

Genetics and Pharmacogenomics for Athletic Performance: Current Trends and Future Pathways in ASEAN

Genetika dan Farmakogenomika untuk Kinerja Atletik: Tren Terkini dan Arah Masa Depan di ASEAN

Afif Tri Nugraha ^a, Jekmal Malau ^{a*}, Ahsanal Kasasiah ^a, Cantika Aprillia ^a, Aliza Salsabila Ainaputri ^a and Dewi Pratiwi Purba Siboro ^a.

^a Department of pharmacy, Faculty of Health Science, Singaperbangsa Karawang University, West Java, Indonesia

*Corresponding Authors: jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id

Abstract

The integration of sport genomics and pharmacogenomics has become a central pillar of precision sports medicine, enabling individualized training, nutrition, and medication/supplement strategies for athletes. This structured narrative review synthesizes literature published between 2015 and 2025 from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, with particular emphasis on implementation relevance in ASEAN, especially Indonesia. Findings are organized into three major themes: (1) genetic contributions to strength and endurance phenotypes, body composition, recovery, and injury susceptibility; (2) pharmacogenomic implications for drug selection, dose optimization, therapeutic safety, and potential exercise with drug interactions (e.g., NSAIDs, inhaled bronchodilators, caffeine, and creatine); and (3) ethical, privacy, equity, and gene-doping considerations. Athletic performance is inherently polygenic; variants in genes such as ACTN3, ACE, PPARGC1A, PPARA, and VEGF-A contribute to the power–endurance spectrum and vascular–metabolic adaptation, while pharmacogenes including CYP2C9, CYP1A2, ADORA2A, and ADRB2 may modulate therapeutic efficacy and adverse-effect risk. Moreover, physical activity itself may influence drug metabolism and pharmacodynamic responses, underscoring the limitations of one-size-fits-all protocols. Overall, genetic information should be positioned as a complementary decision-support layer rather than a deterministic predictor in sports medicine practice. Strengthening implementation in ASEAN requires larger, well-characterized athlete cohorts, standardized marker panels, longitudinal data integration, and robust ethical–regulatory frameworks to ensure safe and evidence-based genomic application.

Keywords: Pharmacogenomics, Athlete Performance, Personalized Medicine, Anti-Doping, ASEAN.

Abstrak

Integrasi genomik olahraga dan farmakogenomik semakin menjadi pilar dalam precision sports medicine, yang memungkinkan individualisasi strategi latihan, nutrisi, serta penggunaan obat dan suplemen pada atlet. Tinjauan naratif terstruktur ini mensintesis literatur yang dipublikasikan antara tahun 2015 hingga 2025 dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dengan fokus pada relevansi pengembangan dan implementasi di kawasan ASEAN, khususnya Indonesia. Temuan diklasifikasikan ke dalam tiga tema utama: (1) kontribusi genetik terhadap kekuatan dan daya tahan, komposisi tubuh, pemulihan, serta kerentanan cedera; (2) implikasi farmakogenomik terhadap pemilihan obat, penyesuaian dosis, keamanan terapi, dan potensi interaksi olahraga dengan obat (misalnya NSAID, bronkodilator inhalasi, kafein, dan kreatin); serta (3) tantangan etik, privasi, keadilan akses, dan risiko *gene-doping*. Performa atletik bersifat poligenik; variasi pada gen seperti ACTN3, ACE, PPARGC1A, PPARA, dan VEGF-A berkontribusi terhadap spektrum *power–endurance* dan adaptasi vaskular–metabolik, sementara variasi farmakogen seperti CYP2C9, CYP1A2, ADORA2A, dan ADRB2 dapat memodulasi efektivitas terapi dan risiko efek samping. Selain itu, aktivitas

fisik itu sendiri berpotensi memengaruhi metabolisme dan respons farmakologis, menegaskan keterbatasan pendekatan “satu protokol untuk semua”. Secara keseluruhan, informasi genetik sebaiknya diposisikan sebagai lapisan pendukung dalam pengambilan keputusan klinis dan kepelatihan. Penguatan implementasi di ASEAN memerlukan kohort atlet yang lebih besar dan terstandarisasi, integrasi data longitudinal, panel marker yang tervalidasi, serta kerangka etik-regulasi yang kuat untuk memastikan penerapan yang aman dan berbasis bukti.

Kata Kunci: Farmakogenomik, Performa Atlet, Medis Personalisasi, Anti-Doping, ASEAN.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i1.1375>

Article History:

Received: 21/09/2025,
Revised: 24/02/2026,
Accepted: 24/02/2026,
Available Online : 24/02/2026, .

QR access this Article



Pendahuluan

Performa atlet merupakan indikator penting dalam olahraga modern sekaligus instrumen peningkatan prestasi dan daya saing nasional. Keunggulan performa atlet secara konsisten dikaitkan dengan sistem pembinaan berbasis sains; keterlibatan atlet muda dalam tim nasional, misalnya, terbukti berhubungan dengan peluang lebih besar untuk mencapai *level elite senior* [1]. Di samping itu, dukungan *sport science* dan layanan medis berperan krusial dalam menjaga performa optimal serta konsistensi tim di level kompetitif [2]. Secara lebih luas, keberhasilan atletik mencerminkan kualitas sumber daya manusia sekaligus kontribusi terhadap kesehatan fisik mental populasi [3].

Dalam dua dekade terakhir, faktor genetik diakui sebagai determinan utama variasi performa atletik, memengaruhi komposisi serat otot, kapasitas daya tahan, adaptasi kardiovaskular, dan risiko cedera. Marker seperti ACTN3 dan ACE menjadi fokus utama penelitian: varian normal ACTN3 menghasilkan protein α -actinin-3 yang berperan dalam kontraksi otot cepat, sedangkan alel R577X lebih menguntungkan untuk olahraga ketahanan [4]. Ekspresi gen ACE juga dilaporkan berkorelasi dengan efisiensi oksigenasi jaringan dan respons adaptif atlet jarak jauh [5], sementara biomolekul seperti BDNF berkontribusi terhadap peningkatan fungsi mitokondria dan kontraktilitas otot [6]. Sejalan dengan itu, *pharmacogenomics* (PGx) memperluas cakupan farmakogenetik dengan menganalisis bagaimana variasi genetik memengaruhi metabolisme obat, efektivitas terapi, dan risiko efek samping, sehingga memungkinkan personalisasi intervensi farmakoterapi bagi atlet [7,8].

Perkembangan riset genomika olahraga dimulai sejak studi heritabilitas pada kembar tahun 1970-an dan berkembang pesat setelah ditemukannya marker ACE dan ACTN3 pada awal 2000-an. Namun, pendekatan kandidat gen terbukti memiliki keterbatasan dalam menjelaskan keragaman performa atletik. Oleh karena itu, pendekatan *genome-wide association studies* (GWAS), integrasi *multi-omics*, serta kolaborasi berskala global seperti *Athlome Project Consortium* mulai digunakan untuk memetakan ratusan polimorfisme yang memengaruhi kekuatan, daya tahan, dan kerentanan cedera [9,10]. Perkembangan ini menunjukkan bahwa performa atletik bersifat poligenik dan sangat dipengaruhi interaksi faktor biologis dan lingkungan.

Perkembangan ini menunjukkan bahwa performa atletik bersifat poligenik dan sangat dipengaruhi interaksi faktor biologis dan lingkungan. Namun, hingga kini masih terdapat sejumlah pertanyaan kunci: 1. gen dan polimorfisme mana yang memiliki kontribusi paling besar terhadap variasi karakteristik performa atletik; 2. sejauh mana farmakogenomik dapat dimanfaatkan untuk mengoptimalkan respons terapi dan pemulihan atlet; serta 3. bagaimana kesiapan ekosistem olahraga khususnya di wilayah ASEAN, dalam

mengadopsi pendekatan berbasis genomik dan farmakogenomik. Pertanyaan-pertanyaan ini menjadi fokus utama dalam tinjauan ini.

Menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut penting untuk menjembatani temuan dasar genomik dengan penerapannya dalam pembinaan atlet. Oleh karena itu, *review* ini bertujuan mengkaji perkembangan terkini dalam genomika olahraga dan farmakogenomik, serta mengevaluasi potensi penerapannya dalam meningkatkan performa atlet melalui pengembangan program pelatihan dan pengelolaan asupan, baik dari makanan, suplemen, maupun obat, yang berbasis personalisasi terapi. Kajian ini juga menyoroti kesenjangan penelitian di kawasan ASEAN, di mana pemanfaatan teknologi genomik masih terbatas akibat kurangnya infrastruktur, minimnya kolaborasi multidisipliner, dan belum adanya kerangka regulasi etis yang memadai. Mengingat negara-negara ASEAN tengah berupaya meningkatkan prestasi olahraga di tingkat regional maupun global, integrasi genomik dan farmakogenomik menjadi strategi penting untuk membangun program pelatihan dan penyesuaian dosis atau jenis obat (*personalized medicine*) yang memengaruhi *recovery* atlet berdasarkan hasil pemetaan genetik (*profiling genetic*). Dengan demikian, *review* ini diharapkan dapat menyediakan dasar konseptual bagi pengembangan riset genomik olahraga yang presisi dan pengaplikasiannya dalam ilmu keolahragaan pada tingkat ASEAN.

Method

Penelitian ini menggunakan pendekatan *structured narrative review* untuk mengidentifikasi, menganalisis, dan mensintesis literatur mengenai peran polimorfisme genetik dan farmakogenomik dalam peningkatan performa atletik. Pendekatan ini dipilih untuk memungkinkan sintesis integratif dari berbagai desain penelitian yang heterogen, termasuk studi molekuler, studi observasional pada atlet, meta-analisis, *systematic review*, serta *position stand*, tanpa melakukan meta-analisis kuantitatif.

Strategi Pencarian Literatur

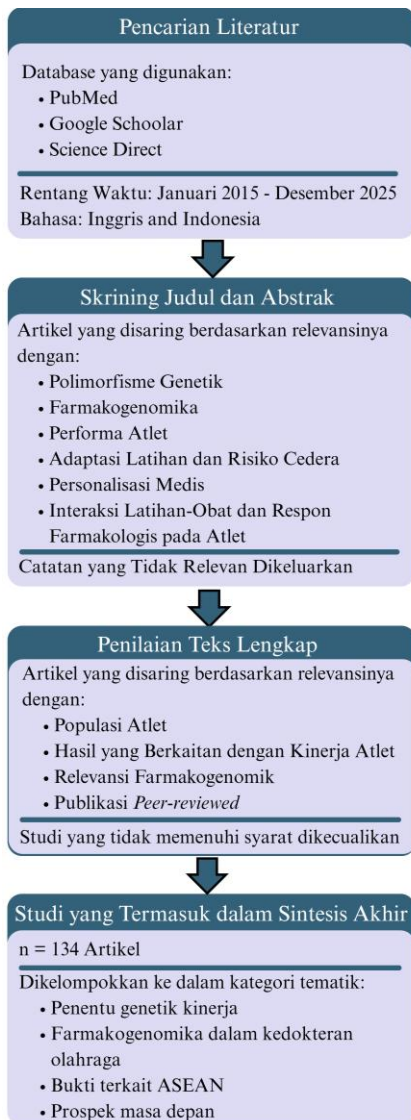
Pencarian literatur dilakukan secara terstruktur melalui tiga basis data ilmiah utama yaitu PubMed, ScienceDirect, Google Scholar.

Rentang publikasi yang ditinjau adalah Januari 2015 hingga Desember 2025, dengan batasan artikel berbahasa Inggris dan Indonesia. Pemilihan periode ini bertujuan untuk menangkap perkembangan mutakhir dalam integrasi genetika dan farmakogenomik dalam konteks olahraga modern dan *precision sports medicine*. Kata kunci yang digunakan meliputi kombinasi istilah berikut: "*genetic polymorphism*", "*sport genomics*", "*pharmacogenomics*", "*athlete performance*", "*precision sports medicine*", "*exercise-drug interaction*", "*drug response in athletes*", dan "*clinical pharmacogenetics guideline*", serta istilah gen atau obat spesifik seperti ACTN3, ACE, VEGF-A, CYP2C9, CYP1A2, ADORA2A, ADRB2, NSAIDs, caffeine, bronchodilators, dan creatine. Operator Boolean (AND/OR) digunakan sesuai dengan sistem masing-masing basis data.

Proses seleksi literatur dilakukan melalui tahap identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, serta evaluasi teks lengkap, sebagaimana digambarkan pada Gambar 1. Karena studi ini dirancang sebagai *structured narrative review*, proses seleksi tidak mengikuti protokol *systematic review* formal maupun pelaporan PRISMA kuantitatif penuh.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel dimasukkan dalam tinjauan ini apabila memenuhi kriteria inklusi, yaitu membahas hubungan antara faktor genetik atau farmakogenomik dengan performa atletik, adaptasi latihan, risiko cedera, atau respons obat pada atlet; dipublikasikan dalam jurnal ilmiah yang telah melalui proses peer review; serta berupa studi kuantitatif, kualitatif, *systematic review*, meta-analysis, *position stand*, atau *narrative review* yang relevan secara langsung. Selain itu, artikel harus tersedia dalam teks lengkap berbahasa Inggris atau Indonesia dan diterbitkan dalam rentang waktu yang telah ditentukan. Artikel dikecualikan apabila tidak berfokus pada populasi atlet atau tidak melaporkan luaran terkait performa, merupakan studi pada hewan atau *in vitro* tanpa implikasi klinis dalam bidang olahraga, serta tidak berasal dari sumber ilmiah resmi atau tidak melalui proses peer review. Berdasarkan kriteria tersebut, sebanyak 113 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam sintesis akhir.



Gambar 1. Proses seleksi literatur yang disederhanakan yang digunakan dalam tinjauan naratif terstruktur ini.

Ekstraksi Data dan Sintesis Tematik

Artikel yang lolos seleksi selanjutnya dianalisis melalui proses ekstraksi data dan sintesis tematik, kemudian dikelompokkan ke dalam empat kluster utama, yaitu dasar genetik performa atletik yang mencakup kekuatan dan kecepatan, kapasitas vaskular, regulasi metabolisme dan energi, serta regenerasi otot; farmakogenomik dalam kedokteran olahraga yang meliputi penggunaan NSAID, bronkodilator dan kortikosteroid inhalasi, kafein, serta kreatin; bukti genomika olahraga dan farmakogenomik pada populasi ASEAN; serta strategi riset dan implikasi klinis di masa depan. Untuk setiap studi yang disertakan, dilakukan ekstraksi data terkait desain penelitian, karakteristik sampel, marker genetik atau *pharmacogene* yang diteliti, jenis obat atau intervensi yang digunakan, serta luaran yang mencakup performa atletik, risiko cedera, atau respons farmakologis.

Penanganan Konflik Temuan

Perbedaan hasil antarstudi dianalisis secara kritis dengan mempertimbangkan desain penelitian, ukuran sampel, karakteristik populasi (termasuk latar belakang etnis dan level atlet), serta definisi fenotipe performa yang digunakan. Dalam proses sintesis, bobot interpretatif lebih besar diberikan pada meta-analisis, *systematic review*, dan studi dengan ukuran sampel lebih besar dibandingkan studi kandidat gen berskala kecil. Temuan yang tidak konsisten tidak dikeluarkan, tetapi diintegrasikan dalam diskusi untuk mencerminkan kompleksitas dan sifat multifaktorial genomika olahraga.

