

## Pengendalian Kimia dan Resistensi Vektor *Anopheles* Dewasa pada Kawasan Endemis Malaria di Dunia

**Musfirah**

Fakultas Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

E-mail: musfirah@ikm.uad.ac.id

Received: 15/02/2017; published: 27/02/2017

### Abstract

**Background:** Various methods of malaria vector control has been done. Insecticides which using repeatedly impact new problems for the emergence of vector resistance. Hence, optimization about active ingredient in the insecticide product should take notice to the development of insecticide resistance mechanisms for malaria vectors. Literature review which assess and discuss adult *Anopheles* sp resistance for chemical control programme were still limited to certain insecticides. The aim of this literature review is collecting and findings evidence has been produced by researchers which associated with chemical control of vector and variety of adult *Anopheles* resistance as a strategy to eradicate malaria endemic cases. **Method:** This literature review prepared by systematic review methods. Google database is used as the primary source of search with keyword " adult *Anopheles*", "resistance", "insecticide", and "chemical control". Inclusion and exclusion criteria applied to select journals that are relevant of this literature review's topic. Collected 41 articles and 10 articles are matched with inclusion criteria. **Results:** Chemical control obtain cause *Anopheles* sp resistance to certain chemical insecticides. The involvement of *Anopheles* sp knockdown resistance (*kdr*) mutations as a genetic factor in the resistance mechanism, bio-ecological factors and operational factors (insecticide types, application techniques, dose, frequency, time and manner of application/intervention) as the primary cause of chemical insecticide resistances. **Conclusion:** To maintain this programme, we needs government policies are vector control integrated through research, assessment, and development of vector resistance mechanisms with insecticides to achieve the goals for globally malaria's free in 2020.

**Keywords:** adult *anopheles*, chemical control, insecticide, resistance.

Copyright © 2017 Universitas Ahmad Dahlan. All rights reserved.

### 1. Latar Belakang

Malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang disebabkan oleh adanya protozoa obligat intraseluler dari genus *Plasmodium*. Nyamuk *Anopheles* secara teoritis berperan sebagai vektor yang dapat menularkan suatu *Infectious agent* kepada induk semang (*host*) yang rentan. Selain itu, faktor penyebab utama meningkatnya kejadian malaria yaitu status lingkungan yang tidak stabil.<sup>(1);(2)</sup> Malaria merupakan masalah kesehatan masyarakat pada tahun 2011 di 109 negara, 31 negara diantaranya tercatat sebagai 'malaria-high burden countries'. Sekitar 3.3 miliar dari separuh jumlah penduduk dunia berada pada daerah yang berisiko terhadap malaria. Penyakit malaria ini menyerang sekitar 350-500 juta orang setiap tahunnya atau satu kematian setiap 30 detik.<sup>(3);(4)</sup>

Kawasan endemis malaria terutama di negara tropis dengan kasus terbanyak terdapat di Afrika dan beberapa negara di Asia, Amerika Latin, Timur Tengah, dan Eropa. *Anopheles gambiae* sebagai salah satu spesies nyamuk malaria yang paling dominan ditemukan di kawasan endemik Afrika akibat peranannya sebagai penyebar parasit malaria.<sup>(3);(5)</sup> Berbagai spesies *Anopheles* yang telah ditemukan sebagai vektor malaria di Indonesia. Di Pulau Jawa vektor *Anopheles* yang dominan adalah *An. aconitus*, *An. maculatus*, *An.*

*balabacensis* dan *An. sundaicus*.<sup>(6)</sup> Keberadaan spesies vektor *Anopheles* tersebut konsisten dengan hasil survei entomologi tahun 2012 yang telah dikonfirmasi di Kecamatan Banjarnangu (Banjarnegara).<sup>(7)</sup>

Program pengendalian malaria di Indonesia telah mencapai target penurunan angka kejadian malaria atau *Annual Parasite Incidence* (API) di Indonesia dalam lima tahun terakhir (2011-2015). Dari 422.447 kasus pada 2011 menjadi 217.025 pada tahun 2015. Dengan demikian, kemajuan dalam pengendalian malaria mampu menurunkan 5% kasus dalam lima tahun terakhir dan dari 1,75 per 1000 penduduk pada tahun 2011 menjadi 0,85 per 1000 penduduk pada tahun 2015.<sup>(8)</sup>

