasi antimalarial. Penelitian mekanistik lebih lanjut, termasuk studi *in vitro* menggunakan sistem ekspresi heterolog dan studi farmakokinetik populasi, diperlukan untuk mengelucidate jalur spesifik yang terlibat (Sortica *et al.*, 2017).

Dari sudut pandang klinis, identifikasi varian SLCO2B1 sebagai prediktor respons terapi dapat berkontribusi pada pengembangan algoritma prediktif untuk personalisasi terapi antimalaria (Sortica *et al.*, 2017). Hal ini sangat relevan mengingat munculnya resistensi terhadap klorokuin di berbagai wilayah endemis, di mana pemahaman tentang faktor genetik host yang mempengaruhi efikasi obat dapat membantu dalam stratifikasi risiko kegagalan terapi.

Varian MAOA dan risiko rekurensi malaria

Varian rs113707 pada gen MAOA (*Monoamine Oxidase A*) menunjukkan asosiasi dengan peningkatan risiko rekurensi malaria pada pasien yang mendapat terapi primakuin ($p = 0,0437$) (da Silva *et al.*, 2025). Meskipun varian ini merupakan substitusi sinonim (Asp→Asp) yang tidak mengubah sekuens asam amino, temuan ini menunjukkan bahwa varian ini mungkin memiliki efek regulatorik atau terkait dengan *linkage disequilibrium* dengan varian fungsional lain

yang mempengaruhi metabolisme primakuin. Gen MAOA mengkode enzim monoamine oksidase A yang berperan dalam metabolisme oksidatif berbagai monoamina biogenik (Mentis *et al.*, 2021). Meskipun peran langsung MAOA dalam metabolisme primakuin belum sepenuhnya terelucidasi, enzim ini diketahui memiliki substrat yang luas dan dapat berinteraksi dengan jalur metabolik yang relevan untuk aktivasi atau eliminasi primakuin. Primakuin sendiri merupakan *prodrug* yang memerlukan metabolisme oksidatif untuk menghasilkan metabolit aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antimalaria, khususnya terhadap stadium hipnozoit.

Genotipe CC dan CT menunjukkan peningkatan risiko rekurensi dibandingkan dengan genotipe TT, mengindikasikan bahwa alel C mungkin berasosiasi dengan penurunan pembentukan metabolit aktif atau peningkatan klirens obat, yang mengakibatkan konsentrasi terapeutik yang suboptimal (da Silva *et al.*, 2025). Rekurensi malaria dapat disebabkan oleh kegagalan eradikasi hipnozoit (*relapse*) atau reinfeksi baru. Dalam konteks terapi primakuin, rekurensi yang terjadi dalam periode waktu tertentu lebih mungkin menunjukkan kegagalan eradikasi hipnozoit, yang menggarisbawahi pentingnya mencapai konsentrasi terapeutik yang adekuat.

Temuan ini memiliki implikasi penting untuk strategi eliminasi malaria, khususnya untuk spesies *P. vivax* dan *P. ovale* yang memiliki stadium dorman hepatic. Identifikasi individu dengan risiko tinggi kegagalan terapi primakuin dapat memfasilitasi intervensi yang lebih targeted, seperti pemanjangan durasi terapi, peningkatan dosis (dengan mempertimbangkan profil keamanan), atau penggunaan alternatif terapeutik seperti tafenoquine. Studi validasi lebih lanjut dalam kohort independen diperlukan untuk mengkonfirmasi asosiasi ini dan mengevaluasi utilitas klinis dari genotype MAOA sebagai biomarker prediktif (da Silva *et al.*, 2025; Zeng *et al.*, 2025).

Integrasi farmakogenetika dalam praktik klinis malaria

Secara kolektif, temuan-temuan yang dipaparkan dalam analisis ini menggarisbawahi kompleksitas interaksi gen-obat dalam terapi antimalaria dan memperkuat argumen untuk implementasi pendekatan farmakogenetik dalam manajemen malaria. Beberapa varian yang teridentifikasi memiliki nilai p yang sangat signifikan ($p < 0,01$ hingga $p = 0,001$), menunjukkan kekuatan asosiasi yang substansial dan relevansi klinis yang potensial. Implementasi farmakogenetik dalam praktik klinis malaria menghadapi beberapa tantangan, termasuk keterbatasan infrastruktur diagnostik di wilayah endemis, biaya genotipe, dan kebutuhan akan edukasi tenaga kesehatan. Namun, dengan penurunan biaya sekuensing dan pengembangan platform *point-of-care* untuk deteksi varian genetik, hambatan-hambatan ini secara bertahap dapat diatasi. Pengembangan algoritma klinis yang mengintegrasikan data genotipe dengan faktor klinis lain (seperti berat badan, fungsi ginjal dan hati, serta riwayat pengobatan) dapat memfasilitasi pengambilan keputusan terapeutik yang lebih presisi.