Keterbatasan Tinjauan

Tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, pencarian literatur dibatasi pada artikel berbahasa Inggris dan Indonesia serta pada tiga basis data utama, sehingga potensi bias seleksi dan terlewatnya grey literature tetap ada, khususnya dari negara-negara ASEAN yang kurang terwakili. Selain itu, bias publikasi tidak dapat dikesampingkan, karena studi dengan hasil negatif atau tidak signifikan cenderung lebih jarang dipublikasikan. Kedua, banyak studi yang masih menggunakan pendekatan kandidat gen dengan ukuran sampel relatif kecil serta definisi luaran performa yang heterogen. Definisi “atlet” juga bervariasi, mulai dari atlet elit dan nasional hingga atlet rekreasional atau pelajar, sehingga membatasi komparabilitas dan generalisasi temuan, khususnya pada model poligenik dan total *genotype score*. Ketiga, sebagian bukti farmakogenomik yang dibahas berasal dari populasi klinis umum dan bukan uji terkontrol pada atlet, sehingga implikasinya dalam konteks olahraga prestasi masih bersifat ekstrapolatif. Keempat, sebagai *structured narrative review*, studi ini tidak melakukan meta-analisis kuantitatif maupun penilaian risiko bias formal untuk setiap artikel, sehingga besar efek tidak dapat diestimasi secara numerik.

Penelitian mendatang disarankan menggunakan definisi atlet yang lebih terstandarisasi, ukuran sampel yang lebih besar, serta desain prospektif untuk memperkuat integrasi genetika dan farmakogenomik dalam pengembangan *precision sports medicine*, khususnya di kawasan ASEAN. Meskipun demikian, sintesis ini tetap memberikan kerangka konseptual yang sistematis untuk memahami integrasi variasi genetik dan farmakogenomik dalam konteks kedokteran olahraga presisi.

Hasil dan Pembahasan

Dasar Genetik dalam Performa Atletik

Performa atletik merupakan hasil sinergi antara faktor lingkungan, pelatihan, dan predisposisi genetik yang kompleks. Secara biologis, faktor genetik memegang peranan penting dalam menentukan *muscle fiber composition*, kapasitas aerobik, efisiensi metabolik, dan kemampuan pemulihan jaringan otot. Studi heritabilitas menunjukkan bahwa kontribusi genetik terhadap performa fisik dapat mencapai 30–80%, bergantung pada komponen yang diukur [11].

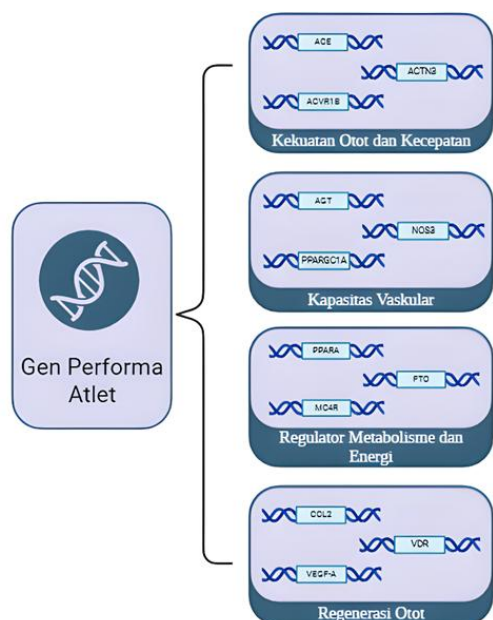
Secara lebih spesifik pada dimensi kekuatan otot, penelitian menunjukkan bahwa *muscle strength* dan *power* phenotypes bersifat poligenik, di mana banyak faktor genetik berkontribusi terhadap variasi performa yang diamati. Atlet kekuatan menampilkan perbedaan transkriptomik, biokimia, dan fisiologis yang signifikan dibandingkan atlet daya tahan maupun populasi *non-atlet*, meskipun mekanisme molekuler di balik perbedaan tersebut belum sepenuhnya dipahami. Heritabilitas kekuatan otot diperkirakan berkisar antara 30–85%, sedangkan massa otot antara 50–95%, yang menegaskan bahwa karakteristik kekuatan otot memiliki dasar genetik yang kuat [12].

Penelitian genomik olahraga telah menunjukkan bahwa performa atletik dipengaruhi oleh berbagai gen spesifik yang mengatur fungsi otot, metabolisme energi, dan adaptasi fisiologis terhadap latihan. Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh Ferreira, teridentifikasi sekitar 50 gen dan 94 polimorfisme yang berkontribusi terhadap kekuatan, kecepatan, dan daya tahan [13]. Temuan ini membuktikan bahwa faktor genetik berperan dalam mengatur berbagai jalur biologis, termasuk kontraksi otot, biogenesis mitokondria, pengiriman oksigen, serta respons terhadap stres oksidatif dan inflamasi. Namun demikian, karakteristik performa atletik bersifat poligenik, ditentukan oleh interaksi berbagai gen dengan efek kecil, sehingga tidak ada satu gen tunggal yang dapat secara akurat memprediksi kemampuan atletik seseorang [14].

Polimorfisme ACTN3 R577X memengaruhi produksi protein α -actinin-3 yang berperan dalam fungsi serabut otot tipe II (*fast-twitch*). Alel R dikaitkan dengan kapasitas kekuatan dan kecepatan yang lebih tinggi (gambar 1), sedangkan alel X menyebabkan hilangnya protein fungsional dan mendorong pergeseran ke profil metabolisme oksidatif yang lebih sesuai untuk olahraga ketahanan [15,16]. Pada tingkat mekanistik, defisiensi ACTN3 pada genotipe XX mengubah komposisi *Z-disk* dan sifat mekanik serabut cepat, sehingga otot lebih rentan terhadap kerusakan akibat latihan berintensitas tinggi tetapi cenderung lebih efisien secara metabolik. Sebaliknya, keberadaan alel R dikaitkan dengan aktivasi jalur hipertrofi dan adaptasi *neuromuskular* yang lebih menguntungkan bagi pengembangan kekuatan dan power pada atlet [17].

Gen ACVR1B (gambar 1) mengkode reseptor activin tipe I (ALK4) yang menjadi bagian dari kompleks sinyal myostatin/activin di otot rangka; aktivasi reseptor ini memicu fosforilasi SMAD2/3 dan bertindak sebagai regulator negatif pertumbuhan otot dengan menekan hipertrofi dan sintesis protein [18,19]. Studi

eksperimental pada hewan menunjukkan bahwa penghilangan sinyal ACVR1B, terutama bila dikombinasikan dengan hilangnya reseptor TGF- β tipe I lain, menggeser keseimbangan ke arah jalur anabolik seperti Akt/p70S6K, meningkatkan ukuran serat terutama serabut cepat serta mempercepat regenerasi otot setelah cedera [20]. Konsisten dengan temuan tersebut, polimorfisme ACVR1B seperti rs2854464 telah dikaitkan dengan fenotip massa otot dan kekuatan yang lebih besar, serta status atlet *sprint/power*, sehingga gen ini dipandang lebih relevan untuk performa berbasis kekuatan daripada murni ketahanan [18,21].



Gambar 1. Kelompok gen performa atlet berdasarkan fungsi utama

Sementara itu, polimorfisme gen ACE I/D (gambar 1) berperan dalam regulasi tekanan darah dan oksigenasi jaringan melalui pengaruhnya terhadap aktivitas *angiotensin-converting enzyme*, yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dan mengatur tonus vaskular. Alel I umumnya terkait dengan aktivitas ACE yang lebih rendah, perfusi dan kapilarisasi otot yang lebih baik, serta kapasitas ketahanan yang lebih tinggi, sedangkan alel D dikaitkan dengan aktivitas ACE dan kadar angiotensin II yang lebih tinggi, hipertrofi jantung dan otot rangka, serta kekuatan otot yang lebih besar (gambar 1) ([13,22,23]. Pada populasi atlet, genotipe ACE II lebih sering diasosiasikan dengan cabang olahraga ketahanan, sedangkan genotipe DD atau ID lebih banyak ditemukan pada atlet yang mengandalkan kekuatan/*power*, mencerminkan perbedaan profil hemodinamik dan adaptasi otot yang dimediasi oleh sistem renin-angiotensin.

Gen AGT (gambar 1) mengkode angiotensinogen, satu-satunya prekursor semua peptida angiotensin dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang setelah diproses oleh renin dan ACE akan menghasilkan angiotensin II untuk mengatur tekanan darah, tonus vaskular, dan keseimbangan natrium dan air [24,25]. Polimorfisme Met235Thr (rs699) pada AGT diketahui memengaruhi kadar angiotensinogen dan aktivitas RAAS, di mana alel tertentu dikaitkan dengan tekanan darah yang lebih tinggi dan hipertrofi ventrikel kiri, serta dilaporkan berkontribusi terhadap variasi efisiensi kardiovaskular dan pola *cardiac remodeling* pada atlet, sehingga AGT diposisikan sebagai salah satu penanda poligenik yang relevan dalam konteks performa dan risiko kardiometabolik jangka panjang [26].

Gen NOS3 (gambar 1) mengkode enzim *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang bertanggung jawab menghasilkan nitrogen monoksida (NO) di endotel pembuluh darah. NO berperan penting dalam vasodilatasi, pengaturan tonus vaskular, serta pemeliharaan aliran darah dan pengiriman oksigen ke jaringan kerja, sehingga berkontribusi langsung terhadap fungsi kardiovaskular dan kapasitas ketahanan [27]. Dalam beberapa studi, variasi genetik tertentu pada NOS3 dilaporkan berhubungan dengan performa ketahanan. Polimorfisme c.-786T>C lebih sering ditemukan pada atlet ketahanan dibandingkan pemain sepak bola profesional dan *non-atlet*, diduga karena varian ini meningkatkan efisiensi penggunaan oksigen serta membantu pemulihan otot [28]. Selain itu, alel T pada polimorfisme G894T dan -786T/C berhubungan dengan peningkatan produksi NO, yang berperan dalam memperlancar pengiriman oksigen dan nutrisi ke otot yang bekerja. Penelitian Zmijewski yang dilakukan pada perenang jarak jauh menegaskan bahwa varian tersebut

memberikan keuntungan fisiologis berupa peningkatan toleransi terhadap latihan intensif dan pemulihan yang lebih cepat [29]

Gen PPARGC1A (gambar 1) mengkode koaktivator transkripsi PGC-1 α yang bertindak sebagai *master regulator* biogenesis dan fungsi mitokondria pada otot rangka [30] PGC-1 α mengatur adaptasi terhadap latihan daya tahan dengan meningkatkan biogenesis mitokondria, oksidasi asam lemak, serta menggeser serabut otot ke fenotipe yang lebih oksidatif dan tahan lelah, sehingga mendukung kapasitas aerobik dan efisiensi kerja otot selama latihan berkepanjangan. Pada populasi atlet, polimorfisme Gly482Ser pada PPARGC1A telah dikaitkan dengan perbedaan fenotipe performa, di mana alel Gly lebih sering dijumpai pada atlet olahraga ketahanan dan berkaitan dengan VO_{2maks} yang lebih tinggi, respon latihan aerobik yang lebih baik, serta penurunan lemak tubuh yang lebih besar setelah program latihan terstruktur, sedangkan alel Ser cenderung kurang menguntungkan untuk karakteristik tersebut [31].

Gen PPARA (gambar 1) mengkode PPAR- α , sebuah reseptor nuklir yang berperan sebagai regulator transkripsi utama metabolisme lipid dan homeostasis energi, terutama pada jaringan berenergi tinggi seperti hati, jantung, dan otot rangka. Aktivasi PPAR- α meningkatkan pengambilan dan oksidasi asam lemak serta mendukung efisiensi penggunaan substrat energi selama kondisi deprivasi energi dan aktivitas fisik berkepanjangan, sehingga secara fisiologis relevan untuk karakter daya tahan [32]. Pada level serabut otot, ekspresi PPAR- α dilaporkan lebih tinggi pada serabut tipe I (*slow-twitch*) dibanding tipe II, dan berkontribusi pada adaptasi kapasitas aerobik melalui penguatan jalur oksidasi lemak [33] Konsisten dengan kerangka tersebut, polimorfisme PPARA intron 7 rs4253778 (G/C) merupakan varian yang paling sering dievaluasi; meta-analisis menunjukkan alel G dan genotipe GG lebih sering ditemukan pada atlet *endurance* dibanding kontrol, mendukung posisi PPARA sebagai kandidat gen metabolik untuk performa ketahanan [32]. Dalam konteks performa olahraga tim, rs4253778 juga dilaporkan berasosiasi dengan perubahan komponen ketahanan intermiten dan kekuatan maksimal pada pemain sepak bola profesional setelah periode latihan, mengindikasikan bahwa kontribusi PPARA dapat muncul pada spektrum *endurance-power* tergantung karakter beban latihan dan cabang olahraga [33].

Gen FTO (gambar 1) mengkode enzim demetilase mRNA (m⁶A/m⁶Am) yang mengatur *splicing*, stabilitas, dan translasi banyak gen metabolik, sehingga ikut mengontrol nafsu makan, adipogenesis, dan homeostasis energi. FTO diekspresikan tinggi di hipotalamus (nukleus arkuata); perubahan ekspresi FTO di area ini mengubah sinyal leptin dan ghrelin, menurunkan rasa kenyang, meningkatkan asupan makanan, dan memfasilitasi leptin *resistance* yang diinduksi diet tinggi lemak [34]. Di jaringan lemak dan hati, overekspresi FTO melalui demetilasi m⁶A mRNA mendorong diferensiasi preadiposit, mengaktifkan jalur C/EBP β -RUNX1T1 dan SREBP1c, meningkatkan ekspresi gen lipogenesis (FAS, SCD, ACC1, DGAT), memperbesar lipid droplet, serta menggeser adiposit ke fenotipe putih penyimpan lemak dan menekan *browning/termogenesis*. Di otot rangka, regulasi AMPK-FTO memengaruhi akumulasi lipid intramuskular melalui perubahan m⁶A pada transkrip gen sintesis dan oksidasi lemak [35]. Secara sistemik, varian risiko FTO (mis. rs9939609 A) berasosiasi dengan peningkatan BMI dan *fat mass* [34,36]. Namun, meta-analisis intervensi menunjukkan bahwa pembawa alel risiko tetap mengalami, bahkan cenderung memperoleh, penurunan berat badan yang signifikan setelah program diet dan latihan terstruktur, sehingga efek genetik FTO terhadap berat badan dapat dimodifikasi oleh intervensi gaya hidup [37].

Gen MC4R (gambar 1) mengkode melanocortin-4 receptor, suatu reseptor yang termasuk keluarga reseptor berprotein G (G-protein-coupled receptor/GPCR) dan diekspresikan dominan di hipotalamus, berperan sentral dalam jalur leptin-melanokortin yang mengatur nafsu makan, pengeluaran energi, dan berat badan [38,39]. Aktivasi MC4R oleh agonis endogen seperti α -MSH dari neuron POMC menstimulasi jalur Gs-cAMP-PKA sehingga mempromosikan rasa kenyang, meningkatkan termogenesis, dan menurunkan berat badan, sedangkan gangguan fungsi atau mutasi *loss-of-function* pada MC4R menyebabkan hiperfagia, penurunan pengeluaran energi, obesitas onset dini, serta gangguan homeostasis glukosa [38,39]. Pada populasi umum, polimorfisme di sekitar MC4R seperti rs12970134 dan rs17782313 konsisten dikaitkan dengan peningkatan *Body Mass Index*, lingkar pinggang, dan risiko *overweight/obesitas*, dengan efek yang dapat dimodifikasi oleh aktivitas fisik dan perilaku sedenter, sehingga menempatkan MC4R sebagai salah satu penanda genetik utama untuk komposisi tubuh dan status metabolik [40,41].

CCL2 (MCP-1) pada gambar 1 merupakan kemokin yang berikatan dengan reseptor CCR2 dan berperan dalam pemulihan otot melalui dua jalur utama. Pertama, sinyal CCL2-CCR2 dapat mendukung proses miogenesis melalui aktivasi jalur AKT-mTOR, sehingga meningkatkan viabilitas, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi myoblast menjadi myotube. Kedua, sumbu CCL2-CCR2 mengatur rekrutmen monosit/makrofag ke otot yang cedera untuk mendukung resolusi inflamasi dan regenerasi; defisiensi CCL2

atau CCR2 dilaporkan mengganggu angiogenesis dan proses regeneratif otot serta memengaruhi arah diferensiasi prekursor miogenik [42,43]. Sejalan dengan mekanisme tersebut, variasi genetik pada CCL2 dan CCR2 juga dikaitkan dengan perbedaan respons pemulihan pascalatihan. Alel T dari CCL2 rs3917878 (C>T) berhubungan dengan pemulihan kekuatan maksimum yang lebih lambat pada pria serta peningkatan kadar kreatin kinase (CK) pada wanita. Sementara itu, alel C dari CCR2 rs3918358 dikaitkan dengan pemulihan kekuatan yang lebih lambat pada wanita, dan alel C dari CCR2 rs1799865 berasosiasi dengan peningkatan nyeri otot pada kedua jenis kelamin [44].

