

Investigasi dan Pemetaan Resistensi Nyamuk *Anopheles* di Wilayah Endemik di Kabupaten Sumbawa

Herni Hasifah^{1*}, Nikodimus Rinenggantias²

¹ Program Studi S1 Kesehatan Masyarakat, STIKES Griya Husada Sumbawa, Nusa Tenggara Barat 84312, Indonesia

² Program Studi S1 Keperawatan, STIKES Griya Husada Sumbawa, Nusa Tenggara Barat 84312, Indonesia

*Corresponding author: yenihhasifah@gmail.com



©2026. This open-access article is distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Info Artikel: Diterima 29 Oktober 2025 ; Direvisi 13 Desember 2025 ; Disetujui 7 Januari 2026

Tersedia online : 13 Januari 2026 ; Diterbitkan secara teratur : Februari 2026



Cara sitasi: Hasifah H, Rinenggantias N. Investigasi dan Pemetaan Resistensi Nyamuk *Anopheles* di Wilayah Endemik di Kabupaten Sumbawa. Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia [Online]. 2026 Feb;25(1):28-38. <https://doi.org/10.14710/jkli.78923>.

ABSTRAK

Latar belakang: Malaria merupakan penyakit yang ditularkan melalui vektor dan hingga kini masih menjadi salah satu persoalan utama kesehatan masyarakat di Indonesia. Penyakit ini ditandai dengan angka kesakitan dan kematian yang relatif tinggi serta berpotensi memicu terjadinya Kejadian Luar Biasa (KLB). Indonesia termasuk dalam kelompok negara endemis yang masih melaporkan satu atau lebih kasus *indigenous* setiap tahunnya. Berdasarkan data tahun 2019, tercatat bahwa 67% dari total kematian akibat malaria terjadi pada anak-anak berusia di bawah lima tahun, dengan tingkat kematian sebesar 10 per 100.000 penduduk yang tergolong berisiko. Keberhasilan program pengendalian vektor sangat bergantung pada pelaksanaannya yang didasarkan pada data serta informasi yang akurat mengenai karakteristik vektor, kondisi lingkungan tempat berkembangbiaknya, dan perilaku masyarakat di wilayah tersebut. Penelitian ini bertujuan melakukan analisis dan pemetaan resistensi *Anopheles* terhadap guna pengendalian malaria di wilayah endemik kabupaten Sumbawa.

Metode: Desain penelitian menggunakan desain observasional dan survei entomologi dengan uji resistensi insektisida. Penelitian dilakukan di seluruh desa yang ada di Kecamatan Ropang sebagai wilayah endemis malaria dan dilakukan pada bulan Mei - September 2025. Pengambilan jentik dilakukan dengan metode *larva dipping* menggunakan gayung standar dan uji resistensi menggunakan WHO *standard bioassay* dengan kertas impregnasi Bendiocarb 80%.

Hasil: Hasil uji bioassay menunjukkan bahwa populasi *Anopheles* dari Desa Ranan, Desa Lebin dan Lebangkar masih berada pada kategori rentan terhadap insektisida Bendiocarb 80% dengan tingkat mortalitas konsisten di atas 98%. Sedangkan populasi *Anopheles* dari Desa Ropang, Desa Lawin dan titik tambang di Desa Ranan menunjukkan adanya resistensi terutama pada dosis rendah hingga menengah, meskipun pada konsentrasi tertinggi respon mortalitas meningkat hingga kategori rentan.

Simpulan: Terdapat variasi spasial pola resistensi yang penting untuk dipertimbangkan dalam strategi pengendalian malaria berbasis IRS dan manajemen rotasi insektisida di wilayah penelitian.

Kata kunci: Kesehatan Masyarakat; Malaria; Pemetaan dan Resistensi.

ABSTRACT

Title: Investigation and Mapping of *Anopheles* Mosquito Resistance in Endemic Areas in Sumbawa Regency

Background: Malaria is a vector-borne disease and remains one of the major public health issues in Indonesia. This disease is characterized by relatively high morbidity and mortality rates and has the potential to trigger an

outbreak. Indonesia is among the endemic countries that still report one or more indigenous cases each year. Based on 2019 data, 67% of total malaria deaths occurred in children under five years of age, with a mortality rate of 10 per 100,000 at-risk residents. The success of vector control programs is highly dependent on their implementation based on accurate data and information regarding vector characteristics, the environmental conditions in which they breed, and the behavior of the community in the area. This study aims to analyze and map *Anopheles* resistance for malaria control in the endemic area of Sumbawa district.

Method: The study design used observational and entomological survey methods with insecticide resistance testing. The study was conducted in all villages in the Ropang subdistrict, an endemic malaria area, from May to September 2025. Larvae were collected using the larval dipping method with a standard dipper, and resistance testing was conducted using the WHO standard bioassay with 80% Bendiocarb impregnated paper.

Result: Bioassay results show that the *Anopheles* populations in Ranan Village, Lebin Village, and Lebangkar Village are still vulnerable to Bendiocarb 80% insecticide, with mortality rates consistently above 98%. Meanwhile, the *Anopheles* populations from Ropang Village, Lawin Village, and the mining site in Ranan Village showed resistance, especially at low to medium doses, although at the highest concentration, the mortality response increased to the susceptible category..

Conclusion: There are spatial variations in resistance patterns that are important to consider in IRS malaria control strategies and insecticide rotation management in the study area.

Keywords: Public Health; Malaria; Mapping and Resistance.

PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi salah satu tantangan utama kesehatan masyarakat di Indonesia sebagai penyakit menular yang terus memengaruhi berbagai lapisan masyarakat. Penyakit ini merupakan infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditransmisikan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*.¹ Dampaknya tidak hanya terbatas pada aspek kesehatan individu, tetapi juga berimplikasi luas terhadap penurunan kualitas sumber daya manusia serta timbulnya berbagai persoalan sosial dan ekonomi. Berdasarkan *World Malaria Report* tahun 2016, tercatat sekitar 212 juta kasus baru malaria di dunia dengan angka kematian mencapai kurang lebih 429 ribu jiwa.² Indonesia menempati posisi ketiga sebagai negara dengan jumlah kasus tertinggi setelah Pakistan dan Papua Nugini. Selain itu, laporan tersebut juga menunjukkan adanya peningkatan jumlah kasus di beberapa negara lain seperti Indonesia, India, Myanmar, Afghanistan, dan Kepulauan Solomon.³ Di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB), kasus malaria masih ditemukan di beberapa wilayah, termasuk di Kabupaten Sumbawa. Daerah ini tergolong sebagai kawasan endemik malaria dan menjadi salah satu prioritas utama dalam program eliminasi penyakit tersebut. Berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Kabupaten Sumbawa tahun 2025, tercatat sepuluh kecamatan yang masih melaporkan adanya kasus malaria, dengan Kecamatan Ropang menjadi wilayah dengan jumlah kasus tertinggi, yakni mencapai 20 kasus. Temuan surveilans entomologi menunjukkan bahwa populasi nyamuk *Anopheles* di Kecamatan Ropang semakin sulit dikendalikan menggunakan insektisida yang umum dipakai. Kondisi tersebut diperburuk oleh karakteristik wilayah berupa area hutan yang juga menjadi lokasi aktivitas pertambangan rakyat dengan tingkat mobilitas penduduk yang tinggi. Selain itu, topografi daerah yang bergunung dan memiliki tingkat kelembapan relatif tinggi turut menjadi faktor penghambat dalam upaya eliminasi vektor malaria.⁴