Efektifitas pengendalian vektor dapat diketahui dengan menggunakan uji insektisida kimia pada nyamuk. Namun, penggunaan insektisida ini perlu dikendalikan, jika kurang terkendali dapat berakibat terjadinya resistensi pada nyamuk seperti *Anopheles*. Pengetahuan tentang penerapan mekanisme resistensi dianggap sangat penting bagi keberhasilan strategi pengendalian vektor. Pengembangan dan optimalisasi penggunaan produk insektisida dengan menggunakan bahan aktif insektisida perlu memperhatikan perkembangan mekanisme resistensi vektor nyamuk malaria.<sup>(9)</sup>

Resistensi insektisida dapat dijelaskan melalui resistensi insektisida *karbamat* yang terjadi pada populasi nyamuk *Anopheles gambiae* s.s. yang juga sebelumnya resistensi terhadap insektisida DDT dan Permetrin. Selain itu, Resistensi *Anopheles gambiae* s.s bentuk M sekitar 32%-58% terhadap insektisida jenis piretroid yang diaplikasikan pada jaring/kelambu insektisida tahan lama (*Long Lasting Insecticidal Nets*).<sup>(9);(10)</sup>

Kajian literatur yang menilai dan membahas resistensi pengendalian kimia pada nyamuk *Anopheles* dewasa terhadap insektisida tertentu masih terbatas. Tujuan dari penulisan kajian literatur ini adalah untuk mendokumentasikan temuan dan bukti yang dihasilkan para peneliti dalam bentuk jurnal/laporan terkait manajemen pengendalian kimia nyamuk *Anopheles* dewasa dan resistensinya sebagai salah satu upaya pengendalian malaria. Beberapa hal yang menjadi pertanyaan adalah bagaimana status mortalitas nyamuk *Anopheles* di dunia? apakah faktor penyebab terjadinya resistensi insektisida? bagaimana solusi tepat dalam mengatasi masalah resistensi insektisida untuk meningkatkan efektifitas pengendalian vektor malaria?

## 2. Metode Penelitian

Kajian literatur ini disusun dengan menggunakan metode sistematik *review*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*Anopheles* dewasa", "resistensi", "insektisida" dan "pengendalian kimia". *Database* Google digunakan sebagai sumber utama. Adapun kriteria inklusi dari artikel yang dipilih adalah: 1) Jurnal/laporan ilmiah, 2) Disajikan dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, 3) Terbit dalam lima tahun terakhir (mulai Januari 2011 – sekarang), 4) Menyajikan pengendalian kimia dan resistensinya dalam upaya pengendalian vektor *Anopheles* stadium dewasa. Tahapan yang dilalui adalah: 1) Pengumpulan artikel (jurnal/ laporan ilmiah) dari *database*, 2) Seleksi awal judul dan abstrak, 3) Mensarikan artikel yang memenuhi kriteria inklusi, dan 4) Menuliskan hasil dan kesimpulan dalam bentuk narasi deskriptif.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Gambaran tingkat mortalitas nyamuk *Anopheles* akibat paparan insektisida kimia dari berbagai negara di dunia

Data persentase mortalitas *Anopheles gambiae* s.l di negara Benin pada tahun 2010 menggunakan insektisida *Bendiocarb* dan *Deltametrin* yang diaplikasikan pada *Indoor Residual Sprays* (IRS) dan *Long-Lasting Insecticidal Nets* (LLITNs) berturut-turut yaitu Kota Adjohoun (37,5%; 9,7%) dan Kota Dangbo (64,5%; 25,7%). Selain itu, aplikasi *Bendiocarb* pada IRS di kota Misserete 1 dan 2 ditemukan mortalitas nyamuk *Anopheles gambiae* s.l berturut-turut 80% dan 75 % sedangkan aplikasi *Deltametrin* pada LLITNs di kota Seme ditemukan 14,1 %. Dengan demikian, data tersebut menunjukkan bahwa *Anopheles gambiae* s.l resisten terhadap insektisida golongan *Bendiocarb* dan *Deltametrin*.<sup>(11)</sup> LLITNs juga masih digunakan di negara Mozambique selatan (Kota Manhica). Tingkat mortalitas *An.funestus* s.s oleh *Deltametrin* dan *Permetrin* pada LLITNs tahun 2014 masing-masing (3,1%; 25,8%) dan *An. Arabiensis* oleh *Deltametrin*, *Permetrin*,  $\lambda$ -*Cyhalothrin* masing-

masing (100%,90,7%,94,3%). Selain itu, resistensi *An.funestus* s.s juga berlaku terhadap *Deltametrin* dan *Permetrin*.<sup>(12)</sup>