Selain jalur kemokin yang mengarahkan rekrutmen sel imun dan sinyal *pro-regeneration* (seperti CCL2–CCR2), pemulihan jaringan otot juga dipengaruhi oleh jalur endokrin–transkripsi yang mengatur homeostasis dan program miogenik, salah satunya sistem vitamin D–VDR. Gen VDR (gambar 1) mengkode vitamin D reseptor (reseptor nuklir) yang setelah berikatan dengan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ akan bertranslokasi ke nukleus, membentuk heterodimer dengan RXR α , lalu mengatur ekspresi gen melalui VDREs, termasuk gen yang terlibat dalam proses miogenik dan homeostasis protein otot [45,46]. Dalam konteks pemulihan cedera, regenerasi otot memerlukan aktivasi *satellite cells* dan pemulihan fungsi seluler, sehingga jalur vitamin D–VDR relevan sebagai regulator transkripsi pada fase repair [47]. Hal ini didukung oleh laporan bahwa ekspresi VDR meningkat pada hari ke-7 fase regenerasi otot *pasca-cedera* [48]. Selaras dengan itu, VDR yang relatif rendah pada otot normal dilaporkan meningkat setelah cedera dan terlokalisasi pada serabut otot yang sedang beregenerasi, termasuk *central myonuclei* serta *satellite cells* (Pax7⁺), dan setelah *damaging exercise* juga terlihat peningkatan cepat Pax7 dan VDR yang menunjukkan inisiasi paralel sistem miogenik dan vitamin D selama pemulihan [47].

Gen VEGF-A (gambar 1) mengkode *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A), mediator kunci angiogenesis dan tissue repair pada otot rangka melalui aktivasi sinyal VEGF pada kompartemen vaskular dan sel-sel regeneratif. Pada tingkat *stem cell niche*, *muscle stem cells* (MuSC) mengekspresikan VEGF-A yang menstimulasi migrasi serta aktivasi sel endotel, membentuk lingkungan juxtavaskular yang mendukung pemeliharaan MuSC (*quiescence/self-renewal*) selama regenerasi [49]. Selain itu, sumbu VEGF-A–FLT1–AKT1 diidentifikasi berperan mendukung survival sel turunan MuSC selama proses regenerasi otot [50]. Sejalan dengan itu, Vegf-A meningkat pada jaringan otot setelah cedera/repair dan *knockout* Vegf-A spesifik pada makrofag berasosiasi dengan pemulihan fungsi otot yang lebih buruk, menegaskan kontribusi VEGF-A pada pemulihan fungsional pascacedera [51]. Relevansinya pada atlet ditunjukkan pada *female rowers*, di mana latihan *endurance* 1 jam meningkatkan VEGF sirkulasi dan perubahan VEGF berkorelasi dengan indikator beban metabolik, serta didiskusikan mendukung densitas kapiler dan pengantaran oksigen yang berkontribusi pada performa [52].

Tabel 1. Gen dan alel yang berhubungan dengan performa atletik

Gen	Full Name	Tempat Penelitian	Jumlah sampel	Impact untuk atlet	Reference
ACTN3	<i>Alpha- Actinin-3</i>	Brazil, Afrika Selatan, Italia, Amerika Serikat	3.253 sampel beserta kontrol	Kekuatan dan kecepatan	[17]
		China	215 laki-laki dan 189 perempuan	Kekuatan otot dan kecepatan	[15]
ACVR1B	<i>Activin A receptor 1B</i>	Brazil, Polandia, dan Rusia	1672 atlet dan 1089 non-atlet	Kekuatan otot	[18]
		Inggris	307 perempuan		[19]
		Lithuania	221 atlet dan 218 non- atlet		[21]
ACE	<i>Angiotensin-Convertin-Enzyme</i>	Brazil	123 perenang, dan 718 kontrol	Adaptasi dan kekuatan otot	[53]
		Taiwan	24 pelari ultra maraton		[54]
AGT	<i>Angiotensin</i>	Brazil	125 atlet, 86 kontrol	Efisiensi kardiovaskular	[55]
		Kolombia dan Amerika Latin	225 atlet and 225 kontrol		[56]

NOS3	<i>Nitric Oxide Synthase-3</i>	Polandia	197 Perenang dan 379 kontrol	Kapasitas vaskular	[29]
PPARGC1A	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α)</i>	China	200 Laki-laki dan 150 Perempuan	Kapasitas vaskular	[31]
PPARA	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha</i>	Ukraina, Israel, Polandia, Turki, Rusia	760 atlet ketahanan dan 1792 kontrol	metabolisme asam lemak dan homeostasis energi	[32]
FTO	<i>Fat mass and obesity-associated protein</i>	Eropa	100 Orang eropa sehat	Regulasi energi & efisiensi metabolik	[34]
		Amerika Serikat	17 Orang diet dan 17 kontrol		[57]
MC4R	<i>Melanocortin-4 receptor</i>	China	705 Anak obesitas dan 1325 kontrol	Regulator nafsu makan & pengeluaran energi	[40]
CCL2	<i>C-C motif chemokine ligand 2 (MCP-1)</i>	Australia	46 Atlet sepakbola	pemulihan/regenerasi otot	[58]
		Inggris, Spanyol, Uruguay dan Brazil.	402 Pemain sepak bola profesional 9 - 23 tahun		[59]
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>	Italia	55 pemain sepak bola elit	Pemulihan / rehabilitasi cedera	[45]
VEGF-A	<i>vascular endothelial growth factor</i>	Polandia	107 pasien penderita <i>tennis elbow</i>	memodifikasi respons terapi regeneratif	[60]

Uraian gen-gen kandidat dan ringkasan pada tabel 1 menunjukkan bahwa performa atletik merupakan hasil kontribusi banyak lokus yang saling berjejaring, bukan ditentukan oleh satu varian tunggal. Meskipun beberapa gen tampak lebih menonjol untuk karakteristik *power*, ketahanan, komposisi tubuh, atau pemulihan, efek masing-masing varian umumnya kecil sehingga respons latihan tetap sangat dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik, lingkungan, dan desain program latihan.

Performa dan adaptasi latihan atlet dipengaruhi interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan desain program latihan. Variasi respons latihan antarindividu memang nyata, dan kemampuan meningkatkan kebugaran kardiorespirasi seperti VO_{2max} dipengaruhi oleh faktor genetik sekaligus faktor *non-genetik* serta interaksi gen dengan lingkungan [61]. Tinjauan sistematis VO_{2max} *trainability* melaporkan bahwa dari 35 studi (gen kandidat dan GWAS) telah diidentifikasi 97 gen yang diasosiasikan dengan peningkatan VO_{2max} akibat latihan, serta memperkirakan komponen heritabilitas *trainability* sekitar ~50%, mendukung gagasan bahwa respons latihan bersifat poligenik dengan efek varian yang kecil dan saling berjejaring [62]. Sejalan dengan itu, *review* terbaru menegaskan bahwa kontribusi genetik terhadap variasi VO_{2max} berada pada kisaran 44–68%, namun masih menyisakan peran besar faktor lingkungan seperti intensitas latihan dan status nutrisi [61]. Dalam konteks ini, *assessment* genetik dipandang bukan sebagai penentu tunggal, melainkan lapisan informasi tambahan yang berpotensi membantu personalisasi program latihan atlet, dengan catatan tetap memerlukan integrasi data fisiologis dan pedoman berbasis bukti serta pertimbangan etika [17].

Dengan demikian, informasi genetik tidak hanya membantu menjelaskan variasi bawaan dalam kapasitas performa, tetapi juga berpotensi dimanfaatkan untuk mengoptimalkan desain program latihan dan strategi nutrisi secara lebih terarah. Profil gen yang cenderung mendukung fenotipe *power* misalnya kombinasi variasi menguntungkan pada ACTN3, ACVR1B, serta sistem renin–angiotensin seperti ACE/AGT secara teoritis dapat diarahkan pada periodisasi latihan yang menekankan *explosive strength*, adaptasi neuromuskular, dengan penekanan pada *explosive strength*, pemulihan neuromuskular, dan dukungan asupan protein serta energi yang memadai. Sebaliknya, profil yang lebih mengarah pada efisiensi oksidatif dan kapasitas ketahanan (misalnya varian yang menguntungkan pada PPARGC1A, PPARA, NOS3, serta penanda komposisi tubuh seperti FTO dan MC4R) lebih sesuai untuk program daya tahan ber-volume terukur, pengelolaan asupan energi jangka panjang, dan strategi nutrisi yang mempertahankan status energi serta berat badan optimal. Dalam kerangka ini, variasi genetik berperan sebagai lapisan informasi tambahan untuk

individualisasi latihan dan diet, bukan sebagai faktor penentu tunggal keberhasilan performa. Dalam konteks ini, variasi genetik berfungsi sebagai lapisan informasi tambahan untuk individualisasi latihan dan diet, bukan sebagai faktor deterministik tunggal.

Pendekatan tersebut selaras dengan temuan penelitian genetika olahraga modern, meskipun berbagai polimorfisme gen telah diidentifikasi berasosiasi dengan performa kekuatan, pendekatan genetika olahraga modern menunjukkan bahwa kontribusi masing-masing varian bersifat kecil dan bekerja secara kumulatif. Studi oleh Moreland dalam *Journal of Strength and Conditioning Research* menunjukkan bahwa dari 217 SNP yang dianalisis, hanya 28 yang memiliki asosiasi nominal dengan status atlet *strength* elit, dan keunggulan performa lebih jelas terlihat pada atlet yang membawa jumlah alel "*strength*" tinggi (≥ 22 alel), menegaskan pentingnya akumulasi banyak varian genetik dibanding efek satu gen tunggal [63]. Temuan ini sejalan dengan laporan dalam jurnal *Biomedicines* yang menekankan bahwa performa atletik merupakan fenotipe kompleks yang dipengaruhi interaksi gen dengan lingkungan serta melibatkan jalur molekuler seperti metabolisme energi, struktur serat otot, dan regulasi inflamasi, sehingga sebagian besar sifat terkait olahraga bersifat poligenik dan tidak *deterministic* [64]. Selain itu, bukti eksperimental dari Jones dalam jurnal *Biology of Sport* menunjukkan bahwa pencocokan program latihan dengan profil genetik menghasilkan peningkatan performa yang lebih signifikan dibanding kelompok yang tidak sesuai, dengan proporsi *low-responder* lebih tinggi pada kelompok *mismatch*, mengindikasikan bahwa efek genetik baru tampak optimal ketika berinteraksi dengan stimulus latihan yang tepat [65]. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini mendukung penggunaan pendekatan *polygenic profile* atau total *genotype score* sebagai strategi yang lebih rasional dibanding pendekatan *single gene*, meskipun ukuran efek tetap moderat dan validitas lintas populasi masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut.

Namun demikian, personalisasi berbasis genetik dalam konteks atletik tidak hanya terbatas pada penyesuaian program latihan dan nutrisi. Variasi genetik juga memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat maupun suplemen yang umum digunakan dalam kedokteran olahraga, seperti analgesik, antiinflamasi nonsteroid (AINS), antikoagulan, bronkodilator, atau agen ergogenik tertentu [66]. Polimorfisme pada gen yang mengkode enzim metabolisme obat, transporter, dan reseptor dapat mengubah profil efektivitas, risiko efek samping, maupun potensi interaksi obat dengan latihan, sehingga pendekatan farmakogenomik menjadi relevan untuk memastikan terapi yang aman dan efektif pada atlet. Aspek ini menjadi landasan untuk pembahasan selanjutnya mengenai farmakogenomik dalam kedokteran olahraga.

Farmakogenomik pada Kedokteran Olahraga

Penerapan farmakogenomik dalam konteks kedokteran olahraga melibatkan pemanfaatan informasi genetik individu untuk menyesuaikan pemilihan obat dan dosisnya, sehingga regimen pengobatan dapat dipersonalisasi guna mengoptimalkan efikasi terapi, menurunkan risiko efek samping, serta mendukung performa dan pemulihan atlet secara lebih terarah. Dalam kerangka *precision medicine*, variasi genetik dipahami sebagai salah satu determinan penting respons obat yang memengaruhi efektivitas klinis, kebutuhan dosis, dan risiko toksisitas. Dengan demikian, keputusan terapi tidak hanya bertumpu pada diagnosis dan jenis cedera, tetapi juga pada profil molekuler dan karakteristik biologis tiap atlet [67,68].

Secara praktis, berdasarkan literatur kedokteran olahraga dan penggunaan obat pada atlet, pola pemakaian obat dapat dipahami terjadi setidaknya dalam empat konteks klinis utama. Pertama, pada fase akut cedera muskuloskeletal (misalnya *sprain*, *strain*, atau trauma kontak), obat analgesik dan antiinflamasi non-steroid (NSAID) banyak digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengurangi nyeri dan inflamasi sehingga atlet dapat mempertahankan fungsi gerak dasar dan, dalam kondisi tertentu, tetap mengikuti jadwal latihan atau kompetisi serta memulai rehabilitasi lebih awal [69,70].

Kedua, pada fase sub-akut dan pemulihan setelah cedera atau setelah periode latihan/kompetisi berintensitas tinggi, NSAID kadang masih digunakan dalam durasi terbatas untuk mengontrol nyeri residual dan memungkinkan progresi latihan rehabilitatif; namun, bukti eksperimental menunjukkan bahwa penggunaan NSAID dapat memodulasi proses pemulihan jaringan (misalnya respons kolagen dan sel satelit), sehingga pemakaiannya perlu dipertimbangkan secara hati-hati dan tidak dijadikan strategi jangka panjang untuk meningkatkan adaptasi latihan [69,70].

Ketiga, pada fase peri-kompetisi dan sesi latihan berat, atlet kerap menggunakan suplemen atau agen ergogenik legal terutama kafein dan, dalam konteks pemulihan dan performa, kreatin yang dikonsumsi sebelum atau sekitar waktu latihan/pertandingan untuk menunda kelelahan, mempertahankan performa, serta menunjang pemulihan, misalnya melalui peningkatan kapasitas kerja otot atau dukungan terhadap pemulihan dari kerusakan otot akibat latihan [70,71].

Keempat, pada manajemen kondisi medis penyerta yang dapat memengaruhi performa, seperti *exercise-induced bronchoconstriction* (EIB) dengan atau tanpa asma, atlet mungkin memerlukan terapi farmakologis inhalasi jangka panjang (misalnya kortikosteroid inhalasi dan agonis β_2 kerja pendek) yang penggunaannya harus disesuaikan dengan rekomendasi klinis sekaligus mematuhi regulasi *anti-doping* dan prosedur *therapeutic use exemption* [72].