Komitmen dalam upaya pengendalian penyakit malaria merupakan tanggung jawab kolektif yang memerlukan perhatian dan keterlibatan seluruh pihak. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia telah menetapkan strategi khusus melalui peta jalan eliminasi malaria dan pencegahan penularannya, sebagaimana tertuang dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1988/2024.⁵ Program pengendalian vektor malaria dengan pendekatan kimiawi, seperti penyemprotan residu di dalam ruangan (Indoor Residual Spraying/IRS), terutama dalam penggunaan insektisida terhadap nyamuk dewasa, dapat memicu proses seleksi alami pada populasi sasaran insektisida tersebut. Penggunaan insektisida kimia untuk mengendalikan vektor *Anopheles* berpotensi menimbulkan resistensi nyamuk terhadap jenis insektisida tertentu.⁶ Oleh sebab itu, pelaksanaan pengendalian vektor perlu didasarkan pada informasi epidemiologi dan entomologi yang spesifik di wilayah endemis. Sejalan dengan panduan global, WHO merekomendasikan dua pendekatan utama untuk pengendalian nyamuk dewasa, yakni penggunaan kelambu berinsektisida serta penyemprotan residu di area dalam ruangan.⁷

Fenomena resistensi terhadap insektisida menjadi hambatan substansial dalam efektivitas intervensi berbasis kimiawi untuk pengendalian malaria. Untuk menjamin keberlanjutan efektivitas program tersebut, diperlukan kegiatan uji resistensi atau uji kerentanan (*susceptibility test*) yang berfungsi mengidentifikasi tingkat kekebalan populasi vektor malaria terhadap insektisida yang digunakan dalam pengendalian.⁸ Bendiocarb 80% merupakan salah satu insektisida yang digunakan dalam pengendalian vektor. Sehingga resistensi terhadap Bendiocarb 80% perlu dipetakan karena insektisida ini masih dipakai dalam program pengendalian vektor di Indonesia, khususnya di Kecamatan Ropang.

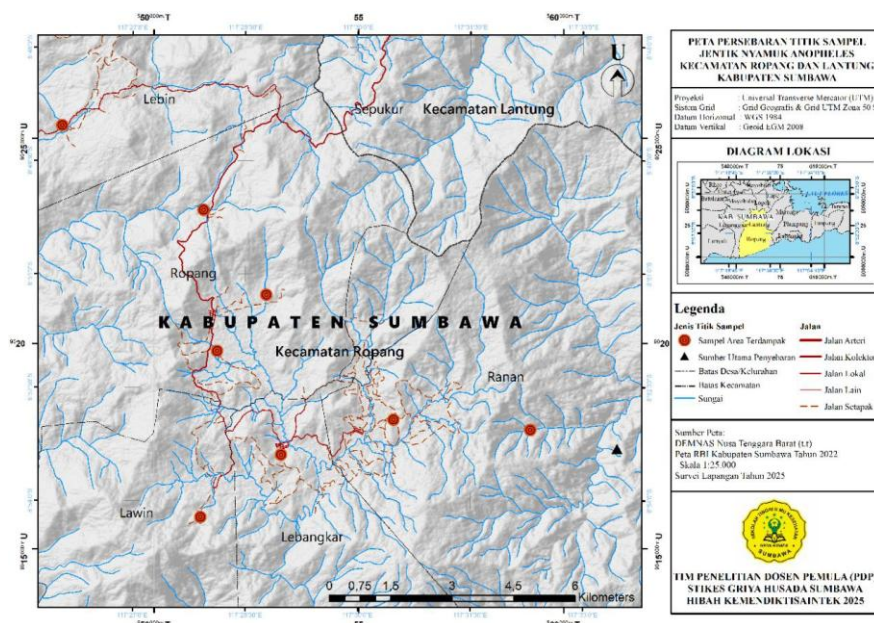
Penelitian mengenai uji resistensi *Anopheles* terhadap insektisida di Kabupaten Sumbawa hingga saat ini belum pernah dilakukan, sehingga tidak tersedia data empiris mengenai tingkat kerentanan vektor terhadap insektisida yang digunakan dalam program pengendalian, termasuk Bendiocarb 80%. Kajian penelitian sebelumnya umumnya berfokus pada distribusi spesies dan surveilans kasus malaria, namun belum mengevaluasi resistensi vektor maupun variasi kerentanannya pada tingkat wilayah.

Pemetaan resistensi di Kecamatan Ropang menjadi signifikan karena wilayah ini terdiri atas enam desa endemis yang memiliki kondisi ekologis, paparan insektisida, serta aktivitas masyarakat yang berbeda terutama aktivitas tambang rakyat, sehingga berpotensi menghasilkan pola resistensi yang tidak seragam. Penelitian ini berbeda dari studi sebelumnya karena tidak hanya melakukan uji resistensi menggunakan WHO standard bioassay terhadap insektisida Bendiocarb 80%, tetapi juga mengintegrasikan analisis spasial berbasis GIS untuk menggambarkan variasi resistensi secara geografis. Pendekatan ini memberikan nilai kebaruan yang jelas, sekaligus menyediakan dasar ilmiah yang lebih kuat bagi perencanaan strategi IRS dan manajemen rotasi insektisida di wilayah endemis Kabupaten Sumbawa. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui tingkat resistensi *Anopheles* dan mengajukan peta spasial resistensi *Anopheles* terhadap Bendiocarb 80% di Kecamatan Ropang guna pengendalian vektor yang lebih baik.