Tingkat mortalitas *An.gambiae* s.l. di Negara Kamerun dominan terjadi di Kota Nkolbikon dan Pitoa saat menggunakan *Permetrin* dan *Deltametrin* dengan sinergis *Pyperonyl butoxide* (PBO) terbukti tingkat keberhasilannya 100% sedangkan yang terendah ditemukan di Makuotchie sebesar 83 % untuk insektisida *Permetrin*. PBO berperan menghambat P450s yang memediasi resistensi terhadap semua kelas insektisida dan DDT *organoklorin* sehingga efikasi sinergisnya terbukti memiliki mortalitas tinggi.<sup>(9);(13)</sup>

Keberhasilan pengendalian vektor ditemukan juga di Sri Lanka pada *An. Subsciptus*. Persentase mortalitas tertinggi untuk penggunaan  $\lambda$  –*Cyhalothrin* non-sinergis yaitu 100% di semua lokasi penelitian.<sup>(14)</sup> Di Indonesia sendiri, tingkat mortalitas *Anopheles spp.* akibat perlakuan  $\lambda$  –*Cyhalothrin* sebesar 90% (masih tahap *Potential Resistance*) yang sampelnya diambil dari kota Batam tahun 2010.<sup>(15)</sup> Mortalitas nyamuk *Anopheles* juga ditemukan pada spesies *Anopheles subpictus* berdasarkan uji laboratorium pada tahun 2013 sebesar 100% dengan menggunakan *Deltametrin* yang diaplikasikan pada kelambu berinsektisida berbahan *polyester*.<sup>(16)</sup>

Kawasan endemis malaria di benua Asia tersebar di China, Afganistan, tak terkecuali Indonesia. Tingkat mortalitas *An. Sinensis* di China (Hainan) menggunakan *Deltametrin* dan DDT berturut-turut yaitu kota Sanya (85,8%;78,4%) dan Baoting (91%;72,7%) sedangkan untuk *An.vagus* di Chengmai (97,9%;100%) dan Dingan (84%;88,8%). Berdasarkan data tersebut *Potential Resistance* (PR) jika 80% <PR<98 % ditemukan di semua kota baik untuk *An. Sinensis* maupun *An.vagus*. Selain itu, *Resistance* (R) murni terjadi untuk *An. Sinensis* di Sanya dan Baoting.<sup>(17)</sup> Apabila dilihat tingkat mortalitas *An. superpictus* di Afganistan, ternyata hasilnya 100% (Kota Badakhshan) menggunakan DDT sedangkan untuk *An. stephensi* (Kota Kunar) menunjukkan tingkat mortalitas rendah (resistensi) terhadap DDT dan *Bendiocarb* (46%;78%).<sup>(18)</sup> Resistensi nyamuk *Anopheles spp* terhadap insektisida *Bendiocarb* juga ditemukan di Kota Batam (Indonesia) sebesar 75% dan *Etofenproks* sebesar 85%.<sup>(15)</sup>

### 3.2 Faktor penyebab terjadinya resistensi

Variasi mortalitas dan sifat resistensi *Anopheles* terhadap insektisida di berbagai negara akibat adanya perbedaan sifat bio-ekologi pada setiap nyamuk. Sifat tersebut dipengaruhi oleh tinggi rendahnya aktivitas metabolisme enzim *Monooxygenases*, *Esterases*, *Acetylcholinesterase* (AChE) dan *Glutathione-S-transferase* (GST)) dalam mendetoksifikasi insektisida. Oleh sebab itu, terjadi perbedaan tingkat penyerapan insektisida terhadap nyamuk target.<sup>(9);(14)</sup>

Perubahan aktivitas sistem enzim pada tubuh nyamuk menyebabkan detoksifikasi terhadap insektisida. Dengan demikian, penyerapan insektisida oleh nyamuk secara teoritis menyebabkan perubahan titik tangkap atau *target site* spesifik yang biasanya berupa enzim atau protein sehingga mampu menurunkan fungsi efektor dari insektisida. Tingginya aktivitas metabolisme enzim *Esterases* pada *Anopheles subsciptus* di Sri Lanka menyebabkan *Potential Resistance* terhadap malathion. Di sisi lain, rendahnya aktivitas enzim *Glutathione-S-transferase* (GSTs) pada *Anophelessubsciptus* di Sri Lanka menyebabkan status kerentanan (mortalitas) nyamuk yang tinggi terhadap  $\lambda$ –*Cyhalothrin*.<sup>(14);(19)</sup>