Dalam praktik kedokteran olahraga, penerapan farmakogenomik perlu diarahkan pada golongan obat yang paling sering digunakan atlet. Studi observasional pada pemain futsal Piala Dunia menunjukkan bahwa sebagian besar atlet menerima sedikitnya satu obat selama turnamen, dengan dominasi NSAID dan analgesik *non*-NSAID untuk menangani nyeri dan inflamasi, disertai penggunaan agen saluran napas (bronkodilator dan kortikosteroid inhalasi), antimikroba, serta berbagai suplemen nutrisi seperti vitamin, mineral, asam amino, kafein, dan kreatin [73]. Sejalan dengan itu, Ferry dan rekannya pada tahun 2020 melaporkan bahwa pada populasi atlet, obat resep yang paling umum meliputi NSAID dan parasetamol untuk nyeri muskuloskeletal jangka pendek, inhaler untuk asma dan *exercise-induced bronchoconstriction*, antibiotik, insulin pada atlet dengan diabetes, serta antihipertensi pada atlet dengan komorbid kardiometabolik. Gambaran ini menegaskan bahwa lanskap farmakoterapi atlet didominasi oleh beberapa kelas utama analgesik/antiinflamasi, obat saluran napas, antibiotik, dan obat penyakit kronis dengan lapisan tambahan berupa suplemen ergogenik yang luas digunakan, sehingga kelompok-kelompok ini menjadi kandidat prioritas ketika konsep farmakogenomik diterapkan untuk mempersonalisasi terapi pada populasi atlet [74].

Pada kelompok obat yang paling banyak digunakan atlet, NSAID menjadi contoh utama bagaimana variasi genetik dapat memodulasi respons dan keamanan terapi. Panduan CPIC untuk hubungan CYP2C9 NSAID menunjukkan bahwa pembawa alel penurunan fungsi (*intermediate* dan *poor metabolizer*) memiliki klirens NSAID lebih rendah dan paparan sistemik lebih tinggi dibandingkan *normal metabolizer*, sehingga direkomendasikan penurunan dosis awal, pembatasan durasi, atau pemilihan NSAID alternatif yang ketergantungannya minimal pada metabolisme CYP2C9, terutama untuk obat berwaktu paruh panjang seperti piroksikam dan tenoksikam [75]. Editorial Agúndez merangkum bukti bahwa variasi pada CYP2C, enzim non-CYP, serta gen target (misalnya COX-1/COX-2 dan PLA2G4A) berkontribusi terhadap heterogenitas keberhasilan analgesia dan peningkatan risiko efek samping, terutama toksisitas gastrointestinal dan reaksi hipersensitivitas terhadap NSAID [76]. Dalam kerangka kedokteran olahraga, temuan-temuan ini mengisyaratkan bahwa atlet dengan genotipe metabolisme lambat berpotensi mengalami paparan NSAID yang lebih tinggi dan risiko efek samping yang lebih besar meskipun menggunakan dosis “standar” yang sama dengan rekan satu tim, sehingga menjadi kandidat utama untuk pendekatan penyesuaian dosis dan pemilihan jenis NSAID berbasis profil genetik.

Selain faktor genetik, kondisi fisiologis selama dan setelah latihan intens juga dapat memodulasi farmakokinetik dan farmakodinamik NSAID. Aktivitas fisik dan latihan intens diketahui dapat memodulasi efek obat melalui perubahan farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, yang diakibatkan oleh perubahan perfusi organ, aliran darah, pH plasma, dan aktivitas enzim metabolik selama dan setelah olahraga. Perubahan fisiologis ini tidak hanya berdampak pada parameter farmakokinetik seperti C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, dan bioavailabilitas obat, tetapi juga berpotensi memodifikasi efektivitas dan toksisitas obat yang umum digunakan, termasuk NSAID meskipun bukti klinis langsung pada atlet masih terbatas [77].

Studi pada atlet sendiri menunjukkan bahwa NSAID memang sangat sering digunakan, tetapi manfaatnya terhadap performa tidak selalu sebanding dengan risikonya. Tinjauan sistematis pada tujuh uji klinis NSAID di populasi atlet menunjukkan bahwa obat ini efektif menurunkan nyeri akut dan membantu pemeliharaan fungsi jangka pendek, namun tidak konsisten meningkatkan performa dan pada beberapa studi tidak memperbaiki indikator adaptasi latihan (misalnya kolagen dan sel satelit) [69]. Penggunaan NSAID berulang atau jangka panjang dikaitkan dengan penurunan kemampuan penyembuhan jaringan serta peningkatan risiko gangguan ginjal dan komplikasi lain, sehingga disarankan penggunaan yang hati-hati dan terbatas pada jangka pendek [70]. Temuan ini sejalan dengan rekomendasi Ferry dan panduan CPIC yang merekomendasikan penggunaan NSAID pada atlet dengan dosis serendah mungkin dan durasi sesingkat mungkin (*lowest effective dose for the shortest possible duration*) [74].

Dosis terapeutik ibuprofen yang dianggap aman pada dewasa adalah sekitar 1.200–2.400 mg/hari untuk penggunaan OTC dan maksimum 3.200 mg/hari di bawah pengawasan medis, dengan peningkatan risiko reaksi merugikan berat pada dosis yang lebih tinggi. Dalam konteks atlet, hal ini menguatkan perlunya penggunaan ibuprofen secara hati-hati, dalam kisaran dosis tersebut dan untuk durasi sesingkat mungkin [78]. Sebagai ilustrasi, uji terkontrol acak oleh de Souza pada pelari *trail* 42 km menggunakan rejimen ibuprofen 400 mg sebelum start dengan satu dosis ulangan 400 mg setelah 5 jam, yang hanya memberikan

penurunan nyeri lokal dan sedikit mempertahankan fungsi neuromuskular tanpa perbaikan bermakna pada biomarker kerusakan otot dan ginjal. Jika hasil ini dibaca bersama rekomendasi CPIC bahwa pembawa fenotipe CYP2C9 intermediate atau *poor metabolizer* memerlukan penurunan dosis atau pemilihan NSAID alternatif, maka rejimen “standar” seperti itu secara teoritis dapat menimbulkan beban risiko lebih besar pada sebagian atlet dan mendukung perlunya skrining genetik serta individualisasi terapi dalam kedokteran olahraga [79].

Short-acting β_2 -agonists (SABA) merupakan contoh utama obat inhalasi yang dirancang untuk memberikan bronkodilatasi cepat guna mencegah *exercise-induced bronchoconstriction* (EIB) pada pasien asma maupun atlet. Ulasan besar tentang EIB menunjukkan bahwa SABA inhalasi bekerja dengan mengaktivasi reseptor β_2 pada otot polos bronkus sehingga menyebabkan relaksasi otot dan bronkodilatasi, serta kemungkinan menghambat degranulasi sel mast; pemberian sekitar 15 menit sebelum olahraga efektif mencegah penurunan FEV₁ dan menjadi terapi farmakologis tunggal paling efektif untuk pencegahan akut EIB [80]. Sejalan dengan itu, *review* khusus pada atlet menegaskan bahwa SABA adalah pilihan lini pertama untuk pencegahan EIB pada atlet, sementara kortikosteroid inhalasi berperan sebagai terapi dasar pada kasus dengan asma yang menyertai [81]. Ulasan terbaru tentang tata laksana EIB pada atlet menekankan bahwa ICS tetap menjadi *cornerstone* terapi jangka panjang, sedangkan SABA sebaiknya hanya digunakan sebagai pereda gejala cepat dan tidak dianjurkan sebagai monoterapi berulang karena risiko tachyphylaxis dan luaran asma yang lebih buruk, dengan GINA kini lebih memprioritaskan rejimen berbasis ICS/formoterol ketimbang SABA tunggal [82]. Di sisi lain, kajian epidemiologis pada atlet elit menunjukkan bahwa penggunaan SABA justru jauh lebih tinggi dibanding populasi umum misalnya sekitar 10–20% atlet cabang ketahanan di Olimpiade menggunakan agonis β_2 inhalasi dan sering kali tidak diimbangi pemakaian ICS, mencerminkan pola *overuse* SABA pada olahraga prestasi yang menimbulkan kekhawatiran terkait kontrol asma jangka panjang dan kepatuhan terhadap rekomendasi terapi berbasis *guideline* [83].

Dalam konteks kedokteran olahraga, penggunaan SABA pada atlet tidak hanya mengikuti prinsip farmakologi klinis biasa, tetapi juga dibatasi oleh regulasi *anti-doping* sehingga memunculkan penyesuaian dosis dan pemilihan jenis obat. Studi Pillard pada tahun 2015 menunjukkan bahwa batas urin salbutamol yang digunakan WADA awalnya diturunkan dari percobaan pada individu sehat dengan dosis inhalasi 1600 $\mu\text{g}/\text{hari}$, sementara pada pesepeda terlatih dengan asma mereka justru menggunakan dosis yang lebih mencerminkan praktik klinis, yaitu $3 \times 200 \mu\text{g}/\text{hari}$, untuk mengevaluasi konsentrasi urin dan implikasi kebijakan *anti-doping* [84]. Sejalan dengan itu, Merlini pada tahun 2019 menegaskan bahwa dosis terapeutik salbutamol inhalasi umumnya berada pada kisaran 200–400 μg , namun pemain sepak bola diizinkan mengonsumsi hingga 800 μg dalam 12 jam dan 1600 μg dalam 24 jam sesuai batas WADA, dan mereka menguji dampak dosis maksimum ini terhadap performa *sprint* dan *time trial* pada atlet terlatih [85]. Selanjutnya Ulasan Marques pada tahun 2022 merangkum bahwa hanya salbutamol inhalasi dalam dosis hingga 1600 $\mu\text{g}/\text{hari}$ yang diperbolehkan karena pada kisaran ini pajanan sistemik tetap rendah dan tidak konsisten memberikan keuntungan ergogenik, sementara bentuk sistemik dan dosis lebih tinggi dikaitkan dengan risiko peningkatan performa dan karenanya dilarang [86].

Antibiotik tetap menjadi pilar utama tata laksana infeksi bakteri pada populasi umum maupun atlet, dengan mekanisme kerja yang berbeda antar kelas misalnya β -laktam yang menghambat sintesis dinding sel, aminoglikosida dan tetrasiklin yang mengganggu sintesis protein, serta fluorokuinolon yang menargetkan DNA gyrase dan topoisomerase bakteri [87]. Tinjauan terbaru tentang antibiotik pada atlet menunjukkan bahwa kelompok ini tidak jarang menerima terapi antimikroba untuk infeksi saluran napas atas, saluran kemih, maupun infeksi kulit, dan bahwa pola penggunaan antibiotik di lingkungan olahraga berkontribusi pada kekhawatiran resistensi antimikroba [88]. Pada cabang olahraga kontak, laporan posisi dan ulasan mutakhir menegaskan bahwa infeksi kulit dan jaringan lunak termasuk impetigo dan infeksi *Staphylococcus aureus*/MRSA merupakan salah satu penyebab utama hilangnya waktu latihan dan kompetisi, dan umumnya memerlukan terapi antibiotik sistemik maupun topikal yang terarah [89]. Di sisi lain, Puccini pada tahun 2022 menyoroti bahwa beberapa kelas antibiotik dikaitkan dengan efek samping yang sangat relevan bagi atlet, seperti tendinopati, kelemahan otot, dan disfungsi mitokondria yang dapat mengurangi kapasitas kerja, sehingga pemilihan jenis antibiotik dan perencanaan durasi terapi perlu ditailor secara khusus agar infeksi terkontrol tanpa mengorbankan kesehatan otot-tendon dan performa atlet [87].

Dalam praktik klinis, atlet umumnya menerima regimen dosis antibiotik yang sama dengan populasi dewasa lain, misalnya kombinasi amoksisilin/klavulanat 500/125 mg tiga kali sehari atau 875/125 mg dua kali sehari yang direkomendasikan berbagai pedoman untuk infeksi saluran napas dan pneumonia dewasa, dengan opsi peningkatan dosis pada kasus sinusitis bakterial tertentu [90]. Namun, literatur mutakhir di

bidang kedokteran olahraga menekankan bahwa pada atlet fokus penyesuaian terapi antibiotik lebih banyak bertumpu pada pemilihan kelas obat dan kehati-hatian terhadap efek samping yang memengaruhi sistem otot-tendon dan kardiovaskular, ketimbang perubahan dosis absolut. Ulasan Puccini dan beberapa *review* farmakologi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan fluoroquinolon berhubungan dengan risiko tendinopati dan ruptur tendon serta disfungsi mitokondria, dan bahwa individu yang aktif secara fisik termasuk atlet merupakan kelompok yang perlu dihindarkan dari kelas obat ini bila tersedia alternatif yang setara, atau setidaknya memerlukan pemantauan ketat dan edukasi mengenai gejala awal cedera tendon [89,91]. Dengan demikian, dalam konteks kedokteran olahraga, “penyesuaian dosis” antibiotik lebih realistis dipahami sebagai penyesuaian pilihan golongan, durasi, dan timing terapi untuk mengurangi risiko efek samping yang dapat menghambat latihan dan kompetisi, sambil tetap memastikan eradikasi infeksi dan mencegah resistensi antimikroba [89].

Kafein menjadi contoh lain bagaimana variasi genetik dapat memodulasi respons ergogenik dan profil keamanan suatu intervensi pada atlet. Studi klasik oleh Guest pada tahun 2018 menunjukkan bahwa suplementasi kafein 2–4 mg/kg memperbaiki waktu tempuh 10 km hanya pada pembawa genotipe CYP1A2 AA (*fast metabolizer*), tidak berdampak pada AC, dan bahkan menurunkan performa pada CC, sehingga penulis menyarankan genotipe CYP1A2 dipertimbangkan ketika atlet menggunakan kafein untuk meningkatkan daya tahan [92]. Namun, *systematic review* berikutnya dan meta-analisis lebih baru melaporkan bahwa perbedaan respons antar genotipe relatif kecil dan tidak selalu konsisten hanya sebagian kecil uji yang menemukan interaksi signifikan, umumnya dengan pola respon yang lebih menguntungkan pada AA dibanding AC/CC sehingga kafein pada dosis 3–6 mg/kg yang direkomendasikan panduan ISSN tetap bisa memberi manfaat performa pada berbagai genotipe, meski derajat peningkatannya sangat bervariasi antar individu [71,93]. Di sisi lain, polimorfisme ADORA2A tampak lebih kuat dikaitkan dengan efek samping neuropsikiatrik seperti kecemasan dan gangguan tidur dibandingkan perbedaan efek ergogenik; beberapa kajian menyimpulkan bahwa individu dengan alel tertentu lebih rentan gangguan tidur pasca kafein, sementara peningkatan performa fisik secara umum serupa antar genotipe ADORA2A [94,95]. Dalam kerangka kedokteran olahraga, temuan-temuan ini mengisyaratkan bahwa informasi genetik (terutama CYP1A2 dan ADORA2A) berpotensi digunakan sebagai lapisan tambahan untuk mempersonalisasi dosis dan timing kafein misalnya menghindari dosis tinggi pada metabolisme lambat atau atlet dengan risiko kecemasan/insomnia namun belum cukup kuat untuk menggantikan pendekatan titrasi klinis berbasis respons subjektif dan performa aktual di lapangan.

Kreatin memberikan ilustrasi lain bagaimana faktor genetik berpotensi memodulasi respons ergogenik, meskipun bukti klinisnya saat ini masih lebih bersifat konseptual dibanding kafein. Ulasan terbaru oleh Ostojic memposisikan kreatin sebagai “*mitochondrial theranostic*” dalam kerangka *predictive* dan *personalized medicine*, dan menyoroti bahwa homeostasis kreatin ditentukan oleh jaringan gen yang mengatur biosintesis (misalnya GATM/AGAT, GAMT) dan transport kreatin (terutama SLC6A8), di mana gangguan besar pada gen-gen ini terbukti menyebabkan sindrom defisiensi kreatin dengan kelainan neurologis berat [96]. Studi ekspresi gen terbaru juga menunjukkan bahwa GATM, SLC6A8, dan SLC6A12 bekerja bersama menjaga keseimbangan produksi dan pengambilan kreatin di jaringan, memperkuat dugaan bahwa variasi halus pada gen yang sama dapat berkontribusi terhadap perbedaan individual dalam respons suplementasi [97]. Di ranah olahraga, meta-analisis dan tinjauan praktik penggunaan kreatin pada latihan kekuatan dan daya tahan secara konsisten melaporkan adanya spektrum “*responder*” dan “*non-responder*” terhadap protokol suplementasi yang sama, yang diduga terkait kombinasi faktor biologis termasuk profil serat otot, kadar kreatin basal, dan kemungkinan variasi genetik dalam jalur kreatin sekaligus faktor latihan dan diet [98]. Namun, berbeda dengan pasangan gen dengan obat yang telah memiliki panduan klinis eksplisit, hingga kini belum ada studi besar yang secara langsung menghubungkan polimorfisme spesifik (misalnya pada GATM, GAMT, atau SLC6A8) dengan besarnya peningkatan performa akibat kreatin pada atlet sehat, sehingga informasi genetik kreatin lebih tepat dipandang sebagai landasan biologis bagi penelitian personalisasi di masa depan ketimbang alat pengarah dosis atau kelayakan suplementasi dalam praktik kedokteran olahraga saat ini.