MATERI DAN METODE

Desain penelitian menggunakan desain observasional dan survei entomologi dengan uji resistensi insektisida. Penelitian dilakukan diseluruh desa yang ada di Kecamatan Ropang sebagai wilayah endemis malaria. Pengumpulan sampel jentik nyamuk *Anopheles* diambil dari habitat alami nyamuk kemudian pemeliharaan dilakukan mulai dari jentik sampai fase dewasa di laboratorium lapangan. Pengambilan jentik dilakukan dengan metode *larva dipping* menggunakan gayung standar dan uji resistensi menggunakan WHO *standard bioassay* dengan kertas impregnasi Bendiocarb 80%. Identifikasi spesies dilakukan menggunakan kunci taksonomi *Anopheles* Indonesia sehingga spesies yang diuji dipastikan secara morfologi, yaitu *Anopheles aconitus* yang merupakan spesies dominan pada lokasi penelitian. Penetapan spesies dilakukan sebelum uji bioassay mengingat status resistensi sangat dipengaruhi karakteristik spesies.

Gambar 1 menunjukkan lokasi penelitian sekaligus titik sampling jentik nyamuk. Titik segitiga hitam pada Peta Lokasi Penelitian menunjukkan lokasi utama penyebaran nyamuk malaria yang merupakan wilayah pertambangan rakyat yang biasa digunakan oleh warga masyarakat mencari rezeki. Kondisi geografis hutan yang lembab dan medan lokasi yang ekstrim menjadi salah satu tantangan tersendiri dalam program eliminasi malaria pada lokasi ini. Delapan lokasi lainnya yang tersebar pada 5 desa merupakan wilayah terdampak yang warga masyarakatnya terkena malaria akibat mobilitas dari daerah pertambangan.



Gambar 1 Peta Lokasi kecamatan Ropang

Adapun Proses pengambilan sampel jentik nyamuk, proses beternak nyamuk dan pengujian laboratorium dilakukan untuk mengukur tingkat resistensi *Anopheles* terhadap insektisida adalah sebagai berikut :

1. Pengambilan sampel jentik nyamuk dilakukan pada enam titik lokasi endemis malaria, yaitu Desa Ropang, Desa Lawin, Desa Lebangkar, Desa Lebin, Desa Ranau, dan Titik Lokasi Tambang Rakyat. Habitat potensial

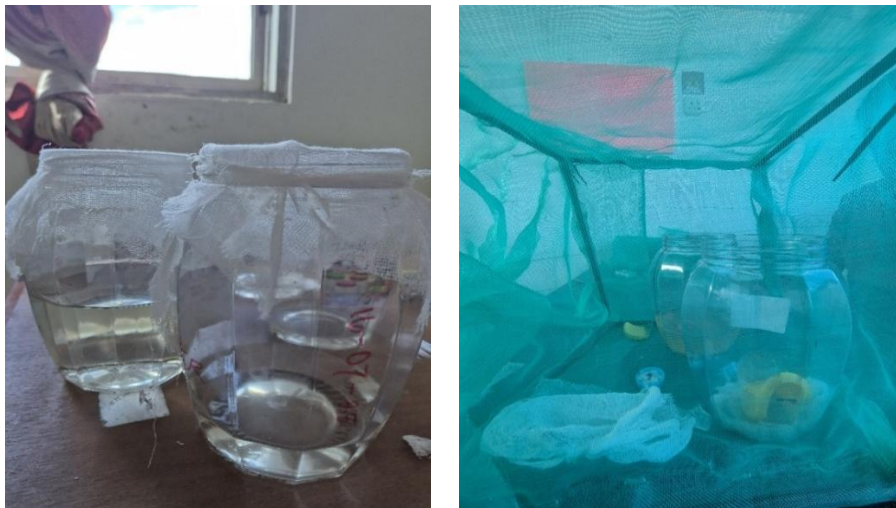
yang menjadi target pengambilan mencakup genangan air pada bekas galian tambang, saluran irigasi, dan kubangan alami.

2. Pengambilan dilakukan dengan metode *larval dipping* menggunakan gayung standar, kemudian jentik yang diuji seperti yang terlihat pada Gambar 2. Larva yang positif merupakan jentik *Anopheles* dimasukkan ke dalam wadah aquarium berisi air habitat asal untuk menjaga kestabilan kondisi fisik dan kimia.
3. Setelah proses identifikasi jentik dilakukan, dilanjutkan dengan proses berternak jentik tersebut seperti yang terlihat pada Gambar 3.



Gambar 2 Sampling Nyamuk *Anopheles*

4. Jentik yang diperoleh dikembangkan di laboratorium lapangan hingga mencapai fase dewasa



Gambar 3 Pengembangbiakan Nyamuk *Anopheles*

Uji resistensi insektisida dilakukan mengikuti pedoman WHO *susceptibility test* dengan modifikasi pada penyediaan kertas impregnasi insektisida. Kertas impregnasi komersial Bendiocarb 0,1% tidak tersedia di wilayah penelitian, sehingga dilakukan modifikasi metode dengan menyiapkan kertas impregnasi mandiri berbasis formulasi Bendiocarb 80% WP. Modifikasi ini mengacu pada prinsip kesetaraan paparan insektisida sebagaimana dijelaskan dalam penelitian,⁹ yang menunjukkan bahwa variasi substrat dan teknik impregnasi diperbolehkan selama konsentrasi bahan aktif per satuan luas permukaan terstandar dan distribusinya homogen. Larutan Bendiocarb disiapkan dalam tiga volume, yaitu 3 mL, 4 mL, dan 5 mL, untuk

menghasilkan rentang paparan yang ekuivalen dengan konsentrasi diskriminatif WHO (0,1%). Setiap volume diimpregnasikan pada kertas filter steril berukuran standar, diangin-anginkan dalam kondisi gelap dan berventilasi, kemudian digunakan sebagai kertas perlakuan pada uji bioassay. Setiap perlakuan terdiri dari empat ulangan dengan 20–25 individu nyamuk per tube, sedangkan kontrol menggunakan kertas tanpa insektisida. Pengujian dilakukan pada suhu 25–28°C dan kelembapan 70–80%. Nyamuk dipaparkan selama 60 menit dalam *exposure tube*, kemudian dipindahkan ke *holding tube* yang berisi kapas larutan gula 10%, dan mortalitas diamati setelah 24 jam. Mortalitas dihitung berdasarkan jumlah individu mati pada akhir periode observasi, dan koreksi Abbott diterapkan apabila mortalitas kontrol berada pada kisaran 5–20%. Interpretasi status kerentanan menggunakan kriteria WHO, yaitu mortalitas > 98% dikategorikan rentan, 90–97% memerlukan konfirmasi resistensi, dan < 90% dinyatakan resisten. Data mortalitas dari tiap desa dianalisis berdasarkan volume insektisida dan dipetakan menggunakan perangkat lunak GIS untuk menggambarkan variasi spasial resistensi antar lokasi penelitian