Lebih lanjut, data farmakogenetik ini dapat berkontribusi pada pengembangan guideline terapi yang lebih *personalized*. Sebagai contoh, untuk individu dengan varian G6PD yang berisiko tinggi hemolisis, alternatif seperti tafenoquine dengan dosis yang disesuaikan atau rejimen primakuin dosis rendah jangka panjang dapat dipertimbangkan. Untuk individu dengan varian SLCO2B1 yang berasosiasi dengan respons suboptimal terhadap klorokuin, pemilihan antimalaria lini pertama dapat disesuaikan dengan kombinasi berbasis artemisinin yang telah terbukti lebih efektif.

Meskipun temuan-temuan ini memberikan wawasan berharga, namun keterbatasan dalam penelitian ini tidak mencantumkan data ukuran sampel dan karakteristik populasi studi, yang penting untuk mengevaluasi generalisabilitas temuan. Oleh karena itu, penelitian masa depan sebaiknya fokus pada beberapa area prioritas.

Pertama, studi validasi dalam kohort independen dengan ukuran sampel yang besar dan representasi etnis yang beragam diperlukan untuk mengkonfirmasi asosiasi yang dilaporkan.

KESIMPULAN

Analisis farmakogenetik yang disajikan mengidentifikasi beberapa varian genetik signifikan yang mempengaruhi keamanan dan efikasi terapi antimalaria. Varian pada gen G6PD menunjukkan asosiasi kuat dengan risiko hemolisis dan anemia pada terapi primakuin, varian SLCO2B1 mempengaruhi efikasi klorokuin-primakuin, dan varian MAOA berasosiasi dengan risiko rekurensi malaria. Temuan-temuan ini menyediakan dasar eviden untuk pengembangan strategi terapi yang lebih *personalized* dan menekankan pentingnya integrasi farmakogenetik dalam panduan klinis malaria. Implementasi pendekatan farmakogenetik dalam praktik klinis memiliki potensi untuk meningkatkan outcome pasien, mengurangi efek samping, dan berkontribusi pada upaya eliminasi malaria global. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk validasi temuan, elucidasi mekanisme, dan evaluasi implementasi klinis dari pengujian farmakogenetik dalam konteks terapi antimalaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Anunobi, O. O. (2024). Pharmacogenomics as a tool in addressing genetic variation-dependent adverse drug reactions. *Dutse Journal of Pure and Applied Sciences*, 10(1b), 37-54.
- Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione. In *Vitamins and hormones* (Vol. 121, pp. 109-141). Academic Press.
- Barbarino, J. M., Whirl-Carrillo, M., Altman, R. B and Klein, T. E. (2018). PharmGKB: a worldwide resource for pharmacogenomic information. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 10(4), e1417.
- Biswas, M and Sukasem, C. (2023).