Secara keseluruhan, pembahasan ini menunjukkan bahwa farmakogenomik dalam kedokteran olahraga saat ini masih berada pada tahap transisi dari konsep menuju penerapan klinis. Beberapa kelompok obat yang sering digunakan atlet seperti NSAID, agonis β_2 inhalasi, kafein, serta sebagian antibiotik telah menunjukkan bahwa variasi genetik berpotensi memengaruhi efikasi, risiko efek samping, maupun manfaat ergogenik, meskipun konsistensi buktinya belum merata. Dalam praktik saat ini, informasi genetik lebih realistis diposisikan sebagai lapisan tambahan yang melengkapi penilaian klinis, karakteristik cabang olahraga, dan regulasi *anti-doping*, bukan sebagai satu-satunya dasar penentuan jenis dan dosis obat. Bagian

selanjutnya akan mengulas strategi riset dan implementasi yang diperlukan untuk menjembatani kesenjangan tersebut, termasuk desain uji klinis terstratifikasi genotipe dan pengembangan kerangka *precision sports medicine* yang relevan bagi atlet di kawasan ASEAN.

Strategi Terkini dan Arah Riset

Saat ini, *profiling* genetik semakin dipandang sebagai strategi penting bagi praktisi olahraga untuk memahami kondisi fisiologis, potensi performa, dan kebutuhan individual atlet [99]. Delgado pada tahun 2022 melaporkan bahwa penerapan profil genetik sudah mulai dilakukan pada atlet profesional dan atlet ketahanan elit, terutama untuk memetakan predisposisi performa dan risiko cedera [28]. Namun, berbagai kajian terbaru menekankan bahwa pemanfaatan profil genetik yang benar-benar valid dan dapat diandalkan menuntut tersedianya penelitian berskala besar dan berbasis big data yang mampu memetakan keterkaitan antara variasi genetik, parameter performa, respons latihan, serta luaran klinis secara lebih sistematis [100]. Dalam konteks ini, pengembangan panel skrining genetik terstandarisasi bagi atlet memerlukan integrasi data *multi-marker* dari berbagai kohort dan populasi, alih-alih bertumpu pada hasil studi asosiasi gen tunggal yang masih terfragmentasi.

Secara metodologis, riset genetika olahraga dan farmakogenomik ke depan perlu bergeser dari studi kandidat gen bersampel kecil menuju desain yang lebih kuat: kohort atlet bersampel besar, multi-etnis, dengan karakteristik performa dan cedera yang didefinisikan secara terstandar, serta analisis multigenik/poligenik yang mampu menangkap kompleksitas interaksi gen dengan lingkungan. Tinjauan naratif oleh Juginović pada tahun 2025 menekankan bahwa kerangka *precision sports medicine* idealnya mengintegrasikan genetika, farmakogenomik, dan data *multi-omics* dengan faktor *non-genetik* (misalnya beban latihan, lingkungan, dan biomekanik) untuk menghasilkan asesmen dan intervensi yang benar-benar terpersonalisasi. Di sisi lain, ulasan sistematis terbaru menunjukkan bahwa banyak studi asosiasi gen-kinerja masih memiliki keterbatasan desain misalnya tidak melaporkan justifikasi ukuran sampel, analisis power, atau koreksi multiple testing sehingga peneliti dianjurkan mengikuti pedoman pelaporan seperti PRISMA dan STREGA, serta menggunakan pendekatan multivariat dan *quality appraisal* yang ketat untuk meningkatkan reproduktibilitas [68]. Sejalan dengan itu, Mijaica menggarisbawahi pergeseran dari pendekatan monogenik ke model poligenik dan total *genotype score* pada atlet olahraga tim, dan menekankan bahwa bukti yang ada tetap memerlukan penelitian lanjutan yang robust di bawah kondisi yang terstandar sebelum dapat diimplementasikan secara luas dalam praktik olahraga [101]. Jadi, penguatan aspek desain studi ini menjadi prasyarat sebelum profil genetik dan panel skrining apa pun dapat dianggap cukup matang untuk dipakai di konteks olahraga secara lebih luas. Dengan fondasi metodologis yang lebih kokoh, upaya menyusun panel *profiling* genetik yang menggabungkan marker performa dan *pharmacogene* pada atlet tidak hanya akan bersifat eksploratif, tetapi dapat bergerak menuju standar yang lebih terukur dan dapat direplikasi.

Arah riset yang logis setelah fase eksplorasi awal adalah melakukan pemetaan luas variasi genetik pada kelompok atlet dan non-atlet, lalu mengemasnya dalam *database* terkurasi sebagai dasar penyusunan panel skrining genetik yang lebih terstandarisasi. Ulasan sport genetics terkini menunjukkan bahwa performa tidak ditentukan oleh satu polimorfisme tunggal, tetapi oleh puluhan marker misalnya ACTN3, ACE, PPARGC1A, AGT, NOS3 dan lainnya yang bersama-sama berkontribusi terhadap daya tahan, kekuatan, kecepatan, dan kapasitas pemulihan; beberapa studi bahkan mulai beralih dari pendekatan monogenik ke skor genotipe kumulatif untuk menggambarkan profil atlet yang lebih realistis [13,101]. Dalam kerangka *precision sports medicine*, Juginović pada tahun 2025 menekankan bahwa informasi genetik tersebut idealnya diintegrasikan dengan farmakogenomik, *multi-omics*, dan data digital untuk mengarahkan keputusan klinis dan manajemen atlet secara personal [68]. Di sisi lain, literatur farmakogenomik umum menunjukkan bahwa pengembangan panel biomarker yang dapat diimplementasikan secara klinis membutuhkan kurasi sistematis terhadap *pharmacogene* (misalnya keluarga CYP dan transporter) serta integrasi data berskala besar, serupa dengan pendekatan konsorsium dan panduan klinis yang mengklasifikasikan pasangan gen dengan obat dan memberikan rekomendasi dosis berbasis bukti [102,103]. Dengan belajar dari model ini, riset di bidang kedokteran olahraga dapat diarahkan untuk membangun basis data gen, khusus atlet, yang kemudian menjadi dasar pemilihan marker paling reproduktibel dan relevan secara klinis sebelum diangkat menjadi panel skrining genetik yang direkomendasikan untuk penelitian lanjutan maupun layanan *profiling* genetik atlet [68].

Lanskap ASEAN

Secara populasi, kawasan ASEAN termasuk dalam klaster *South-East and East Asian* (SEEA) yang memiliki keragaman variasi genetik tinggi pada gen farmakogenomik utama. Tinjauan sistematis Dorji pada tahun 2019 menunjukkan bahwa alel penurunan fungsi seperti CYP2C92/3, CYP2C192/3, dan varian tertentu CYP2D6 relatif sering ditemukan di wilayah SEEA, meskipun data Asia Tenggara masih lebih terbatas dibanding Asia Timur [104]. Kesenjangan ini mulai terisi melalui kolaborasi *Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network* (SEAPharm) yang melakukan resequencing 100 gen farmakogenomik pada populasi Indonesia, Laos, Malaysia, Myanmar, Filipina, Thailand, dan Vietnam, dan menemukan kemiripan genetik moderat antarnegara (*pairwise Fst* < 0,05) dengan tetap adanya variasi frekuensi alel bermakna pada gen seperti CYP2D6, CYP2C19, ABCB1, dan SLCO1B1 [105]. Dengan mempertimbangkan bahwa performa atlet bersifat poligenik dan respons terhadap terapi dipengaruhi oleh variasi *pharmacogene*, heterogenitas genetik intra-regional ASEAN menuntut pendekatan riset dan implementasi yang kontekstual, berbasis populasi lokal, serta tidak bergantung pada generalisasi data “pan-Asia” atau Barat. Sejalan dengan itu, studi genetika performa berbasis biomekanik di Asia Tenggara juga menunjukkan variasi individual dalam produksi *torque* dan *power* serta indikasi asosiasi gen ACTN3 dan ACE dengan performa eksplosif [106]. Temuan-temuan ini menegaskan bahwa meskipun ASEAN sering diperlakukan sebagai satu entitas regional, terdapat heterogenitas genetik intra-regional yang signifikan. Mengingat bahwa performa atletik bersifat poligenik dan dipengaruhi oleh akumulasi banyak varian genetik dengan efek kecil, heterogenitas frekuensi alel antarnegara ASEAN berimplikasi langsung terhadap validitas model *polygenic profile* atau total *genotype score* yang dikembangkan berdasarkan populasi non-ASEAN.

Di tingkat implementasi klinis, negara-negara ASEAN menunjukkan spektrum kematangan yang beragam dalam adopsi farmakogenomik, dan Thailand sering diposisikan sebagai model regional karena telah mengembangkan layanan farmakogenomik terintegrasi di rumah sakit tersier seperti Ramathibodi Hospital, yang didukung laboratorium tersertifikasi dan layanan konsultasi klinis, serta kebijakan skrining genetik nasional untuk alel berisiko tinggi seperti HLA-B*15:02 guna mencegah carbamazepine *induced* Stevens Johnson *syndrome*; selain itu, rekomendasi berbasis genetik juga telah diterapkan untuk obat berisiko seperti clopidogrel (CYP2C19) dan agen onkologi seperti irinotecan (UGT1A1) serta 5-fluorouracil (DPYD), sebagaimana dilaporkan dalam Thailand *pharmacogenomic research and implementation* [107]. Perkembangan implementasi ini semakin diperkuat oleh temuan genomik populasi terbaru dalam *Pharmacogenomic Thai* 2024, yang melalui analisis *whole-genome sequencing* pada ratusan individu Thailand mengidentifikasi puluhan ribu varian pada gen farmakogenomik, termasuk ratusan varian dengan implikasi klinis serta frekuensi signifikan diplotipe penting pada gen seperti CYP2C19, CYP3A5, NAT2, SLCO1B1, dan VKORC1, sehingga menyediakan landasan ilmiah yang kuat bagi penguatan dan perluasan penerapan *precision medicine* secara sistemik di Thailand [108].

Singapura menunjukkan pendekatan bertingkat dalam implementasi farmakogenomik. Pada level kebijakan, strategi *National Precision Medicine* menyediakan kerangka nasional terintegrasi yang menekankan harmonisasi regulasi, tata kelola data, serta interoperabilitas sistem kesehatan [109]. Pada level translasi, literatur *clinical pharmacology* menegaskan bahwa integrasi farmakogenomik ke praktik klinis memerlukan dukungan *electronic health record*, *clinical decision support*, dan kapasitas interpretasi klinis [110]. Bukti implementasi nyata ditunjukkan melalui studi IMPT, yang mendemonstrasikan kelayakan pengujian farmakogenomik *pre-emptive* di klinik rawat jalan di Singapura, dengan lebih dari 20% pasien menerima rekomendasi terapi berbasis genetik [111]. Kombinasi ketiga sumber ini menunjukkan bahwa Singapura telah bergerak dari kesiapan sistemik menuju integrasi klinis yang progresif, meskipun belum sepenuhnya terstandardisasi secara nasional.

Studi farmakogenomik pada populasi Kinh Vietnam mengidentifikasi 689 varian dari 100 gen farmakogen, termasuk 28 *very important pharmacogenomic* (VIP) variants yang relevan secara klinis berdasarkan CPIC dan PharmGKB, dengan varian penting pada NAT2, ABCG2, UGT1A1, CYP2C19, dan SLCO1B1 yang berkaitan dengan respons terhadap isoniazid, statin, irinotecan, dan clopidogrel. Analisis genetik menunjukkan kedekatan populasi Vietnam dengan kelompok Asia Timur lainnya, yang mendukung potensi adopsi *guideline* regional [112]. Selain itu, studi klinis pada 54 pasien transplantasi ginjal menunjukkan bahwa genotipe CYP3A5 secara signifikan memengaruhi kadar *trough tacrolimus* dan dapat meningkatkan prediksi dosis obat; namun, praktik saat ini masih mengandalkan penyesuaian berbasis berat badan tanpa sistem pendukung berbasis genetik, sehingga implementasi farmakogenomik rutin di tingkat nasional belum dilaporkan [113].

Di Malaysia, meskipun laporan mengenai implementasi klinis farmakogenomik yang terintegrasi dalam layanan kesehatan masih terbatas, sejumlah studi telah mengevaluasi faktor-faktor yang memengaruhi kesiapan adopsinya. Sebuah penelitian yang melibatkan 421 responden dari kelompok penyedia layanan kesehatan serta pasien dan keluarga menunjukkan bahwa di Malaysia memiliki tingkat niat yang relatif tinggi untuk mengadopsi tes farmakogenomik, dengan persepsi manfaat sebagai prediktor terkuat terhadap niat tersebut, diikuti oleh kepercayaan terhadap aktor kunci dan keterlibatan dalam bidang genetika medis; sebaliknya, persepsi risiko berkontribusi negatif terhadap intensi adopsi [114]. Temuan ini menunjukkan adanya penerimaan sosial dan profesional yang cukup baik terhadap konsep *precision medicine* berbasis genetik. Namun demikian, studi Delphi *multisite* terbaru di 14 lokasi klinis di Malaysia mengidentifikasi bahwa kurangnya pengetahuan dan kepercayaan diri tenaga kesehatan merupakan hambatan utama dalam mengintegrasikan farmakogenomik ke dalam praktik klinis rutin, sehingga panel ahli merekomendasikan pengembangan intervensi edukasi berbasis kompetensi untuk memperkuat kesiapan implementasi di tingkat layanan Kesehatan [115]. Secara keseluruhan, bukti ini menunjukkan bahwa Malaysia memiliki modal niat adopsi yang kuat, namun masih memerlukan penguatan kapasitas dan sistem pendukung sebelum implementasi klinis farmakogenomik dapat berjalan secara luas dan terstandarisasi.

Di Indonesia, publikasi yang tersedia menunjukkan bahwa farmakogenomik masih berada pada tahap penguatan kapasitas dan eksplorasi awal menuju penerapan klinis. Studi yang dipublikasikan di *Frontiers in Pharmacology* melaporkan program pelatihan farmakogenomik yang melibatkan tenaga kesehatan dari Indonesia, di mana peserta menunjukkan peningkatan signifikan dalam kepercayaan diri dan kemampuan untuk menginterpretasikan hasil uji farmakogenomik serta mempertimbangkannya dalam pengambilan keputusan terapi setelah mengikuti pelatihan. Namun, studi tersebut tidak melaporkan adanya layanan farmakogenomik rutin yang telah terintegrasi dalam sistem pelayanan kesehatan [116]. Sementara itu, artikel dalam *Indonesian Journal of Pharmacology and Therapy* membahas peran farmakogenomik dalam pengembangan obat dan praktik klinis secara umum, serta menekankan bahwa implementasi dalam pengaturan klinis masih menghadapi tantangan dan memerlukan kolaborasi antara peneliti, praktisi, dan pemerintah [117]. Selain itu, studi yang dipublikasikan dalam *International Journal of Public Health* menganalisis hubungan antara variasi genetik dan respons obat pada pasien penyakit kronis di Indonesia, dan menyatakan adanya asosiasi signifikan antara varian genetik tertentu dan variabilitas respons terapi. Meskipun temuan ini menunjukkan relevansi klinis farmakogenomik pada populasi Indonesia, publikasi tersebut tidak menggambarkan sistem layanan farmakogenomik yang telah berjalan secara terstandarisasi di tingkat nasional [118]. Secara keseluruhan, bukti yang ada mengindikasikan bahwa Indonesia berada pada tahap awal translasi farmakogenomik menuju praktik klinis, dengan fokus pada peningkatan kompetensi tenaga kesehatan dan penelitian berbasis populasi pasien.