Gambar 4 Proses Penyemprotan Bendiocar 80% pada Nyamuk *Anopheles* Dewasa

5. Hasil uji laboratorium dianalisis dan dipetakan menggunakan GIS untuk memahami distribusi spasial resistensi nyamuk serta mengarahkan intervensi pengendalian vektor yang lebih efektif. Hasil uji laboratorium didapatkan uji resistensi pada jentik nyamuk dengan menggunakan metode WHO dengan menggunakan standar berikut,

- 98–100 = rentan
- 90–97 = kemungkinan resisten
- <90 = resisten

Pemetaan spasial dilakukan untuk menggambarkan distribusi kerentanan vektor pada tingkat desa di wilayah penelitian. Proses pemetaan menggunakan perangkat lunak ArcMap 10.8.2, yang dipilih karena memiliki kemampuan analitis yang memadai untuk pengolahan data spasial berbasis titik dan penyajian visual tematik pada skala lokal. Data koordinat setiap lokasi pengambilan sampel dimasukkan sebagai titik acuan, kemudian diolah menjadi peta tematik berdasarkan kategori kerentanan akhir hasil uji bioassay. Pendekatan yang digunakan bersifat point-based mapping, yakni setiap titik sampel merepresentasikan kondisi faktual lokasi tersebut tanpa proses interpolasi ruang seperti *Inverse Distance Weighting* (IDW) atau Kriging. Dengan demikian, peta yang dihasilkan tidak membentuk permukaan prediktif, tetapi menampilkan kondisi empirik yang secara langsung mencerminkan variasi spasial status kerentanan *Anopheles* antar desa.

Validasi spasial dilakukan secara deskriptif dengan membandingkan kesesuaian nilai kategori kerentanan pada peta terhadap hasil pengamatan lapangan. Validasi ini difokuskan pada konsistensi representasi geografis, karena penelitian tidak menggunakan dataset pemetaan atau referensi eksternal untuk pengujian akurasi spasial. Seluruh proses pemetaan dilakukan untuk memastikan bahwa distribusi status kerentanan yang ditampilkan merupakan cerminan langsung hasil survei entomologi, sehingga interpretasi spasial didasarkan pada data empiris tanpa pemodelan tambahan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji resistensi dilakukan terhadap insektisida Bendiocarb 80% yang dipilih karena penggunaannya relatif luas dalam upaya pengendalian vektor di wilayah Kecamatan Ropang. Pengujian berlangsung selama 3 hari dengan variasi dosis Bendiocarb 80% (3, 4, 5 mL) yang berbeda setiap harinya. Nyamuk dewasa betina digunakan sebagai uji sampel, kemudian dimasukkan ke dalam wadah uji yang telah dilapisi kertas saring terimpregnasi Bendiocarb 80% sesuai dosis yang ditentukan. Berdasarkan uji resistensi nyamuk *Anopheles* menggunakan insektisida Bendiocarb 80% didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Uji Resistensi Nyamuk *Anopheles* dengan Menggunakan Insektisida Bendiocarb 80%

Lokasi	Dosis (mL)	n/Tabung Ulangan	Jumlah Terpapar	Total Mati	% Mortalitas	Rata-rata (%)	SD	Kategori WHO	Kontrol (%)	
Ranan	3	25	4	100	94	94.0	94.3	1.3	Susceptible	0
	4	25	4	100	97	97.0	97.3	1.0	Possible Resistance	0
	5	25	4	100	99	99.0	99.3	0.5	Susceptible	0
Lebin	3	25	4	100	100	100	100	0	Susceptible	0
	4	25	4	100	100	100	100	0	Susceptible	0
	5	25	4	100	100	100	100	0	Susceptible	0
Ropang	3	25	4	100	82	82.0	82.0	1.3	Resistance	0
	4	25	4	100	89	89.0	89.3	1.0	Resistance	0
	5	25	4	100	96	96.0	96.0	0.8	Possible Resistance	0
Lebangkar	3	25	4	100	99	99.0	99.0	0.5	Susceptible	0
	4	25	4	100	100	100	100	0	Susceptible	0
	5	25	4	100	100	100	100	0	Susceptible	0
Lawin	3	25	4	100	78	78.0	78.6	1.3	Resistance	0
	4	25	4	100	92	92.0	92.0	0.8	Possible Resistance	0
	5	25	4	100	99	99.0	99.0	0.5	Susceptible	0
Tambang Rakyat	3	25	4	100	74	74.0	71.4	1.5	Resistance	0
	4	25	4	100	88	88.0	88.0	0.8	Resistance	0
	5	25	4	100	99	99.0	99.0	0.5	Susceptible	0

(Sumber : Data Primer, 2025)

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil uji resistensi pada populasi *Anopheles* dari Desa Ranan, Desa Lebin, dan Desa Lebangkar masih berada pada kategori rentan terhadap insektisida Bendiocarb 80% dengan tingkat mortalitas di atas 98%. Sedangkan populasi nyamuk dari desa Ropang, Desa Lawin dan titik tambang di Desa Ranan menunjukkan adanya resistensi terutama pada dosis rendah hingga menengah, meskipun pada konsentrasi tertinggi respon mortalitas meningkat hingga kategori rentan. Hasil uji resistensi yang dilakukan terhadap populasi nyamuk *Anopheles* sp. di Desa Ropang menunjukkan bahwa spesies tersebut telah mengalami resistensi terhadap insektisida Bendiocarb 80%. Persentase kematian nyamuk yang diperoleh berada pada kisaran 81,3–93,8%, atau di bawah ambang batas 90%, yang mengindikasikan tingkat resistensi yang tergolong tinggi. Berdasarkan klasifikasi yang ditetapkan oleh WHO mengenai status resistensi vektor terhadap insektisida, tingkat kematian nyamuk di bawah 90% dikategorikan sebagai resistensi tinggi, rentang 90–98% termasuk tingkat resistensi sedang, sedangkan 98–100% menunjukkan kondisi nyamuk yang masih rentan terhadap insektisida.¹⁰ Tingkat kerentanan atau resistensi nyamuk *Anopheles* bervariasi tergantung pada musim, tahun, dan zona agroekologis yang berbeda.¹¹ Hasil pengujian statistik uji chi square menggunakan IBM SPSS Versi 27.0 ditunjukkan oleh Tabel 2.