Pengendalian vektor malaria secara umum di Afganistan menunjukkan resistensi *An. superpictus* terhadap insektisida Piretroid (*Deltametrin*, *Permetrin*) dan DDT. Namun, hal unikunya di Badakhshan justru menunjukkan tingkat mortalitas *An. superpictus* yang tinggi pada semua jenis insektisida kecuali *deltametrin*. Penggunaan pestisida saat ini di lahan pertanian dan meningkatnya aplikasi LLINs untuk pengendalian vektor memicu terjadinya resistensi insektisida.<sup>(18);(20);(18)</sup>

Pengetahuan tentang mekanisme resistensi perlu dikembangkan sebagai langkah strategi pengendalian vektor dan bisa memprediksi isu terkini terhadap perubahan pola resistensi populasi vektor.<sup>(18);(20);(21);(22)</sup> Secara umum, terjadinya resistensi dipengaruhi beberapa faktor, utamanya penggunaan insektisida yang lama dan dosis yang tidak tepat. Insektisida yang sama atau sejenis secara terus-menerus terhadap semua stadium pertumbuhan vektor maka resistensinya berlangsung lebih cepat jika



dibandingkan dengan penggunaan insektisida secara bergantian dari kelompok kimia dan cara kerja yang berbeda.<sup>(23)</sup>

Resistensi vektor juga dipengaruhi oleh formulasi yang mempunyai aktivitas yang sama, efek residual lama dan biologi spesies vektor (perkembang biakan, jumlah keturunan dan mobilitas vektor yang mengalami resistensi). Penyemprotan residual menyebabkan regenerasi vektor *Anopheles* yang laju resisten lebih cepat dibandingkan dengan intervensi lain, karena peluang kontak antara vektor dengan bahan aktif lebih besar. Oleh karena itu, kajian terkait pola kerentanan spesies *Anopheles* yang berbeda-beda dan faktor ekologi serta bionomik memiliki pengaruh terhadap monitoring resistensi insektisida pada semua kawasan endemis malaria.<sup>(18);(23);(24)</sup>

Akhir-akhir ini faktor genetika juga menjadi determinan resistensi vektor terhadap insektisida tertentu. Konsep yang dikenal yaitu mutasi *Knockdown resistance (kdr)*, dimana sisi aktif sodium gen mengalami mutasi. Mekanisme resistensi utamanya ditemukan terhadap insektisida *Pyrethroids*.<sup>(25)</sup>

Penentuan genotip *kdr* menggunakan uji PCR. Salah satu keterlibatan mutasi *kdr* allel pada posisi 1014F dan 1014S dari insektisida permetrin di berbagai lokasi penelitian di Burkina Faso dan Kamerun yaitu melalui uji bioassay dengan pengambilan sampel form M dan S dari nyamuk *Anopheles gambiae s.l.*<sup>(9);(26)</sup> Studi lain di Afganistan ditemukan *An. stephensi* dengan pola genotip allel L1014S lebih dominan dibandingkan L1014F.<sup>(18)</sup>

Keberadaan frekuensi rata-rata allel 1014F yang ditemukan di Lampung Selatan (Indonesia) sebesar 55.8% pada *An. sondaicus*, *An. aconitus*, *Anopheles subpictus* dan *An. vagus*.<sup>(27)</sup> Hal ini membuktikan bahwa *kdr* 1014 F allel mendukung resistensi nyamuk terhadap DDT dan Pyrethroid di daerah tersebut.

### 3.3 Alternatif solusi terhadap masalah resistensi insektisida

Alternatif solusi masalah resistensi vektor *Anopheles* dewasa terhadap insektisida yaitu melalui program pengendalian vektor terpadu. Insektisida sintetis hemat biaya dan ramah lingkungan perlu dikembangkan. Adanya rekayasa ekologi atau lingkungan, modifikasi rumah, biopestisida dan insektisida mikroba yang tahan lama.<sup>(28);(29)</sup> Metode pengendalian vektor yang bertahan dalam waktu lama akan meningkatkan efektivitas biaya dari implementasi program pengendalian vektor.<sup>(30)</sup> Upaya surveilans dan manajemen resistensi perlu ditingkatkan di kawasan endemik malaria untuk mendukung keberhasilan penurunan prevalensi malaria.<sup>(31)</sup> Oleh sebab itu, pengendalian vektor malaria memerlukan informasi dasar mengenai data surveilans vektor terkait spesies dan bionomik.<sup>(6)</sup>