Dalam konteks kedokteran olahraga, kondisi ini menunjukkan bahwa meskipun farmakogenomik memiliki potensi untuk mendukung individualisasi terapi pada atlet termasuk dalam pengelolaan cedera, penggunaan analgesik, dan pemantauan respons obat penerapannya di kawasan ASEAN masih belum berkembang secara spesifik pada populasi atlet. Sebagian besar inisiatif farmakogenomik regional masih berfokus pada penyakit kronis dan populasi umum, sehingga integrasi ke dalam praktik *sports medicine* memerlukan penguatan riset terarah, standarisasi protokol, serta kesiapan sistem pelayanan kesehatan yang lebih matang.

Bukti empiris dari beberapa negara ASEAN menunjukkan bahwa riset genetika performa di kawasan ini sejauh ini masih berfokus pada marker kandidat klasik seperti ACTN3. Pada atlet sepak bola Indonesia, genotipe ACTN3 dilaporkan berhubungan bermakna dengan komponen biomotorik, khususnya daya ledak, dengan rerata performa terbaik cenderung pada pembawa alel RR [119]. Temuan serupa muncul pada siswa sekolah sepak bola di Medan, di mana pembawa alel R menunjukkan daya ledak otot yang lebih tinggi dibanding pembawa alel X [120]. Di Thailand, frekuensi genotipe ACTN3 RR tercatat lebih tinggi pada *weightlifters* nasional dibanding atlet junior dan *non-atlet* [121]. Pada konteks olahraga tim di Malaysia, ACTN3 juga dilibatkan bersama gen lain dalam skor genotipe total yang berkorelasi positif dengan tinggi lompatan pada pesepak bola elit [122]. Secara kolektif, temuan-temuan tersebut menunjukkan kecenderungan pola yang relatif konsisten, meskipun belum sepenuhnya konklusif, bahwa alel R ACTN3 lebih sering diasosiasikan dengan performa eksploisif pada atlet di beberapa negara ASEAN.

Di luar ACTN3, bukti dari kawasan ini juga mulai mengarah pada marker lain yang relevan dengan performa dan adaptasi latihan. Studi awal pada siswa sekolah sepak bola di Indonesia mengevaluasi polimorfisme PPARA rs4253778 terhadap *muscular endurance*, meskipun asosiasi signifikan belum konsisten [123]. Untuk sistem renin–angiotensin, beberapa temuan di ASEAN selaras dengan literatur global. Pada atlet

bulutangkis Indonesia, genotipe ACE DD dilaporkan menunjukkan adaptasi latihan *explosive power* yang lebih baik dibanding II dan ID setelah pemantauan latihan selama enam bulan (109). Pada *weightlifters* Thailand, genotipe ACE DD juga lebih sering ditemukan pada atlet nasional dibanding junior dan non-atlet [126]. Sementara itu, pada pesepak bola elit Malaysia, ACE dilibatkan bersama ACTN3 dan PPARGC1A dalam total *genotype score* yang berkorelasi positif dengan tinggi lompatan [122]. Namun, publikasi serupa dari negara ASEAN lain seperti Filipina, Vietnam, Singapura, atau Brunei masih sangat terbatas dalam literatur terindeks internasional. Selain itu, sebagian besar studi menggunakan desain potong lintang dengan ukuran sampel terbatas, sehingga generalisasi terhadap seluruh populasi atlet ASEAN perlu dilakukan secara hati-hati dan memerlukan validasi melalui kohort multi-negara dengan metodologi yang terstandarisasi.

Secara konseptual, kondisi ini menunjukkan adanya kesenjangan antara pemahaman teoritis bahwa performa atletik bersifat poligenik dan kompleks dengan praktik riset di kawasan ASEAN yang masih didominasi oleh pendekatan kandidat gen terbatas, terutama pada gen seperti ACTN3, PPARGC1A, ACE dan PPARGC1A. Akibatnya, gambaran arsitektur genetik performa atlet di kawasan ini masih bersifat parsial dan belum sepenuhnya mencerminkan kompleksitas biologis yang telah dijelaskan dalam literatur global.

Perbedaan pendekatan regulasi genetik di negara-negara ASEAN menunjukkan bahwa adopsi kerangka kebijakan tidak dapat dilakukan secara seragam tanpa mempertimbangkan konteks sosial, budaya, dan sistem hukum masing-masing negara. Di Singapura, studi oleh Cheung pada tahun 2022 menunjukkan bahwa masyarakat secara umum mendukung penggunaan tes genetik, namun tetap memiliki kekhawatiran signifikan terhadap privasi data dan potensi diskriminasi. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 77,5% responden merasa khawatir apabila informasi genetik mereka dibagikan, dan 81,6% ingin mengetahui apakah data kesehatan mereka akan dibagikan kepada perusahaan asuransi. Selain itu, peserta juga menunjukkan keinginan untuk memiliki kontrol atas data genetik mereka dan mendukung adanya badan pengawasan dalam proses data *sharing*. Temuan ini menegaskan bahwa penerimaan publik terhadap teknologi genetik di Singapura sangat bergantung pada adanya perlindungan data yang kuat, transparansi, serta mekanisme *governance* yang jelas. Dengan demikian, regulasi genetik di Singapura berkembang dalam konteks sistem kesehatan yang terintegrasi dan kesadaran publik yang tinggi terhadap isu privasi [124].

Sementara itu, studi mengenai *Pre-implantation Genetic Diagnosis* (PGD) di Malaysia menunjukkan bahwa isu etika genetik di negara tersebut lebih banyak dipengaruhi oleh pertimbangan sosial, agama, dan nilai budaya. Olesen pada tahun 2017 menemukan bahwa responden menyoroti kekhawatiran terhadap potensi diskriminasi terhadap individu dengan disabilitas genetik serta risiko "*slippery slope*" dalam penggunaan teknologi genetika untuk tujuan non-medis, seperti seleksi jenis kelamin. Beberapa partisipan menyatakan bahwa penggunaan PGD dapat mengirimkan "pesan negatif" kepada individu dengan kondisi genetik tertentu dan berpotensi memperkuat stigma sosial. Selain itu, studi ini juga menekankan pentingnya regulasi berbasis kasus (*case-by-case basis*) serta keseimbangan antara manfaat medis dan implikasi sosial. Temuan ini menunjukkan bahwa di Malaysia, legitimasi kebijakan genetik sangat terkait dengan sensitivitas nilai keagamaan dan keadilan sosial, sehingga pendekatan regulasi perlu mempertimbangkan konteks multikultural dan moralitas publik [125].

Berbeda dengan kedua negara tersebut, pendekatan regulasi di Indonesia masih bersifat normatif dan belum terintegrasi secara komprehensif dalam kerangka hukum khusus genomik. Artikel "*Towards a Human Rights-Based Legal Framework for Genetic Technology in Indonesia*" (2016) menegaskan bahwa pengaturan teknologi genetik seharusnya didasarkan pada prinsip hak asasi manusia, termasuk hak atas privasi, informed consent, dan perlindungan terhadap diskriminasi genetik. Artikel tersebut menggarisbawahi bahwa tanpa kerangka hukum spesifik, terdapat potensi pelanggaran hak individu terkait pengumpulan, penyimpanan, dan pemanfaatan data genetik. Dengan demikian, Indonesia menghadapi tantangan struktural dalam mengembangkan regulasi yang mampu menyeimbangkan inovasi bioteknologi dengan perlindungan hak warga negara [126].

Secara komparatif, Singapura menunjukkan model regulasi berbasis tata kelola dan perlindungan data yang relatif matang, Malaysia menekankan sensitivitas etika sosial dan agama dalam penggunaan teknologi genetik, sedangkan Indonesia masih membutuhkan penguatan kerangka hukum berbasis hak asasi manusia; perbedaan ini mencerminkan bahwa adopsi kebijakan genetik di ASEAN termasuk untuk aplikasi dalam bidang olahraga dan pencegahan gen doping memerlukan pendekatan yang mengintegrasikan perlindungan privasi data genetik yang ketat, jaminan keadilan akses terhadap teknologi, serta mekanisme pengawasan independen untuk mencegah penyalahgunaan non-terapeutik. Pada saat yang sama, lanskap genetika dan farmakogenomik di kawasan ini ditandai oleh heterogenitas genetik intra-regional yang bermakna dan variasi tingkat kesiapan implementasi klinis antarnegara, di mana Thailand dan Singapura telah bergerak menuju

integrasi yang lebih sistemik, sementara Malaysia, Vietnam, dan Indonesia masih berada pada tahap penguatan kapasitas atau eksplorasi populasi; riset genetika performa olahraga pun masih terbatas pada pendekatan kandidat gen dengan ukuran sampel kecil. Kondisi ini menegaskan bahwa pengembangan *precision sports medicine* dan farmakogenomik di ASEAN tidak hanya bergantung pada akumulasi bukti ilmiah, tetapi juga pada keselarasan antara kesiapan regulasi, kapasitas institusional, dan tata kelola etika, sehingga strategi bertahap yang menetapkan prioritas penelitian regional, memperkuat standardisasi metodologi dan infrastruktur genomik, serta mendorong kolaborasi multidisiplin lintas negara menjadi krusial agar implementasi dapat berlangsung secara lebih representatif, etis, dan berkelanjutan.

Arah Masa Depan dan Rekomendasi

Dalam konteks keterbatasan sumber daya di banyak negara ASEAN, implementasi genetika olahraga oleh dokter olahraga perlu dirancang melalui pendekatan bertahap yang menyesuaikan kesiapan sistem. Tahap pertama harus difokuskan pada penguatan kapasitas klinis dan tata kelola, bukan ekspansi teknologi. Bukti menunjukkan bahwa keterbatasan pelatihan genomik pada dokter merupakan hambatan utama dalam *adopsi precision medicine*, sehingga prioritas awal yang rasional adalah peningkatan literasi genomik, penyusunan pedoman indikasi selektif misalnya untuk cedera berulang atau respons terapi tertentu serta penegasan bahwa informasi genetik berfungsi sebagai alat tambahan (*adjunctive*), bukan deterministik dalam pengambilan keputusan klinis [127].

Tahap kedua melibatkan integrasi selektif melalui sistem rujukan terpusat. Pengalaman implementasi genomik di Singapura menunjukkan bahwa integrasi dilakukan melalui panel gen terkurasi dengan aksiabilitas klinis yang jelas dalam kerangka tata kelola yang terstruktur [128]. Tinjauan program genomik berskala nasional juga menegaskan bahwa keberhasilan adopsi lebih ditentukan oleh integrasi sistem, pedoman klinis, dan regulasi dibandingkan oleh kapasitas teknologi semata [129]. Dalam konteks ASEAN, model rujukan kolaboratif dengan pusat genomik nasional atau universitas menjadi pilihan yang lebih realistis dibandingkan pembangunan fasilitas molekuler mandiri di setiap institusi olahraga.

Tahap ketiga, ekspansi layanan hanya dapat dipertimbangkan setelah fondasi regulasi dan kapasitas klinis memadai, dengan perhatian khusus pada perlindungan data dan keadilan akses. Tanpa kebijakan eksplisit, implementasi genomik berisiko memperlebar kesenjangan layanan [130]. Sehingga dokter olahraga perlu memastikan mekanisme *informed consent* yang jelas, pembatasan penggunaan data genetik, serta pencegahan diskriminasi dalam proses seleksi dan pembinaan atlet.

Arah masa depan genetika olahraga di kawasan ini juga harus dibangun di atas kerangka etik yang kuat. Literatur mengenai *genetic testing in sport* menunjukkan bahwa penggunaan informasi genetik pada atlet membawa risiko pelanggaran privasi, diskriminasi, dan tekanan untuk menjalani tes genetik, sehingga prinsip hak untuk menolak dan kerahasiaan data menjadi fundamental [131]. Di saat yang sama, diskursus mengenai gen doping dan posisi *World Anti-Doping Agency* (WADA) menempatkan teknologi genetik pada wilayah sensitif antara optimalisasi kesehatan dan pelanggaran *fair play* [132]. Oleh karena itu, federasi olahraga dan otoritas kesehatan di ASEAN perlu merumuskan batasan yang eksplisit mengenai penggunaan data genetik untuk tujuan medis, pemantauan kesehatan, performa, serta pencegahan manipulasi biologis yang dilarang.

Selain itu, implementasi genetika olahraga di ASEAN dalam kondisi sumber daya terbatas memerlukan model kolaborasi multidisiplin yang terstruktur sebagai bagian dari strategi bertahap yang telah diuraikan sebelumnya. Bukti dari tinjauan sistematis mengenai *genomic multidisciplinary team* (MDT) menunjukkan bahwa keterlibatan tim lintas disiplin yang mencakup klinisi, ahli genetika, ilmuwan laboratorium, dan konselor genetik berkontribusi terhadap peningkatan kualitas interpretasi varian, konsistensi pengambilan keputusan klinis, serta keberlanjutan layanan genomik dalam praktik rutin; studi tersebut secara eksplisit menyimpulkan bahwa MDT mendukung interpretasi varian dan pengambilan keputusan klinis yang lebih terkoordinasi dalam implementasi genomik [133]. Selain itu, *model genomic* MDT juga diposisikan sebagai mekanisme untuk memfasilitasi *genetic mainstreaming* melalui forum diskusi terstruktur dan *shared decision making*, sehingga klinisi non-spesialis genetika tetap dapat mengintegrasikan temuan genomik secara bertanggung jawab dengan dukungan interpretatif yang memadai [134]. Dalam konteks ASEAN di mana distribusi ahli genetika dan fasilitas molekuler masih terbatas pendekatan berbasis jejaring nasional atau regional yang menghubungkan dokter olahraga dengan pusat genomik rujukan menjadi lebih realistis dibandingkan pembentukan unit genomik mandiri di setiap institusi olahraga. Dengan demikian, kolaborasi multidisiplin bukan sekadar rekomendasi normatif, melainkan strategi implementasi berbasis bukti yang

mendukung validitas klinis, efisiensi sumber daya, serta perlindungan etik dalam penerapan genetika olahraga.

Dengan demikian, implementasi genetika olahraga di ASEAN dalam kondisi sumber daya terbatas tidak hanya merupakan persoalan teknis, tetapi juga institusional dan normatif. Pendekatan progresif dimulai dari penguatan kapasitas, dilanjutkan integrasi selektif, dan diakhiri ekspansi terkontrol dalam kerangka etik yang jelas memberikan jalur implementasi yang realistis, proporsional, dan selaras dengan integritas olahraga

Kesimpulan

Performa atletik merupakan sifat multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi antara variasi genetik, lingkungan, latihan, nutrisi, serta tata laksana medis. Tinjauan ini menegaskan bahwa variasi genetik memiliki peran ganda dalam kedokteran olahraga: membentuk profil performa, adaptasi latihan, dan kerentanan cedera, sekaligus memodulasi respons, efektivitas, dan keamanan penggunaan obat maupun suplemen yang umum pada atlet, termasuk melalui mekanisme farmakogenomik dan potensi interaksi antara latihan fisik dan metabolisme obat. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa pendekatan “satu protokol untuk semua” semakin kurang memadai, terutama dalam konteks penggunaan NSAID, stimulan, dan intervensi farmakologis lain yang responsnya dapat berbeda antarindividu. Namun demikian, penerapan klinis masih dibatasi oleh dominasi studi kandidat gen dengan ukuran sampel kecil, heterogenitas definisi atlet dan luaran performa, serta terbatasnya studi prospektif yang secara simultan mengintegrasikan data genetik, performa, cedera, dan respons obat. Oleh karena itu, informasi genetik saat ini paling tepat diposisikan sebagai lapisan pendukung dalam pengambilan keputusan klinis dan kepelatihan, bukan sebagai penentu tunggal. Ke depan, penguatan *precision sports medicine* di kawasan ASEAN memerlukan pengembangan kohort atlet ter-genotipe yang lebih besar dan representatif, standarisasi definisi atlet dan pelaporan outcome, integrasi pendekatan poligenik dan multi-omics secara longitudinal, serta kerangka etik-regulasi yang menjamin privasi, *informed consent*, dan keadilan akses agar implementasinya dapat berlangsung secara aman, berbasis bukti, dan berkelanjutan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan terkait publikasi artikel ini.