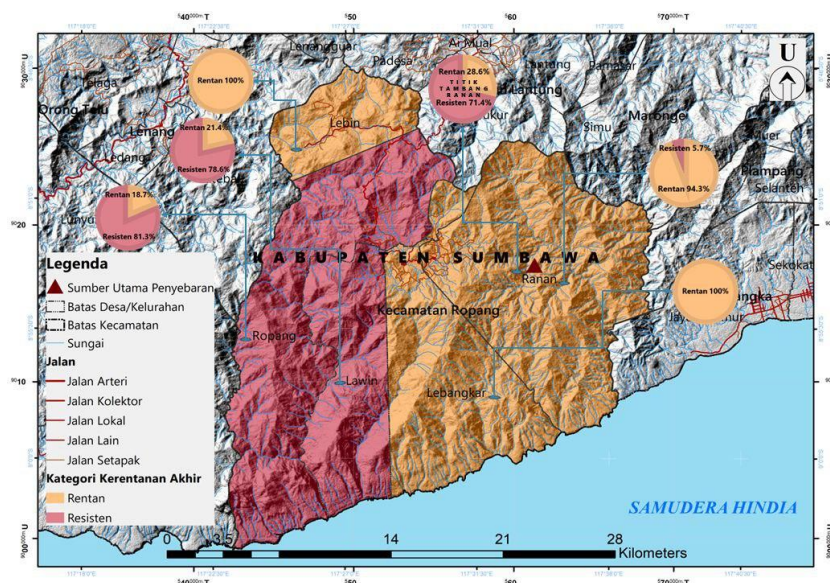
Tabel 2. Hasil Uji chi square Perbedaan Mortalitas *Anopheles* Antar Desa

Statistik	Nilai	df	Nilai Signifikansi
Pearson Chi-Square	84,623 ^a	5	0,001
Likelihood Ratio	109,513	5	0,001
Linear-by-Linear Association	34,045	1	0,001

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19.00.

Tabel 2 menunjukkan adanya perbedaan mortalitas *Anopheles* yang sangat signifikan secara statistik antar desa (Pearson Chi-Square = 84,623; df = 5; p < 0,001). Temuan ini menegaskan bahwa variasi tingkat kematian nyamuk setelah paparan insektisida bukan terjadi secara acak, melainkan berkaitan erat dengan faktor lokasi. Dengan demikian, deskripsi adanya tingkat resistensi yang tinggi pada desa tertentu tidak hanya didasarkan pada perbandingan persentase mortalitas, tetapi diperkuat secara statistik yang menunjukkan heterogenitas respon vektor antar desa. Wilayah Desa Lawin Hasil pengujian status resistensi nyamuk *Anopheles* sp. terhadap insektisida Bendiocarb 80% menunjukkan rentang presentasi kematian 78,6-100 % (<90%) sehingga masuk dalam status resistensi tinggi. Kemudian wilayah Tambang Ranan menunjukkan resistensi tinggi dengan presentasi kematian 71,4-100. Sehingga dari ketiga wilayah Desa yang dengan resistensi paling tinggi yaitu Tambang Ranan,

Lawin dan Ropang. Berikut peta spasial distribusi resistensi nyamuk *Anopheles* di Kecamatan Ropang terlihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Peta Resistensi Nyamuk Anopheles

Uji kerentanan pada dasarnya bertujuan untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya resistensi vektor terhadap insektisida yang digunakan dalam program pengendalian.¹² Pengendalian vektor merupakan salah satu strategi utama dalam menekan laju penularan malaria, dan keberhasilannya sangat bergantung pada tingkat kerentanan nyamuk terhadap insektisida yang diaplikasikan.¹³ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ossé mengungkapkan bahwa *Anopheles gambiae* s.l telah menunjukkan resistensi terhadap insektisida golongan Bendiocarb. Berdasarkan data tahun 2010 di Benin, tingkat mortalitas *Anopheles gambiae* s.l akibat paparan Bendiocarb dan Deltametrin yang digunakan dalam program *Indoor Residual Spraying* (IRS) dan *Long-Lasting Insecticidal Nets* (LLITNs) masing-masing tercatat di Kota Adjohoun sebesar 37,5% dan 9,7%, serta di Kota Dangbo sebesar 64,5% dan 25,7%. Selain itu, aplikasi Bendiocarb pada IRS di Kota Misserete 1 dan 2 menghasilkan tingkat kematian nyamuk berturut-turut 80% dan 75%, sedangkan penggunaan Deltametrin pada LLITNs di Kota Seme hanya mencapai 14,1%. Data tersebut memperlihatkan bahwa populasi *Anopheles gambiae* s.l telah mengalami resistensi terhadap kedua jenis insektisida tersebut, baik dari golongan Bendiocarb maupun Deltametrin.¹⁴ Terjadinya resistensi vektor terhadap insektisida umumnya dipengaruhi oleh penggunaan insektisida yang sama atau memiliki kesamaan sifat secara berulang, termasuk pemanfaatan bahan aktif maupun formulasi dengan mekanisme kerja serupa. Selain faktor tersebut, durasi efek residu insektisida yang berkepanjangan serta karakteristik biologis dari spesies vektor juga berperan penting dalam memicu munculnya resistensi.¹⁵ Variasi yang luas dalam status kerentanan atau resistensi terhadap bahan kimia tersebut, tergantung pada lokasi, riwayat penggunaan insektisida, latar belakang genetik vektor, usia, dan kondisi abdomen nyamuk dewasa, yang semuanya dapat berperan dalam menentukan tingkat kerentanan spesies ini terhadap berbagai insektisida.¹⁶

Berdasarkan dari 6 wilayah sebaran nyamuk *Anopheles* yang telah diuji resistensi menggunakan Insektisida Bendiocarb 80%, menunjukan bahwa Desa Ranan, Lebin dan Lebangkar rentan terhadap insektisida Bendiocarb 80%, sedangkan Desa Ropang, Lawin dan wilayah tambang Ranan resistensi tinggi (<90%). Rendahnya persentase kematian nyamuk menandakan tingginya resistensi nyamuk *Anopheles* sp. Terhadap insektisida. Fenomena resistensi terhadap insektisida dipengaruhi oleh berbagai faktor. Frekuensi serta durasi penggunaan insektisida secara berulang menjadi aspek penting yang perlu diperhatikan, mengingat resistensi serangga terhadap berbagai golongan insektisida umumnya mulai muncul setelah digunakan secara terus-menerus selama 2 hingga 20 tahun.¹⁷ Selain itu, penggunaan formulasi dengan bahan aktif yang sama, efek residu yang berlangsung lama, serta karakteristik biologis vektor turut mempercepat proses terbentuknya resistensi,¹⁸ Perubahan aktivitas sistem enzim pada tubuh nyamuk juga dapat meningkatkan kemampuan detoksifikasi terhadap insektisida, sehingga efektivitasnya menurun dari waktu ke waktu.¹⁹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pola resistensi *Anopheles* di Sumbawa sejalan dengan temuan penelitian²⁰ di Kalimantan. Penelitian tersebut melaporkan mortalitas vektor terhadap insektisida berkisar 70–95%, yang sejalan dengan hasil di tiga desa penelitian di Sumbawa (71,4–93,8%). Kesamaan ini mengindikasikan bahwa paparan insektisida dari IRS maupun pertanian berkontribusi terhadap seleksi resistensi di kedua wilayah. Namun, terdapat perbedaan konteks ekologis yang penting. Kalimantan memiliki heterogenitas lingkungan yang lebih besar, termasuk area hutan, perkebunan, dan tambang yang memengaruhi komposisi spesies vektor. Selain itu, transmisi zoonotik *Plasmodium knowlesi* memperkuat kompleksitas pengendalian. Sementara itu, resistensi di