Metabolisme resistensi vektor dapat dikembangkan melalui penilaian paparan selain bahan aktif insektisida, seperti determinan polusi perkotaan atau pencemaran lingkungan lainnya.<sup>(22)</sup> Upaya untuk menanggulangi dan menghambat berkembangnya strain resisten, hendaknya berdasar pada pemikiran penggunaan insektisida yang selektif sebagai berikut: 1) Penggunaan insektisida secara rasional, pengembangan dan mengoptimalkan penggunaan produk baru, 2) Aspek toksisitas akut dan kronik dari suatu insektisida, persistensi lingkungan, dan akumulasi residu pada tubuh manusia perlu diperhitungkan, 3) Aspek dampak kesehatan dan lingkungan perlu dievaluasi kembali, 4) Mengikuti perkembangan mekanisme resistensi target populasi vektor 5) Penggunaan insektisida sesuai dengan Standar Operasional Prosedur (SOP) dan harus dibawah pengawasan institusi terkait.<sup>(32)</sup>

## 4. Simpulan

Berbagai laporan hasil penelitian baik dalam bentuk jurnal maupun buku terkait teori yang relevan dari berbagai penjuru dunia menjelaskan bahwa pengendalian vektor spesies *Anopheles* menggunakan insektisida kimia dapat menyebabkan terjadinya resistensi *Anopheles* terhadap insektisida kimia tertentu. Keterlibatan mutasi *kdr* (faktor genetik) dalam mekanisme resistensi, faktor bio-ekologi dan faktor operasional (jenis insektisida, teknik aplikasi, dosis, frekuensi, waktu dan cara aplikasi (intervensi) sebagai penyebab resistensi insektisida kimia.

Kebijakan manajemen resistensi insektisida oleh pemerintah bisa ditempuh melalui koordinasi lintas sektor dan lintas disiplin untuk menghambat, menunda atau menghentikan perkembangan populasi vektor yang resisten misalnya melalui pengkajian, penelitian, dan

pengembangan mekanisme resistensi insektisida secara berkelanjutan untuk mencapai target bebas malaria tahun 2020.

#### Daftar Pustaka

1. Arsin AA. *Malaria di Indonesia: Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Makassar: Masagena Press; 2012.
2. Anies A. *Seri Lingkungan dan Penyakit Manajemen Berbasis Lingkungan: Solusi Mencegah dan Menanggulangi Penyakit Menular*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 2006.
3. Rusdi M. *Arthropoda Anopheles* [Internet]. 2012. Available from: <http://rusdhyrsc17.blogspot.com/>
4. WHO | *World Malaria Report 2011* [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 8]. Available from: [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/en/](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/)
5. Soedarto S. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran*. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
6. Djati AP, Priyanto D, Ismanto H, Ustiawan A. Fauna Nyamuk Anopheles Di Desa Lemahjaya, Kecamatan Wanadadi, Kabupaten Banjarnegara. *Balaba*. 2012 Desember;8(2):37–40.
7. Ikawati B, Ustiawan A, Yusup MU. Survei Entomologi dalam Rangka Kewaspadaan Dini Penularan Malaria di Desa Kendaga, Kecamatan Banjarnegara, Kabupaten Banjarnegara Tahun 2012. *Balaba J Litbang*. 2014 Aug 1;9(2 Des).
8. *Kasus Malaria Di Indonesia Menurun 5 Tahun Terakhir* [Internet]. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://infopublik.id/read/153431/kasus-malaria-di-indonesia-menurun-5-tahun-terakhir.html>
9. Nwane P, Etang J, Chouaïbou M, Toto JC, Koffi A, Mimpfoundi R, et al. Multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* s.l. populations from Cameroon, Central Africa. *Parasit Vectors*. 2013;6:41.
10. Oduola AO, Idowu ET, Oyebola MK, Adeogun AO, Olojede JB, Otubanjo OA, et al. Evidence of carbamate resistance in urban populations of *Anopheles gambiae* s.s. mosquitoes resistant to DDT and deltamethrin insecticides in Lagos, South-Western Nigeria. *Parasit Vectors*. 2012 Jun 11;5:116.
11. Ossè R, Aikpon R, Padonou GG, Oussou O, Yadouléton A, Akogbéto M. Evaluation of the efficacy of bendiocarb in indoor residual spraying against pyrethroid resistant malaria vectors in Benin: results of the third campaign. *Parasit Vectors*. 2012;5:163.
12. Glunt KD, Abílio AP, Bassat Q, Buló H, Gilbert AE, Huijben S, et al. Long-lasting insecticidal nets no longer effectively kill the highly resistant *Anopheles funestus* of southern Mozambique. *Malar J*. 2015 Aug 5;14:298.
13. WHO | *Conditions for use of long-lasting insecticidal nets treated with a pyrethroid and piperonyl butoxide* [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/use-of-pbo-treated-lins/en/>
14. Surendran SN, Jude PJ, Weerathne TC, Parakrama Karunaratne S, Ramasamy R. Variations in susceptibility to common insecticides and resistance mechanisms among morphologically identified sibling species of the malaria vector *Anopheles subpictus* in Sri Lanka. *Parasit Vectors*. 2012;5:34.
15. Jamaluddin J. *Pengaruh Jenis Insektisida Terhadap Kerentanan Vektor Nyamuk Anopheles Spp Di Kota Batam*. [Medan]: Universitas Sumatera Utara; 2010.
16. Firmansyah F, Wahid A, Arsin A. *Efikasi Kelambu Berinsektisida Setelah Pencucian Berulang Terhadap Nyamuk Aedes Aegypti Malaria Center Kabupaten Halmahera Selatan*. [Makassar]: Universitas Hasanuddin; 2013.
17. Qin Q, Li Y, Zhong D, Zhou N, Chang X, Li C, et al. Insecticide resistance of *Anopheles sinensis* and *An. vagus* in Hainan Island, a malaria-endemic area of China. *Parasit Vectors*. 2014;7:92.
18. Ahmad M, Buhler C, Pignatelli P, Ranson H, Nahzat SM, Naseem M, et al. Status of insecticide resistance in high-risk malaria provinces in Afghanistan. *Malar J*. 2016 Feb 18;15.
19. Walker CH, Sibly RM, Hopkin SP, Peakall DB. *Principles of Ecotoxicology*. 3rd ed. New York: CRC Press; 2005.