Ucapan terimakasih

Penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bimbingan akademis dan masukan konstruktif selama penyusunan manuskrip ini. Para penulis juga mengakui dukungan dan bantuan yang telah berkontribusi pada penyelesaian karya ini.

Referensi

- [1] García-Rubio J, Lozano-Tejada N, López-Sierra P, Martínez-Sánchez A, Campos-Redondo A. Highway to Hell: Participation in youth national basketball teams and senior performance. *Int J Sports Sci Coach* 2025;20:698–706. <https://doi.org/10.1177/17479541241305124>.
- [2] Jackson DT, Blagrove RC, Thain PK, Weldon A, Kelly AL. Key Stakeholders’ Perspectives on the Sports Science and Medicine Resources and Practices in English Non-League Male Football. *Applied Sciences* 2025;15:1050. <https://doi.org/10.3390/app15031050>.
- [3] Wang W. A biomechanical perspective on the relationship between basketball performance and college students’ physical and mental health: An integrated analysis of athletic performance and psychological regulation. *Molecular & Cellular Biomechanics* 2025;22:1231. <https://doi.org/10.62617/mcb1231>.
- [4] Bondareva EA, Negasheva MA. Genetic aspects of athletic performance and sports selection. *Biology Bulletin Reviews* 2017;7:344–53. <https://doi.org/10.1134/S2079086417040028>.
- [5] Dong Y, Wang S, Yin T. Relationship between sports gene polymorphism expression and physiological function of long-distance runners: A biomechanical analysis. *Molecular & Cellular Biomechanics* 2025;22:1193. <https://doi.org/10.62617/mcb1193>.

- [6] Brown AD, Marko AD, Marko DM, Baranowski BJ, Silvera S, Finch MS, et al. Brain-derived neurotrophic factor drives muscle adaptation similar to aerobic training in mice. *The FASEB Journal* 2025;39. <https://doi.org/10.1096/fj.202402421R>.
- [7] Relling M V., Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526:343–50. <https://doi.org/10.1038/nature15817>.
- [8] Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1711–22. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.001>.
- [9] Ginevičienė V, Utkus A, Pranckevičienė E, Semenova EA, Hall ECR, Ahmetov II. Perspectives in Sports Genomics. *Biomedicines* 2022;10:298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020298>.
- [10] Tanaka M, Wang G, Pitsiladis YP. Advancing sports and exercise genomics: moving from hypothesis-driven single study approaches to large multi-omics collaborative science. *Physiol Genomics* 2016;48:173–4. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00009.2016>.
- [11] Appel M, Zentgraf K, Krüger K, Alack K. Effects of Genetic Variation on Endurance Performance, Muscle Strength, and Injury Susceptibility in Sports: A Systematic Review. *Front Physiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.694411>.
- [12] Kikuchi N, Moreland E, Homma H, Semenova EA, Saito M, Larin AK, et al. Genes and Weightlifting Performance. *Genes (Basel)* 2021;13:25. <https://doi.org/10.3390/genes13010025>.
- [13] Ferreira CP, Silvino VO, Trevisano RG, de Moura RC, Almeida SS, Pereira dos Santos MA. Influence of genetic polymorphism on sports talent performance versus non-athletes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2024;16:223. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-01001-5>.
- [14] Konopka MJ, Sperlich B, Rietjens G, Zeegers MP. Genetics and athletic performance: a systematic SWOT analysis of non-systematic reviews. *Front Genet* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1232987>.
- [15] Li Y, Wang L, Yi L, Liu J, Hu Y, Lu Y, et al. ACTN3 R577X genotype and performance of elite middle-long distance swimmers in China. *Biol Sport* 2017;1:39–43. <https://doi.org/10.5114/biol sport.2017.63731>.
- [16] Semenova EA, Hall ECR, Ahmetov II. Genes and Athletic Performance: The 2023 Update. *Genes (Basel)* 2023;14:1235. <https://doi.org/10.3390/genes14061235>.
- [17] Pickering C, Kiely J. ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Front Physiol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01080>.
- [18] Voisin S, Guilherme JPFL, Yan X, Pushkarev VP, Cieszczyk P, Massidda M, et al. ACVR1B rs2854464 Is Associated with Sprint/Power Athletic Status in a Large Cohort of Europeans but Not Brazilians. *PLoS One* 2016;11:e0156316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156316>.
- [19] Khanal P, He L, Herbert AJ, Stebbings GK, Onambebe-Pearson GL, Degens H, et al. The Association of Multiple Gene Variants with Ageing Skeletal Muscle Phenotypes in Elderly Women. *Genes (Basel)* 2020;11:1459. <https://doi.org/10.3390/genes11121459>.
- [20] Hillege MM, Shi A, Galli RA, Wu G, Bertolino P, Hoogaars WM, et al. Lack of Tgfr1 and Acvr1b synergistically stimulates myofibre hypertrophy and accelerates muscle regeneration. *Elife* 2022;11. <https://doi.org/10.7554/eLife.77610>.
- [21] Venckunas T, Degens H. Genetic polymorphisms of muscular fitness in young healthy men. *PLoS One* 2022;17:e0275179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275179>.
- [22] Valdivieso P, Vaughan D, Laczko E, Brogioli M, Waldron S, Rittweger J, et al. The Metabolic Response of Skeletal Muscle to Endurance Exercise Is Modified by the ACE-I/D Gene Polymorphism and Training State. *Front Physiol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00993>.
- [23] Wei Q. ACE and ACTN3 Gene Polymorphisms and Genetic Traits of Rowing Athletes in the Northern Han Chinese Population. *Front Genet* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.736876>.
- [24] Lu H, Cassis LA, Kooi CW Vander, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertension Research* 2016;39:492–500. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.17>.
- [25] Wu C-H, Mohammadmoradi S, Chen JZ, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311282>.
- [26] İpekoğlu G, Ari E, Aydoğdu A, Korkmaz F, Çelik H, Öztürk F, et al. Genetic insights into endurance athlete status: A meta-analysis of ACVR1B, AGT, FTO, IL-6, and NRF2 gene polymorphisms. *J Biol Methods* 2024;11:e99010021. <https://doi.org/10.14440/jbm.2024.0013>.
- [27] Tran N, Garcia T, Aniqqa M, Ali S, Ally A, Nauli SM. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res* 2022;15:153–77.

- [28] Varillas-Delgado D, Del Coso J, Gutiérrez-Hellín J, Aguilar-Navarro M, Muñoz A, Maestro A, et al. Genetics and sports performance: the present and future in the identification of talent for sports based on DNA testing. *Eur J Appl Physiol* 2022;122:1811–30. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04945-z>.
- [29] Zmijewski P, Cieszczyk P, Ahmetov II, Gronek P, Lulińska-Kuklik E, Dornowski M, et al. The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status. *Biol Sport* 2018;35:313–9. <https://doi.org/10.5114/biolSport.2018.76528>.
- [30] Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants* 2023;12:1075. <https://doi.org/10.3390/antiox12051075>.
- [31] Wei Q. Association between the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism and muscle fitness in Chinese schoolchildren. *PLoS One* 2023;18:e0284827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284827>.
- [32] Lopez-Leon S, Tuvblad C, Forero DA. Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biol Sport* 2016;33:3–6. <https://doi.org/10.5604/20831862.1180170>.
- [33] Bulgay C, Cepicka L, Dalip M, Yıldırım S, Ceylan Hİ, Yılmaz ÖÖ, et al. The relationships between ACTN3 rs1815739 and PPARA- α rs4253778 gene polymorphisms and athletic performance characteristics in professional soccer players. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2023;15:121. <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00733-0>.
- [34] Benak D, Sevcikova A, Holzerova K, Hlavackova M. FTO in health and disease. *Front Cell Dev Biol* 2024;12. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1500394>.
- [35] Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *New England Journal of Medicine* 2015;373:895–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502214>.
- [36] Yang Z, Yu G, Zhu X, Peng T, Lv Y. Critical roles of FTO-mediated mRNA m6A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism: Implications in lipid metabolic disorders. *Genes Dis* 2022;9:51–61. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.01.005>.
- [37] Rahimi MR, Symonds ME. Effect of FTO genotype on exercise training and diet-induced weight loss in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2025;65:4080–96. <https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2382346>.
- [38] Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. *Nat Neurosci* 2016;19:206–19. <https://doi.org/10.1038/nn.4202>.
- [39] Fatima MT, Ahmed I, Fakhro KA, Akil ASAS. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:583–98. <https://doi.org/10.1111/dom.14618>.
- [40] Song J-Y, Song Q-Y, Wang S, Ma J, Wang H-J. Physical Activity and Sedentary Behaviors Modify the Association between Melanocortin 4 Receptor Gene Variant and Obesity in Chinese Children and Adolescents. *PLoS One* 2017;12:e0170062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170062>.
- [41] Zhang Y, Li S, Nie H, Wang X, Li X, Wen J, et al. The rs17782313 polymorphism near MC4R gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while PGC1 α rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1210455>.
- [42] Kwak MK, Ha ES, Lee J, Choi YM, Kim B-J, Hong E-G. C-C motif chemokine ligand 2 promotes myogenesis of myoblasts via the AKT-mTOR pathway. *Aging* 2022;14:9860–76. <https://doi.org/10.18632/aging.204451>.
- [43] Ziemkiewicz N, Hilliard G, Pullen NA, Garg K. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in Skeletal Muscle Regeneration. *Int J Mol Sci* 2021;22:3265. <https://doi.org/10.3390/ijms22063265>.
- [44] Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:1595–625. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3411-1>.
- [45] Flore L, Robledo R, Dettori L, Scorcu M, Francalacci P, Tocco F, et al. Association of VDR Polymorphisms with Muscle Mass Development in Elite Young Soccer Players: A Pilot Study. *Sports* 2024;12:253. <https://doi.org/10.3390/sports12090253>.
- [46] Bollen SE, Bass JJ, Wilkinson DJ, Hewison M, Atherton PJ. The impact of genetic variation within the vitamin D pathway upon skeletal muscle function: A systematic review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023;229:106266. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106266>.

- [47] Latham CM, Brightwell CR, Keeble AR, Munson BD, Thomas NT, Zagzoog AM, et al. Vitamin D Promotes Skeletal Muscle Regeneration and Mitochondrial Health. *Front Physiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.660498>.
- [48] Massidda M, Corrias I, Bachis V, Cugia P, Piras F, Scorcu M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and musculoskeletal injuries in professional football players. *Exp Ther Med* 2015;9:1974–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2364>.
- [49] Verma M, Asakura Y, Murakonda BSR, Pengo T, Latroche C, Chazaud B, et al. Muscle Satellite Cell Cross-Talk with a Vascular Niche Maintains Quiescence via VEGF and Notch Signaling. *Cell Stem Cell* 2018;23:530-543.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.09.007>.
- [50] Verma M, Asakura Y, Wang X, Zhou K, Ünverdi M, Kann AP, et al. Endothelial cell signature in muscle stem cells validated by VEGFA-FLT1-AKT1 axis promoting survival of muscle stem cell. *Elife* 2024;13. <https://doi.org/10.7554/eLife.73592>.
- [51] Lu C-Y, Santosa KB, Jablonka-Shariff A, Vannucci B, Fuchs A, Turnbull I, et al. Macrophage-Derived Vascular Endothelial Growth Factor-A Is Integral to Neuromuscular Junction Reinnervation after Nerve Injury. *The Journal of Neuroscience* 2020;40:9602–16. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1736-20.2020>.
- [52] Jürimäe J, Vaiksaar S, Purge P. Circulating Inflammatory Cytokine Responses to Endurance Exercise in Female Rowers. *Int J Sports Med* 2018;39:1041–8. <https://doi.org/10.1055/a-0723-4421>.
- [53] de Albuquerque-Neto SL, Santos MAP dos, Silvino VO, Herrera JJB, Rosa TS, Silva GCB, et al. Association between ACTN3 (R577X), ACE (I/D), BDKRB2 (-9/+9), and AGT (M268T) polymorphisms and performance phenotypes in Brazilian swimmers. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2024;16:50. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00828-2>.
- [54] Chiu Y-H, Lai J-I, Tseng C-Y, Wang S-H, Li L-H, Kao W-F, et al. Impact of angiotension I converting enzyme gene I/D polymorphism on running performance, lipid, and biochemical parameters in ultra-marathoners. *Medicine* 2019;98:e16476. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016476>.
- [55] Ben-Zaken S, Eliakim A, Nemet D, Meckel Y. Genetic Variability Among Power Athletes: The Stronger vs. the Faster. *J Strength Cond Res* 2019;33:1505–11. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001356>.
- [56] González-Estrada G, Berrio G, Gomez-Rios D. Association between ACE, ACTN3, AGT, BDKRB2, and IL-6 gene polymorphisms and elite status in Colombian athletes. *Journal of Physical Education and Sport* n.d.;23.
- [57] Chen EY, Olino TM, Conklin CJ, Mohamed FB, Hoge WS, Foster GD, et al. Genetic and neural predictors of behavioral weight loss treatment: A preliminary study. *Obesity* 2017;25:66–75. <https://doi.org/10.1002/oby.21691>.
- [58] Jacob Y, Anderton RS, Cochrane Wilkie JL, Rogalski B, Laws SM, Jones A, et al. Genetic Variants within NOGGIN, COL1A1, COL5A1, and IGF2 are Associated with Musculoskeletal Injuries in Elite Male Australian Football League Players: A Preliminary Study. *Sports Med Open* 2022;8:126. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00522-y>.
- [59] Hall ECR, Baumert P, Larruskain J, Gil SM, Lekue JA, Rienzi E, et al. The genetic association with injury risk in male academy soccer players depends on maturity status. *Scand J Med Sci Sports* 2022;32:338–50. <https://doi.org/10.1111/sms.14077>.
- [60] Niemiec P, Jarosz A, Balcerzyk-Matić A, Iwanicka J, Nowak T, Iwanicki T, et al. Genetic Variability in VEGFA Gene Influences the Effectiveness of Tennis Elbow Therapy with PRP: A Two-Year Prospective Cohort Study. *Int J Mol Sci* 2023;24:17292. <https://doi.org/10.3390/ijms242417292>.
- [61] Bıçakçı B, Cięszczyk P, Humińska-Lisowska K. Genetic Determinants of Endurance: A Narrative Review on Elite Athlete Status and Performance. *Int J Mol Sci* 2024;25:13041. <https://doi.org/10.3390/ijms252313041>.
- [62] Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, Wisloff U, et al. Genes to predict VO2max trainability: a systematic review. *BMC Genomics* 2017;18:831. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4192-6>.
- [63] Moreland E, Borisov O V, Semenova EA, Larin AK, Andryushchenko ON, Andryushchenko LB, et al. Polygenic Profile of Elite Strength Athletes. 2020.
- [64] Gineviciene V, Utkus A, Pranckeviciene E, Semenova EA, Hall ECR, Ahmetov II. Perspectives in Sports Genomics. *Biomedicines* 2022;10. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020298>.
- [65] Jones N, Kiely J, Suraci B, Collins DJ, Lorenzo DD, Pickering C, et al. A genetic-based algorithm for personalized resistance training. *Biol Sport* 2016;33:117–26. <https://doi.org/10.5604/20831862.1198210>.