- Pharmacogenomics of chloroquine and hydroxychloroquine: current evidence and future implications. *Pharmacogenomics*, 24(15), 831-840.
- Booyse, R. P., Twesigomwe, D and Hazellhurst, S. (2023). Characterization of CYP2C19 pharmacogenetic variation in African populations and comparison with other global populations. *Pharmacogenomics*, 24(16), 845-857.
- Bush, W. S., Crosslin, D. R., Owusu-Obeng, A., Wallace, J., Almoguera, B., Basford, M. A and Ritchie, M. D. (2016). Genetic variation among 82 pharmacogenes: the PGRNseq data from the eMERGE network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 100(2), 160-169.
- Chen, L., Zhang, C., Wang, Y., Li, Y., Han, Q., Yang, H and Zhu, Y. (2017). Data mining and pathway analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase with natural language processing. *Molecular Medicine Reports*, 16(2), 1900-1910.
- Duong Nguyen, T. T., Tanoli, Z., Hassan, S., Özcan, U. O., Caroli, J., Kooistra, A. J and Hauser, A. S. (2025). PGxDB: an interactive web-platform for pharmacogenomics research. *Nucleic acids research*, 53(D1), D1486-D1497.
- Dziewulska-Cronk, K. H., Reisz, J. A., Hay, A. M., Nemkov, T., Cendali, F. I., Issaian, A and Zimring, J. C. (2024). Primaquine-5, 6-Orthoquinone Is Directly Hemolytic to Older G6PD Deficient RBCs in a Humanized Mouse Model. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 391(1), 119-129.
- Fuentes-Lemus, E., Reyes, J. S., Figueroa, J. D., Davies, M. J and López-Alarcón, C. (2023). The enzymes of the oxidative phase of the pentose phosphate pathway as targets of reactive species: consequences for NADPH production. *Biochemical Society Transactions*, 51(6), 2173-2187.
- Graves, P. M., Choi, L., Gelband, H and Garner, P. (2018). Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Habtamu, K., Petros, B and Yan, G. (2022). *Plasmodium vivax*: the potential obstacles it presents to malaria elimination and eradication. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 8(1), 27.
- Harcke, Susan J, Denise Rizzolo, and H Theodore Harcke. (2019). G6PD Deficiency: An Update. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants* 32(11): 21–26.
- Kosasih, A., James, R., Chau, N. H., Karman, M. M., Panggalo, L. V., Wini, L., and Baird, J. K. (2023). Case series of primaquine-induced haemolytic events in controlled trials with G6PD screening. *Pathogens*, 12(9), 1176.
- Krudsod, S., Wilairatana, P., Tangpukdee, N., Chalermrut, K., Srivilairit, S., Thanachartwet, V and Looareesuwan, S. (2006). Safety and tolerability of elubaquine (bulaquine, CDRI 80/53) for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *The Korean journal of parasitology*, 44(3), 221.
- Li, W., Sparidans, R. W., Wang, Y., Martins, M. L., de Waart, D. R., van Tellingen, O and Schinkel, A. H. (2024). Interplay of OATP1A/1B/2B1 uptake transporters and ABCB1 and ABCG2 efflux transporters in the handling of bilirubin and drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 175, 116644.
- Liao, X., Chai, X., Shi, X., Chen, L. S., & Liu, J. (2021). The statistical practice of the GTEx project: from single to multiple tissues. *Quantitative Biology*, 9(2), 151-167.
- Marcisin, S. R., Reichard, G and Pybus, B. S. (2016). Primaquine pharmacology in the context of CYP 2D6 pharmacogenomics: current state of the art. *Pharmacology & therapeutics*, 161, 1-10.
- Medwid, S., Price, H. R., Taylor, D. P., Mailloux, J., Schwarz, U. I., Kim, R. B and Tirona, R. G. (2021). Organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) genetic variants: in vitro functional characterization and association with circulating concentrations of endogenous