lokasi penelitian lebih dipengaruhi oleh intensitas IRS, penggunaan insektisida, dan akses geografis yang terbatas. Perbandingan ini menegaskan bahwa resistensi di Sumbawa konsisten dengan tren nasional namun memiliki determinan lokal yang khas.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemetaan risiko berbasis GIS mampu mengidentifikasi variasi spasial kerentanan vektor di wilayah endemis, namun belum menyediakan informasi biologis mengenai status resistensi insektisida. Jika dibandingkan dengan penelitian di Sumatera Selatan yang dilakukan oleh,²¹ yang telah mengombinasikan uji fenotipik WHO dan deteksi molekuler mutasi kdr pada gen VGSC kodon 1014, terlihat bahwa pendekatan multidimensional tersebut menghasilkan pemahaman yang lebih komprehensif terhadap dinamika resistensi. Studi tersebut menunjukkan resistensi fenotipik pada sebagian wilayah meskipun tidak ditemukan mutasi *target-site*, yang mengindikasikan potensi mekanisme resistensi metabolik. Implikasi perbandingan ini menegaskan bahwa penelitian ini memiliki ruang pengembangan penting untuk mengintegrasikan uji bioassay dan analisis genetik ke dalam kerangka spasial. Pendekatan tersebut akan memperkuat kemampuan pemodelan risiko, memungkinkan deteksi dini hotspot resistensi, serta meningkatkan akurasi rekomendasi intervensi berbasis lokasi bagi program pengendalian malaria.

Temuan dari hasil penelitian yang dilakukan oleh²² menunjukkan bahwa kualitas sistem pencatatan, akurasi diagnosis, dan ketepatan pemberian obat memiliki pengaruh signifikan terhadap efektivitas program pengendalian malaria. Hasil tersebut menegaskan bahwa keberhasilan pengendalian malaria tidak hanya bergantung pada karakteristik biologis vektor, tetapi juga pada kuatnya sistem layanan dan manajemen data. Dalam konteks ini, penelitian ini dapat diperkuat melalui integrasi indikator operasional kesehatan masyarakat, terutama terkait konsistensi intervensi IRS dan LLIN yang sangat bergantung pada ketepatan implementasi di lapangan.

Kesehatan manusia pada dasarnya ditentukan oleh interaksi yang kompleks antara aktivitas manusia dengan lingkungan fisik, kimia, dan biologi di sekitarnya.²³ Oleh sebab itu, kejadian infeksi malaria tidak semata-mata disebabkan oleh keberadaan parasit, melainkan juga oleh ketidakseimbangan antara tiga komponen utama, yaitu *host* (manusia), *agent* (parasit), dan *environment* (lingkungan).²⁴ Salah satu komponen lingkungan yang berperan penting dalam mendukung perkembangan larva nyamuk adalah tingkat keasaman air (*pH*) serta keberadaan vegetasi akuatik yang menjadi sumber utama bagi kelangsungan hidupnya.²⁵

Upaya eliminasi malaria bertujuan untuk menghentikan penularan penyakit tersebut di suatu wilayah tertentu. Salah satu pendekatan yang digunakan ialah pemetaan reseptif, yaitu proses identifikasi spasial untuk menggambarkan persebaran vektor malaria pada area yang tergolong rentan maupun tidak rentan terhadap penularan. Pemetaan ini berfungsi menentukan wilayah dengan tingkat risiko tinggi sekaligus menjadi dasar dalam perencanaan strategi pengendalian penyakit malaria. Proses pemetaan dilakukan dengan mempertimbangkan karakteristik habitat nyamuk sebagai faktor penentu keberadaan vektor.²⁶ Secara nasional, gambaran kerentanan *Anopheles* terhadap bendiocarb di Indonesia tampak heterogen, beberapa studi melaporkan kerentanan penuh atau mortalitas tinggi setelah paparan bendiocarb, sementara studi lain menemukan tanda-tanda atau tingkat resistensi yang mengkhawatirkan di lokasi tertentu. Perbedaan ini konsisten dengan situasi negara kepulauan yang memiliki variasi spesies vektor, pola paparan insektisida (program IRS/LLINs dan penggunaan pertanian), serta metode uji yang berbeda antar-penelitian.²⁷

Adaptasi strategi pengendalian vektor melalui kombinasi pendekatan kimia dan non-kimia dapat menerapkan implementasi rotasi insektisida, penggunaan insektisida alternatif, serta pengembangan produk herbal seperti obat nyamuk *spray* berbahan nabati dapat membantu mempertahankan efektivitas jangka panjang program pengendalian nyamuk.²⁸ Pemantauan, pemetaan dan uji resistensi berguna sebagai evaluasi bagi pengambil kebijakan agar pengendalian nyamuk malaria lebih efektif.²⁹ Pemantauan merupakan komponen inti dari sistem yang efektif untuk mendukung eliminasi malaria. Data pemantauan yang buruk akan menghambat negara-negara dalam memantau kemajuan menuju eliminasi dan menargetkan intervensi ke daerah-daerah berisiko sebagai wilayah endemik.³⁰

Rotasi insektisida merupakan salah satu strategi kunci dalam *insecticide resistance management* untuk mencegah atau memperlambat evolusi resistensi pada populasi vektor. Dalam sistem yang menerapkan satu jenis insektisida secara berulang dan homogen, individu dengan gen resistensi memiliki keuntungan reproduktif yang lebih tinggi dibandingkan individu rentan, sehingga resistensi cenderung meningkat dan bertahan dalam populasi.^{31,32} Saat ini, hanya ada empat kelas insektisida dengan dua mekanisme aksi yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk IRS: piretroid, organoklorin, karbamat, dan OP. Piretroid dan DDT memiliki VGSC sebagai situs target. Baik karbamat maupun OP menonaktifkan enzim asetilkolinesterase di sistem saraf. Pyrethroids adalah satu-satunya kelas insektisida yang disetujui oleh WHO untuk digunakan dalam ITNs dan LLITs. Pilihan insektisida yang terbatas dan meningkatnya resistensi insektisida mengancam upaya pengendalian vektor penyakit global saat ini.^{33,34} IRS berpotensi kehilangan efektivitasnya sebagai intervensi utama pengendalian vektor dan dapat berkontribusi pada keberlanjutan transmisi lokal.