- [66] Montalvo AM, Tse-Dinh Y-C, Liu Y, Swartzon M, Hechtman KS, Myer GD. Precision Sports Medicine: The Future of Advancing Health and Performance in Youth and Beyond. *Strength Cond J* 2017;39:48–58. <https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000292>.
- [67] Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes (Basel)* 2020;11:679. <https://doi.org/10.3390/genes11060679>.
- [68] Juginović A, Kekić A, Aranza I, Biloš V, Armada M. Next-Generation Approaches in Sports Medicine: The Role of Genetics, Omics, and Digital Health in Optimizing Athlete Performance and Longevity — A Narrative Review 2025;15. <https://doi.org/10.3390/life15071023>.
- [69] Pham H, Spaniol F. The Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Athletes for Injury Management, Training Response, and Athletic Performance: A Systematic Review. *Sports* 2024;12:302. <https://doi.org/10.3390/sports12110302>.
- [70] Urbański W, Dolata N, Balcer B, Kruczkowska A, Bulzacki E, Cebula A, et al. NSAIDs in Sports Medicine: Balancing Quick Relief with Long-Term Health Impacts. *Quality in Sport* 2024;36:56892. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.36.56892>.
- [71] Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2021;18. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00383-4>.
- [72] Greiwe J, Cooke A, Nanda A, Epstein SZ, Wasan AN, Shepard K V., et al. Work Group Report: Perspectives in Diagnosis and Management of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2020;8:2542–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.020>.
- [73] Pedrinelli A, Eijnisman L, Fagotti L, Dvorak J, Tscholl PM. Medications and Nutritional Supplements in Athletes during the 2000, 2004, 2008, and 2012 FIFA Futsal World Cups. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/870308>.
- [74] Ferry B, DeCastro A, Bragg S. Common Prescription Medications Used in Athletes. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2020;47:49–64. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.10.003>.
- [75] Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:191–200. <https://doi.org/10.1002/cpt.1830>.
- [76] Agúndez JAG, Formea C, Gaedigk A, García-Martín E, Gong L, Grosser T, et al. Editorial: NSAIDs Pharmacogenomics. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.798447>.
- [77] Niederberger E, Parnham MJ. The impact of diet and exercise on drug responses. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22147692>.
- [78] Buciuman CA, Dobreă CM, Butuca A, Frum A, Gligor FG, Botea MO, et al. Pharmacovigilance Insights into Ibuprofen's Neuropsychiatric Safety: A Retrospective Analysis of EudraVigilance Reports. *Pharmaceuticals* 2025;18:1301. <https://doi.org/10.3390/ph18091301>.
- [79] de Souza RF, de Matos DG, Ferreira ARP, Chilibeck P, Barros N de A, Oliveira AS, et al. Effect of Ibuprofen on Muscle, Hematological and Renal Function, Hydric Balance, Pain, and Performance During Intense Long-Distance Running. *J Strength Cond Res* 2020;34:2076–83. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002502>.
- [80] Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0098-2>.
- [81] Koya T, Ueno H, Hasegawa T, Arakawa M, Kikuchi T. Management of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2183–92. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.011>.
- [82] Ora J, De Marco P, Gabriele M, Cazzola M, Rogliani P. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol* 2024;9:15. <https://doi.org/10.3390/jfmk9010015>.
- [83] Vertadier N, Trzepizur W, Faure S. Overuse of Short-Acting Beta-2 Agonists (SABAs) in Elite Athletes: Hypotheses to Explain It. *Sports* 2022;10:36. <https://doi.org/10.3390/sports10030036>.
- [84] Pillard F, Lavit M, Cances VL, Rami J, Houin G, Didier A, et al. Medical and pharmacological approach to adjust the salbutamol anti-doping policy in athletes. *Respir Res* 2015;16:155. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0315-2>.

- [85] Merlini M, Beato M, Marcora S, Dickinson J. The Effect of 1600 µg Inhaled Salbutamol Administration on 30 m Sprint Performance Pre and Post a Yo-Yo Intermittent Running Test in Football Players. *J Sports Sci Med* 2019;18:716–21.
- [86] Marques L, Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. *Int J Mol Sci* 2022;23:14207. <https://doi.org/10.3390/ijms232214207>.
- [87] Puccini V. Antibiotic Therapy and Athletes: Is the Mitochondrial Dysfunction the Real Achilles' Heel? *Sports* 2022;10:131. <https://doi.org/10.3390/sports10090131>.
- [88] Ožegić O, Bedenić B, Sternak SL, Sviben M, Talapko J, Pažur I, et al. Antimicrobial Resistance and Sports: The Scope of the Problem, Implications for Athletes' Health and Avenues for Collaborative Public Health Action. *Antibiotics* 2024;13:232. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030232>.
- [89] Islam RK, Islam KN. Microbial Skin Infections in Contact Sports: Epidemiology and Prevention. *Premier Journal of Infectious Diseases* 2025. <https://doi.org/10.70389/PJID.100005>.
- [90] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
- [91] Duman E, Müller-Deubert S, Pattappa G, Stratos I, Sieber SA, Clausen-Schaumann H, et al. Fluoroquinolone-Mediated Tendinopathy and Tendon Rupture. *Pharmaceuticals* 2025;18:184. <https://doi.org/10.3390/ph18020184>.
- [92] Guest N, Corey P, Vescovi J, EL-Sohemy A. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:1570–8. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001596>.
- [93] Grgic J, Pickering C, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Mikulic P. CYP1A2 genotype and acute ergogenic effects of caffeine intake on exercise performance: a systematic review. *Eur J Nutr* 2021;60:1181–95. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02427-6>.
- [94] Nunes RA, Mazzotti DR, Hirotsu C, Andersen ML, Tufik S, Bittencourt L. The association between caffeine consumption and objective sleep variables is dependent on ADORA2A c.1083T>C genotypes. *Sleep Med* 2017;30:210–5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.038>.
- [95] Silva V da C, Teixeira RL de F, do Livramento REENO, Lopes MQP, Leal-Calvo T, Filho JE, et al. ADRB2 and ADCY9 Sequence Variations in Brazilian Asthmatic Patients. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46:6951–9. <https://doi.org/10.3390/cimb46070414>.
- [96] Ostojic SM, Rátgéber L. Creatine as a mitochondrial theranostic in predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA Journal* 2025;16:541–53. <https://doi.org/10.1007/s13167-025-00420-9>.
- [97] Medeiros MA, Abreu BJ, Lima JPMS. Assessing Creatine-Related Gene Expression in Kidney Disease: Can Available Data Give Insights into an Old Discussion? *Nutrients* 2025;17:651. <https://doi.org/10.3390/nu17040651>.
- [98] Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;14. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>.
- [99] Pickering C, Kiely J, Grgic J, Lucia A, Del Coso J. Can Genetic Testing Identify Talent for Sport? *Genes (Basel)* 2019;10:972. <https://doi.org/10.3390/genes10120972>.
- [100] Sellami M, Elrayess MA, Puce L, Bragazzi NL. Molecular Big Data in Sports Sciences: State-of-Art and Future Prospects of OMICS-Based Sports Sciences. *Front Mol Biosci* 2022;8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.815410>.
- [101] Mijaica R, Tohănean DI, Alexe DI, Balint L. Physical Performance and Sports Genetics: A Systematic Review of Candidate Gene Polymorphisms Involved in Team Sports. *Genes (Basel)* 2025;16:1079. <https://doi.org/10.3390/genes16091079>.
- [102] Qahwaji R, Ashankyty I, Sannan NS, Hazzazi MS, Basabrain AA, Mobashir M. Pharmacogenomics: A Genetic Approach to Drug Development and Therapy. *Pharmaceuticals* 2024;17:940. <https://doi.org/10.3390/ph17070940>.
- [103] Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev* 2023;75:789–814. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810>.
- [104] Dorji PW, Tshering G, Na-Bangchang K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:12835. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12835>.

- [105] Runcharoen C, Fukunaga K, Sensorn I, Iemwimangsa N, Klumsathian S, Tong H, et al. Prevalence of pharmacogenomic variants in 100 pharmacogenes among Southeast Asian populations under the collaboration of the Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network (SEAPharm). *Hum Genome Var* 2021;8. <https://doi.org/10.1038/s41439-021-00135-z>.
- [106] Htet S, Zannah M, Moe TH, Wongveerakul P, Charoenpanich N, Saengsirisuwan V, et al. The speed-gene study: methods, study design and preliminary results. *BMC Res Notes* 2023;16. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06617-3>.
- [107] Sukasem C, Jantararoungtong T, Koomdee N. Pharmacogenomics research and its clinical implementation in Thailand: Lessons learned from the resource-limited settings. *Drug Metab Pharmacokinet* 2021;39:100399. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100399>.
- [108] Piriyapongsa J, Chumnumwat S, Kaewprommal P, Tripan K, Suvichapanich S, Udomsinprasert W, et al. Pharmacogenomic landscape of the Thai population from genome sequencing of 949 individuals. *Sci Rep* 2024;14. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79018-6>.
- [109] Wong E, Bertin N, Hebrard M, Tirado-Magallanes R, Bellis C, Lim WK, et al. The Singapore National Precision Medicine Strategy. *Nat Genet* 2023;55:178–86. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01274-x>.
- [110] Kamath A, Shenoy PJ, Ullal SD, Shenoy AK, Acharya SD, Shastry R, et al. Clinical pharmacology and pharmacogenomics for implementation of personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2023;24:873–9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0188>.
- [111] Ng FFF, Verma R, Sani L, Irwanto A, Lee M, Wee A, et al. A feasibility study on implementing pre-emptive pharmacogenomics testing in outpatient clinics in Singapore (IMPT study). *Pharmacogenomics Journal* 2025;25. <https://doi.org/10.1038/s41397-025-00366-1>.
- [112] Tong H, Phan VTN, Nguyen T, Le L. Genetic Landscape of VIP Pharmacogenomic Variants in the Kinh Vietnamese Population. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2025;18:251–61. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S520685>.
- [113] Nguyen TVA, Le BH, Nguyen MT, Le VT, Tran VT, Le DT, et al. Pharmacogenomic Analysis of CYP3A5*3 and Tacrolimus Trough Concentrations in Vietnamese Renal Transplant Outcomes. *Pharmgenomics Pers Med* 2024;17:53–64. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S439400>.
- [114] Mustapa MAC, Amin L, Mahadi Z. Determinants of stakeholders' intention to adopt pharmacogenomic. *Pharmacogenomics Journal* 2020;20:801–12. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-0167-0>.
- [115] Omran S, Leong SL, Blebil A, Mohan D, Ang WC, Teoh SL. The needs and gaps in pharmacogenomics knowledge and education among healthcare professionals in Malaysia: A multisite Delphi study. *Clin Transl Sci* 2024;17. <https://doi.org/10.1111/cts.70057>.
- [116] Adesta F, Mahendra C, Junusmin KI, Rajah AMS, Goh S, Sani L, et al. Pharmacogenomics Implementation Training Improves Self-Efficacy and Competency to Drive Adoption in Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684907>.
- [117] Marga Putri ER, Istifarwati, Isvina Unai Zahroya. Current Update of Pharmacogenomic in Drug Discovery and Development : A narrative review. *Indonesian Journal of Pharmacology and Therapy* 2022;3. <https://doi.org/10.22146/ijpther.4695>.
- [118] Rosmerry Simanjuntak, Henny Sutrisman, Adrianus Prihartanto, Rossa Ramadhona. Pharmacogenomic Analysis in Determining Optimal Drug Dosage in Chronic Disease Patients in Indonesia. *Int J Public Health* 2024;1:106–14. <https://doi.org/10.62951/ijph.v1i3.74>.
- [119] Candrawati S, Gumilas NSA, Kusuma MNH, Adiningtyas PE, Sucipto MCR, Rahmah SSA. Hubungan Polimorfisme Gen ACTN3 dengan Kelincahan, Daya Ledak, dan Kecepatan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 2017;329–34. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.04.8>.
- [120] Hutahaeen MER, Tarigan APS, Ardinata D-. Hubungan Polimorfisme Gen ACTN-3 (R577X) dengan Daya Ledak Otot pada Siswa Sekolah Sepakbola di Medan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 2018;30:121–6. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.02.8>.
- [121] Pimjan L, Ongvarrasopone C, Chantratita W, Polpramool C, Cherdungsri P, Bangrak P, et al. A Study on ACE, ACTN3, and VDR Genes Polymorphism in Thai Weightlifters. *Walailak Journal of Science and Technology (WJST)* 2017;15:609–26. <https://doi.org/10.48048/wjst.2018.3525>.
- [122] Saidi NF, Chee Hian T, Raja Azidin RMF, Aiman S, Yee Yu C, Geik Yong A. Association and Predictive Ability of ACTN3 C/T, ACE I/D and PPARGC1A A/G Polymorphisms on Jump Height of Elite Malaysian Footballers. *Malaysian Journal of Sport Science and Recreation* 2024;20:1–8. <https://doi.org/10.24191/mjssr.v20i2.3229>.

- [123] Sihaloho RW, Siregar Y, Savira M. Association Of Ppara Intron 7 G/C (Rs4253778) Polymorphisms With Muscular Endurance Among Soccer School Students in Medan. *Buletin Farmatera* 2019;4:132. <https://doi.org/10.30596/bf.v4i3.3083>.
- [124] Cheung R, Jolly S, Vimal M, Kim HL, McGonigle I. Who's afraid of genetic tests?: An assessment of Singapore's public attitudes and changes in attitudes after taking a genetic test. *BMC Med Ethics* 2022;23. <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00744-5>.
- [125] Olesen AP, Mohd Nor SN, Amin L, Che Ngah A. Public Perceptions of Ethical, Legal and Social Implications of Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD) in Malaysia. *Sci Eng Ethics* 2017;23:1563–80. <https://doi.org/10.1007/s11948-016-9857-z>.
- [126] Marici AA, Situmeang A, Disemadi HS. Towards a Human Rights-Based Legal Framework for Genetic Technology in Indonesia. *Jurnal Mediasas* 2025;8:2025. <https://doi.org/10.58824/mediasas.v8i4.466>.
- [127] Schaibley VM, Ramos IN, Woosley RL, Curry S, Hays S, Ramos KS. Limited Genomics Training Among Physicians Remains a Barrier to Genomics-Based Implementation of Precision Medicine. *Front Med (Lausanne)* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757212>.
- [128] Bylstra Y, Davila S, Lim WK, Wu R, Teo JX, Kam S, et al. Implementation of genomics in medical practice to deliver precision medicine for an Asian population. *NPJ Genom Med* 2019;4. <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0085-8>.
- [129] Alarcón Garavito GA, Moniz T, Déom N, Redin F, Pichini A, Vindrola-Padros C. The implementation of large-scale genomic screening or diagnostic programmes: A rapid evidence review. *European Journal of Human Genetics* 2023;31:282–95. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01259-8>.
- [130] Khoury MJ, Bowen S, Dotson WD, Drzymalla E, Green RF, Goldstein R, et al. Health equity in the implementation of genomics and precision medicine: A public health imperative. *Genetics in Medicine* 2022;24:1630–9. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.009>.
- [131] Vlahovich N, Fricker PA, Brown MA, Hughes D. Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport. *Br J Sports Med* 2017;51:5–11. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096661>.
- [132] Patel S, Varley I. Exploring the Regulation of Genetic Testing in Sport. *Entertainment and Sports Law Journal* 2019;17. <https://doi.org/10.16997/eslj.223>.
- [133] Ma A, O'Shea R, Wedd L, Wong C, Jamieson R V., Rankin N. What is the power of a genomic multidisciplinary team approach? A systematic review of implementation and sustainability. *European Journal of Human Genetics* 2024;32:381–91. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01555-5>.
- [134] Ma A, Newing TP, O'Shea R, Gokoolparsadh A, Murdoch E, Hayward J, et al. Genomic multidisciplinary teams: A model for navigating genetic mainstreaming and precision medicine. *J Paediatr Child Health* 2024;60:118–24. <https://doi.org/10.1111/jpc.16547>.