20. Corbel V, Guessan RN. Distribution, Mechanisms, Impact and Management of Insecticide Resistance in Malaria Vectors: A Pragmatic Review. Manguin S, editor. *Rijeka: In Tech*; 2013. 579-633 p.
21. WHO | *Global Plan for Insecticide Resistance Management in Malaria Vectors* [Internet]. WHO. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/gpirm/en/>
22. Reid MC, McKenzie FE. The Contribution of Agricultural Insecticide Use to Increasing Insecticide Resistance in African Malaria Vectors. *Malar J.* 2016 Feb 19;15.
23. Djojosumarto P. *Pestisida dan Aplikasinya*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2008.
24. Direktur Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. *Pedoman Penggunaan Insektisida (Pestisida) dalam Pengendalian Vektor*. Kementerian Kesehatan RI; 2012.
25. Zhang H, Liu Y, Hu T, Zhou R, Chen J, Qian D, et al. Knockdown Resistance of Anopheles Sinensis in Henan Province, China. *Malar J.* 2015;14:137.
26. Badolo A, Traore A, Jones CM, Sanou A, Flood L, Guelbeogo WM, et al. Three Years of Insecticide Resistance Monitoring in Anopheles Gambiae in Burkina Faso: Resistance on the Rise? *Malar J.* 2012;11:232.
27. Syafruddin D, Hidayati AP, Asih PB, Hawley WA, Sukowati S, Lobo NF. Detection of 1014F kdr Mutation in Four Major Anopheline Malaria Vectors in Indonesia. *Malar J.* 2010 Nov 8;9:315.
28. Okumu FO, Govella NJ, Moore SJ, Chitnis N, Killeen GF. Potential benefits, limitations and Target Product-Profiles of Odor-Baited Mosquito Traps for Malaria Control in Africa. *PLoS One.* 2010 Jul 14;5(7):e11573.
29. Imbahale SS, Githeko A, Mukabana WR, Takken W. Integrated mosquito Larval Source Management Reduces Larval Numbers in Two Highland Villages in Western Kenya. *BMC Public Health.* 2012;12:362.
30. Kamareddine L. The Biological Control of the Malaria Vector. *Toxins.* 2012 Sep 19;4(9):748–67.
31. Chanda E. *Malaria Control & Elimination Malaria Vector Surveillance and Insecticide Resistance Monitoring and Management*. Lusaka: Malaria Control dan Elimination Editorial; 2015.
32. Mnzava AP, Knox TB, Temu EA, Trett A, Fornadel C, Hemingway J, et al. Implementation of the Global Plan for Insecticide Resistance Management in Malaria Vectors: Progress, Challenges and the Way Forward. *Malar J.* 2015;14:173.