Implikasi pemetaan resistensi malaria dalam kebijakan program eliminasi malaria di Indonesia meliputi penyesuaian strategi pengendalian vektor, penggunaan insektisida yang lebih tepat dan bervariasi, perubahan dalam pengobatan dan pencegahan resistensi obat, peningkatan koordinasi lintas sektor dan alokasi sumber daya di wilayah endemis tinggi serta penguatan sistem surveilans berbasis molekuler untuk deteksi dini dan prediksi

penyebaran resistensi.³⁵ Implikasi utama pemetaan resistensi malaria adalah menentukan strategi pengendalian yang efektif karena resistensi parasit dan insektisida dapat mengurangi efektivitas metode pencegahan seperti kelambu dan obat-obatan. Terlepas dari resistensi, penduduk di daerah endemik malaria harus terus menggunakan jaring anti nyamuk berinsektisida tahan lama untuk mengurangi risiko infeksi.^{4,36}

SIMPULAN

Berdasarkan uji bioassay menggunakan Bendiocarb 80%, penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan pola kerentanan yang cukup berbeda antar lokasi di Kecamatan Ropang. Tiga desa (Ranan, Lebin, dan Lebangkar) memperlihatkan tingkat mortalitas konsisten di atas 98%, sehingga dikategorikan rentan terhadap Bendiocarb. Sebaliknya, tiga lokasi lainnya (Ropang, Lawin, dan kawasan Tambang Rakyat) menunjukkan kecenderungan resistensi, terutama pada dosis rendah hingga menengah. Temuan ini menegaskan bahwa resistensi *Anopheles* di wilayah penelitian bersifat spasial dan tidak homogen.

Temuan ini memiliki implikasi langsung terhadap strategi pengendalian vektor. Pertama, kecenderungan resistensi di wilayah Ropang, Lawin, dan lokasi tambang memerlukan evaluasi ulang efektivitas IRS berbasis karbamat, terutama mengingat kondisi geografis Kecamatan Ropang yang berbukit dan sulit dijangkau. Karakteristik topografi tersebut menyebabkan cakupan IRS tidak dapat dilakukan secara merata dan tepat waktu, sehingga intervensi teknis semata tidak cukup tanpa penyertaan perubahan perilaku masyarakat dalam mengelola lingkungan peridomestik. Kedua, pola resistensi yang mulai muncul menegaskan perlunya strategi rotasi insektisida dan penguatan surveilans resistensi secara berkala. Potensi penelitian lanjutan diarahkan pada kombinasi strategi teknis, pendekatan sosial-perilaku, dan pemantauan molekuler diharapkan mampu memperkuat ketahanan program pengendalian malaria di Kecamatan Ropang dan wilayah endemis sekitarnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. M. Sahiddin, R. Saputri, and S. J. Gentindatu, "Hubungan Pengetahuan, Dukungan Keluarga Dan Persepsi Kepala Keluarga Tentang Malaria Dengan Perilaku Pencegahan Malaria Di Wilayah Kerja Puskesmas Nimbokrang," *Jurnal Keperawatan Tropis Papua*, vol. 2, no. 2, pp. 110–114, 2019. doi: <https://doi.org/10.47539/jktp.v2i2.68>
2. Subdit Malaria Direktorat P2PTVZ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2018, "Buku Saku Tatalaksana Kasus Malaria," *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 2018.
3. W. H. Organization, "Global technical strategy for malaria 2016–2030 (2021 update)," World Health Organization, Geneva, 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031357>
4. P. Muñoz-Laiton, J. C. Hernández-Valencia, and M. M. Correa, "Community Knowledge, Attitudes and Practices About Malaria: Insights from a Northwestern Colombian Endemic Locality," *Trop Med Infect Dis*, vol. 9, no. 11, Nov. 2024, <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9110281>.
5. H. C. Anwar and I. A. Liberty, "Buku monograf tinjauan molekuler: Deteksi & preventif resistensi malaria," *Bening Muda Publisher*, 2024.
6. B. Pluess, F. C. Tanser, C. Lengeler, and B. L. Sharp, "Indoor residual spraying for preventing malaria," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Apr. 2010, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006657.pub2>
7. N. I. Ulviana, M. Martini, and N. Kusariana, "Praktik penggunaan kelambu berinsektisida dan insektisida rumah tangga berbahan aktif piretroid di daerah fokus malaria Kabupaten Purworejo (studi di Desa Kaliharjo, Kecamatan Kaligesing, Kabupaten Purworejo)," *Jurnal Ilmiah Mahasiswa*, vol. 11, no. 1, pp. 6–10, 2021.
8. T. C. L. Tobing *et al.*, "Malaria in Indonesia: current treatment approaches, future strategies, and potential herbal interventions," *PHARMACIA*, vol. 71, pp. 1–14, 2024, doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e116095>.
9. A. Mbiliyora, T. B. T. Satoto, and E. H. Murhandarwati, "Pemetaan Spasial Malaria dan Faktor Risiko di Kecamatan Lamboya Kabupaten Sumba Barat," *Jurnal Kesehatan Vokasional*, vol. 8, no. 4, p. 226, Nov. 2023, <https://doi.org/10.22146/jkesvo.88985>
10. F. A. Kendie, M. Wale, E. Nibret, and Z. Ameha, "Insecticide susceptibility status of *Anopheles gambiae* (s.l.) in and surrounding areas of Lake Tana, northwest Ethiopia," *Trop Med Health*, vol. 51, no. 1, 2023, <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00497-w>
11. N. Fauziah, K. M. Jati, F. R. Rinawan, N. F. Nugraha, B. Alisjahbana, and J. Hutagalung, "Emerging malaria in Indonesia: An overview of Plasmodium knowlesi infections," *Parasite Epidemiol Control*, vol. 28, Feb. 2025, <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2024.e00405>
12. T. Elia, F. D. Astuti, and A. Sukanto, "Pemetaan Daerah Reseptif Vektor Malaria di Kabupaten Kulon Progo," *ASPIRATOR - Journal of Vector-Borne Diseases Studies*, vol. 15, no. 1, pp. 35–48, Nov. 2024, <https://doi.org/10.58623/aspirator.v15i1.75>
13. R. Ossè, R. Aikpon, G. G. Padonou, O. Oussou, A. Yadouléon, and M. Akogbéto, "Evaluation of the efficacy of bendiocarb in indoor residual spraying against pyrethroid resistant malaria vectors in Benin:

- Results of the third campaign,” *Parasit Vectors*, vol. 5, no. 1, 2012, <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-163>
14. E. Gamelia *et al.*, “Artikel Penelitian Persepsi, Peluang Aksi, dan Infomasi serta Perilaku Pencegahan Malaria Perception, Action Chance, and Information of Malaria Preventive Behavior.”
 15. H. Vatandoost, A. A. Hanafi-Bojd, F. Nikpoor, A. Raeisi, M. R. Abai, and M. Zaim, “Situation of insecticide resistance in malaria vectors in the World Health Organization of Eastern Mediterranean region 1990-2020,” *Toxicol Res (Camb)*, vol. 11, no. 1, pp. 1–21, 2022, <https://doi.org/10.1093/toxres/tfab126>
 16. S. Sunaryo and D. Widiastuti, “Resistensi Aedes aegypti terhadap Insektisida Kelompok Organopospat dan Sintetik Piretroid di Provinsi Sumatera Utara dan Provinsi Jambi,” *Balaba: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*, pp. 95–106, 2018, <https://doi.org/10.22435/blb.v14i1.304>
 17. Y. Mustafa, J. Suma, S. P. Age, and R. Mustafa, “Uji Resistensi Nyamuk Aedes Spp Terhadap Insektisida Di Desa Tingkohubu Kecamatan Suwawa Kabupaten Bone Bolango Provinsi Gorontalo,” *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, vol. 6, no. 4, pp. 422–429, 2024, <https://doi.org/10.35971/jjhsr.v6i4.27110>
 18. H. Agustina Br Ginting, Z. Ulya, S. Lubis, S. Khairunnisa Br Purba, F. Syifa Azura Nasution, and R. Azura Efsa Gurusinga, “Analisis Faktor Risiko dan Upaya Pencegahan Malaria di Kecamatan Medan Labuhan Analysis of Risk Factors and Malaria Prevention Efforts in Medan Labuhan District,” *Jurnal Kolaboratif Sains*, vol. 8, no. 3, pp. 1428–1436, 2025,
 19. S. R. Sugiarto, J. K. Baird, B. Singh, I. Elyazar, and T. M. E. Davis, “The history and current epidemiology of malaria in Kalimantan, Indonesia,” *Malar J*, vol. 21, no. 1, Dec. 2022, <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04366-5>
 20. D. Haryanto, D. Dalilah, C. Anwar, G. D. Prasasti, D. Handayani, and A. Ghiffari, “Investigasi resistensi Anopheles sp. terhadap insektisida piretroid dan kemungkinan terjadinya mutasi gen voltage gated sodium channel (VGSC),” *J Entomol Indones*, vol. 15, no. 3, p. 134, Apr. 2019, <https://doi.org/10.5994/jei.15.3.134>
 21. L. Fransisca *et al.*, “Enhanced data quality to improve malaria surveillance in Papua, Indonesia,” *Malaria Journal*, vol. 24, no. 1, Dec. 2025, <https://doi.org/10.1186/s12936-025-05358-x>.
 22. D. Natalia *et al.*, “Community perception and preventive practices regarding malaria in low-endemicity regions on Indonesian Kalimantan border adjacent to high-endemicity zoonotic malaria in Malaysian Borneo,” *Trop Med Health*, vol. 53, no. 1, Dec. 2025, <https://doi.org/10.1186/s41182-025-00757-x>.
 23. M. Ahyanti, “Sanitasi Pemukiman pada Masyarakat dengan Riwayat Penyakit Berbasis Lingkungan Sanitation of Community Settlements with a History of Environmental- Based Diseases,” *Jurnal Kesehatan Poltekkes Tanjungkarang*, vol. 11, no. 1, p. Hal. 44-50, 2020. <https://doi.org/10.26630/jk.v11i1.1697>
 24. B. Bobo Merga, M. B. Moisa, and D. O. Gameda, “Spatial analysis of malaria risk using geospatial techniques in Wabi Shebele river sub-basin, Southeastern Ethiopia,” *Sustainable Environment*, vol. 10, no. 1, 2024, <https://doi.org/10.1080/27658511.2024.2321681>.
 25. H. J. Oladipo *et al.*, “Increasing challenges of malaria control in sub-Saharan Africa: Priorities for public health research and policymakers,” Sep. 01, 2022, *Elsevier Ltd.* <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104366>.
 26. L. Syahrani *et al.*, “Susceptibility of the Punctulatus group (Diptera: Culicidae) to insecticide carbamate in Papua, Indonesia,” *Biodiversitas*, vol. 26, no. 3, pp. 1376–1383, 2025, <https://doi.org/10.13057/biodiv/d260338>.
 27. R. P. B. Malijan, J. R. Angeles, A. M. A. Apilado, M. A. T. Ammugauan, and F. V. Salazar, “Insecticide Resistance in Aedes aegypti from the National Capital Region of the Philippines,” *Insects*, vol. 15, no. 10, 2024, <https://doi.org/10.3390/insects15100782>
 28. G. Kumar *et al.*, “Mapping malaria vectors and insecticide resistance in a high-endemic district of Haryana, India: implications for vector control strategies,” *Malar J*, vol. 23, no. 1, Dec. 2024, <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04797-8>.
 29. C. Lourenço *et al.*, “Strengthening surveillance systems for malaria elimination: A global landscaping of system performance, 2015-2017,” *Malar J*, vol. 18, no. 1, Sep. 2019, <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2960-2>.
 30. K. Yamamura, “Optimal rotation of insecticides to prevent the evolution of resistance in a structured environment,” *Popul Ecol*, vol. 63, no. 3, pp. 190–203, Jul. 2021, <https://doi.org/10.1002/1438-390X.12090>.
 31. M. Sudo, D. Takahashi, D. A. Andow, Y. Suzuki, and T. Yamanaka, “Optimal management strategy of insecticide resistance under various insect life histories: Heterogeneous timing of selection and interpatch dispersal,” *Evol Appl*, vol. 11, no. 2, pp. 271–283, Feb. 2018, <https://doi.org/10.1111/eva.12550>.
 32. M. Samuel *et al.*, “Community effectiveness of indoor spraying as a dengue vector control method: A systematic review,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 8, Aug. 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005837>.

33. F. Zhu, L. Lavine, S. O'Neal, M. Lavine, C. Foss, and D. Walsh, "Insecticide resistance and management strategies in urban ecosystems," Jan. 06, 2016, *MDPI AG*. <https://doi.org/10.3390/insects7010002>.
34. F. Kasim and I. N. Saputri, "Analysis of Implementation of Malaria Control Policy at Sidodadi Health Center Asahan District," *JURNAL KESMAS DAN GIZI (JKG)*, vol. 6, no. 1, pp. 206–214, 2023.
35. I. Kleinschmidt *et al.*, "Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study," *Lancet Infect Dis*, vol. 18, no. 6, pp. 640–649, Jun. 2018, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30172-5).