- substrates. *Frontiers in pharmacology*, 12, 713567.
- Mentis, A. F. A., Dardiotis, E., Katsouni, E and Chrousos, G. P. (2021). From warrior genes to translational solutions: novel insights into monoamine oxidases (MAOs) and aggression. *Translational psychiatry*, 11(1), 130.
- Mwaiswelo, R. O., Kabuga, H., Kweka, E. J and Baraka, V. (2022). Is it time for Africa to adopt primaquine in the era of malaria control and elimination. *Tropical medicine and health*, 50(1), 17.
- Nahid, N. A., & Johnson, J. A. (2022). CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 18(11), 769-785.
- Naoi, M., Maruyama, W., & Shamoto-Nagai, M. (2018). Type A and B monoamine oxidases distinctly modulate signal transduction pathway and gene expression to regulate brain function and survival of neurons. *Journal of Neural Transmission*, 125(11), 1635-1650.
- Nelwan, E. J., Shakinah, S., & Pasaribu, A. (2023). Association of G6PD status and haemolytic anaemia in patients receiving anti-malarial agents: a systematic review and meta-analysis. *Malaria journal*, 22(1), 77.
- Olvany, J. M., Williams, S. M., & Zimmerman, P. A. (2022). Global perspectives on CYP2D6 associations with primaquine metabolism and Plasmodium vivax radical cure. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 752314.
- Pett, H., Bradley, J., Okebe, J., Dicko, A., Tiono, A. B., Gonçalves, B. P and Bousema, T. (2019). CYP2D6 polymorphisms and the safety and gametocytocidal activity of single-dose primaquine for Plasmodium falciparum. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(10), 10-1128.
- Pukrittayakamee, S., Jittamala, P., Watson, J. A., Hanboonkunupakarn, B., Leungsinsiri, P., Poovorawan, K and White, N. J. (2024). Primaquine in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an adaptive pharmacometric assessment of ascending dose regimens in healthy volunteers. *Elife*, 12, RP87318.
- Recht, J., Ashley, E. A and White, N. J. (2018). Use of primaquine and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency testing: divergent policies and practices in malaria endemic countries. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(4), e0006230.
- Sadee, W., Wang, D., Hartmann, K and Toland, A. E. (2023). Pharmacogenomics: driving personalized medicine. *Pharmacological reviews*, 75(4), 789-814.
- Scherf-Clavel, M., Frantz, A., Eckert, A., Weber, H., Unterecker, S., Deckert, J and Hahn, M. (2024). Equal contribution of pharmacogenetic phenotype and phenoconversion to functional CYP2D6 metabolizer status. *Pharmacopsychiatry*, 57(02), 33.
- Shah, S. S., Stone, E. F., Francis, R. O and Karafin, M. S. (2024). The global role of G6PD in infection and immunity. *Frontiers in immunology*, 15, 1393213.
- Shekalaghe, S. A., ter Braak, R., Daou, M., Kavishe, R., van den Bijllaardt, W., van den Bosch, S and Bousema, T. (2010). In Tanzania, hemolysis after a single dose of primaquine coadministered with an artemisinin is not restricted to glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient (G6PD A-) individuals. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(5), 1762-1768.
- Shih, J. C., Wu, J. B and Chen, K. (2011). Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *Journal of neural transmission*, 118(7), 979-986.
- da Silva, G. S., Fontenelle, F. A., Carvalho, A. O., Macêdo, M. M., Morais, M. C., Abreu Netto, R. L and de Melo, G. C. (2025). Impact of CYP2D6, MAOA, and UGT2B7 genetic variants on recurrence of Plasmodium Vivax in the Brazilian Amazon. *Scientific reports*, 15(1), 15330.
- Sortica, V. A., Lindenau, J. D., Cunha, M. G., O Ohnishi, M. D., R Ventura, A. M., Ribeiro-dos-Santos, Â. K and Hutz, M. H. (2017). SLCO1A2, SLCO1B1 and SLCO2B1

- polymorphisms influences chloroquine and primaquine treatment in *Plasmodium vivax* malaria. *Pharmacogenomics*, 18(15), 1393-1400.
- Stewart, A. G., Zimmerman, P. A and McCarthy, J. S. (2021). Genetic Variation of G6PD and CYP2D6: Clinical Implications on the Use of Primaquine for Elimination of *Plasmodium vivax*. *Frontiers in pharmacology*, 12, 784909.
- Sun, Y., Wu, D and Hu, Q. (2025). NADP+/NADPH in metabolism and its relation to cardiovascular pathologies. *Current Medicinal Chemistry*, 32(23), 4671-4687.
- Twesigomwe, D., Drögemöller, B. I., Wright, G. E., Adebamowo, C., Agongo, G., Boua, P. R and Hazelhurst, S. (2023). Characterization of CYP2D6 pharmacogenetic variation in sub-Saharan African populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(3), 643-659.
- Urtasun, A., Olivera, G. G., Sendra, L., Aliño, S. F., Berlanga, P., Gargallo, P and Herrero, M. J. (2023). Personalized medicine in infant population with cancer: Pharmacogenetic pilot study of polymorphisms related to toxicity and response to chemotherapy. *Cancers*, 15(5), 1424.
- White, N. J. (2013). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimalarial dose optimization. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(12), 5792-5807.
- Yilma, D., Groves, E. S., Brito-Sousa, J. D., Monteiro, W. M., Chu, C., Thriemer, K and Douglas, N. M. (2023). Severe hemolysis during primaquine radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: two systematic reviews and individual patient data descriptive analyses. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 109(4), 761.
- Yu, Z and You, G. (2024). Recent advances on the regulations of organic anion transporters. *Pharmaceutics*, 16(11), 1355.
- Zeng, W., Liu, H., Malla, P., Zhao, Y., Menezes, L., Cao, Y and Cui, L. (2025). Efficacy of primaquine for the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria in northeast Myanmar and the impact of cytochrome P450 2D6 genotypes. *Clinical Infectious Diseases*, 81(2), 379-386.
- Zhang, P., Gao, X., Ishida, H., Amnuaysirikul, J., Weina, P. J., Grogl, M and Ray, P. (2013). An in vivo drug screening model using glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient mice to predict the hemolytic toxicity of 8-aminoquinolines. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 88(6), 1138.