

## TINJAUAN PUSTAKA

# Deteksi Resistensi Piretroid Secara *Bioassay* dan Mutasi Gen *kdr* pada *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*

Puti Reno Diandra K.<sup>1</sup>, Hasmiwati<sup>2</sup>, Beni Indra<sup>3</sup>, Selfi Renita Rusjdi<sup>2</sup>, Wirnsma Arif Harahap<sup>4</sup>, Nice Rachmawati Masnadi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>2</sup> Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>3</sup> Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>4</sup> Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

<sup>5</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

**Korespondensi:** Hasmiwati ; email : [hasmiwati95@gmail.com](mailto:hasmiwati95@gmail.com)

### Abstrak

**Latar Belakang:** Infeksi dengue merupakan infeksi virus yang ditularkan melalui gigitan nyamuk, yaitu *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Kasus infeksi dengue masih mengalami peningkatan setiap tahunnya termasuk di Indonesia. Peningkatan kasus infeksi dengue disebabkan oleh berbagai hal, salah satunya karena kegagalan pengendalian vektor infeksi dengue secara kimiawi yang mengakibatkan terjadinya resistensi nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* terhadap insektisida piretroid.

**Objektif:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui resistensi insektisida piretroid secara *bioassay* dan mendeteksi mutasi gen *kdr* pada nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

**Metode:** Penelitian ini adalah tinjauan literatur naratif. Studi literatur ini mempelajari berbagai artikel yang berkaitan dengan deteksi resistensi insektisida piretroid secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* melalui pencarian pada *database* PubMed, Google Scholar, dan ProQuest.

**Hasil:** Hasil tinjauan studi menunjukkan bahwa hampir seluruh populasi *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* bersifat resisten terhadap insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* menggunakan protokol WHO Susceptibility Test maupun CDC Bottle Assay, dan ditemukan beberapa variasi alel gen *kdr* yang mengalami mutasi, terutama gen V1016G, F1534C, dan S989P.

**Kesimpulan:** *Ae. aegypti* sudah mengalami resistensi sedangkan *Ae. albopictus* pada umumnya masih berada pada status rentan terhadap insektisida piretroid. Jenis piretroid yang paling banyak menyebabkan resistensi pada nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* adalah deltamethrin dan permethrin. Mutasi gen *kdr* banyak ditemukan pada populasi *Ae. aegypti*. Genotipe gen *kdr* yang banyak mengalami mutasi adalah V1016G, F1534C, S989P.

**Kata kunci:** *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, resistensi piretroid, *bioassay*, mutasi *kdr*

## **Abstract**

**Background:** Dengue is a viral infectious disease that is transmitted through *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* as the vector. Dengue cases is still increasing every year in the world, including in Indonesia. The increase in cases of dengue was caused by various things, one of them is the failure to control the dengue vector chemically, which resulted in resistance to *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* against insecticides, namely pyrethroid.

**Objective:** The aim of this study is to detect the insecticide resistance by bioassay test and to detect the *kdr* mutation in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*.

**Methods:** This study was a narrative review that evaluated various articles related to detection of pyrethroid resistance by bioassay and mutation of the *kdr* gene in *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* sourced from PubMed, Google Scholar, and ProQuest database.

**Results:** The results of the study review show that almost the entire population of *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* is already resistant to pyrethroid insecticide based on the bioassay detection using the WHO Susceptibility Test and CDC Bottle Assay protocols, and several variations of the *kdr* gene allele have been found, especially the V1016G, F1534C, and S989P genes

**Conclusion:** *Ae. aegypti* is resistant to pyrethroid insecticides, especially to deltamethrin and permethrin groups, *Ae. albopictus* are generally still in the susceptible status, and mutations in *kdr* gene are mostly found in the population of *Ae. aegypti*. The genotypes of the *kdr* that experienced many mutations are V1016G, F1534C, and S989P.

**Keywords:** *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, pyrethroid resistance, bioassay, *kdr* mutation

## PENDAHULUAN

*Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* merupakan vektor dari berbagai penyakit, salah satunya infeksi dengue. Terdapat sekitar 50 sampai 100 juta penyakit akibat infeksi virus setiap tahunnya di dunia.<sup>1</sup> Pada tahun 2020, Case Fatality Rate (CFR) dan Incidence Rate (IR) infeksi dengue di Indonesia mencapai 0,69% dan 39,99/100.000 dengan kasus berjumlah 108.500 dan kasus kematian berjumlah 749. Lima provinsi dengan kasus tertinggi adalah Jawa Barat, Bali, Jawa Timur, Lampung, dan Nusa Tenggara Timur dengan kasus berjumlah 22.825, 11.964, 8.567, 6.372, dan 5.968 kasus.<sup>2</sup>

Pengendalian infeksi dengue sangat tergantung pada pengendalian populasi nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Program pengendalian vektor dengue di kawasan Asia Tenggara secara umum masih tergolong rendah keberhasilannya. Upaya yang dilakukan oleh pemerintah dalam menanggulangi kasus infeksi dengue yaitu dengan program Pengendalian Vektor Terpadu (PVT), yang terbagi menjadi metode fisik, agen biotik dan kimia. Sedangkan menurut World Health Organization (WHO), pengendalian populasi nyamuk *Aedes* dilakukan dengan cara manajemen fisik, biologis, dan kimiawi, yaitu dengan menggunakan insektisida.<sup>3</sup>

Insektisida yang digunakan untuk mengendalikan populasi nyamuk *Aedes* dewasa digolongkan menjadi 4 kelas utama, yaitu piretroid, organofosfat, karbamat, dan organoklorin. Piretroid dan organofosfat merupakan jenis terbanyak yang digunakan untuk

mengendalikan populasi vektor di seluruh dunia.<sup>4</sup>

Pemilihan jenis insektisida yang digunakan masyarakat dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu ketersediaan produk di pasaran, tingkat efektifitas produk dalam membunuh vektor, pengetahuan masyarakat, jenis bahan aktif, harga dan intensitas promosi produk insektisida tersebut. Ada beberapa metode penggunaan insektisida rumah tangga, antara lain dengan disemprot (aerosol), pengasapan (fogging), insektisida elektrik, insektisida bakar, insektisida lotion/repellent, cairan insektisida, serbuk, dan fumigan rumah tangga.<sup>5</sup>

Pengendalian vektor secara kimiawi masih menjadi cara utama dalam memberantas populasi nyamuk di seluruh dunia. Namun, penggunaan beberapa jenis insektisida sudah tidak menjadi pilihan yang efektif dalam mengendalikan penyakit berbasis vektor.<sup>6</sup> Nyamuk tersebut sudah mengalami resistensi akibat penggunaan insektisida dalam jangka waktu yang lama. Selain itu, ada beberapa faktor lain yang menyebabkan terjadinya resistensi pada populasi nyamuk, yaitu faktor genetik, bioekologi, dan operasional. Faktor genetik meliputi frekuensi, jumlah, dan dominansi alel resisten. Faktor bioekologi antara lain perilaku, jumlah generasi per tahun, keperidian atau besarnya kemampuan serangga dalam bereproduksi, mobilitas, dan migrasi vektor. Faktor operasional antara lain jenis dan mekanisme insektisida yang digunakan, jenis-jenis insektisida yang sudah digunakan, dosis, frekuensi dan cara penggunaan, jumlah aplikasi dan stadium sasaran, bentuk

formulasi insektisida yang digunakan, dan lain-lain.<sup>7</sup>

Status resistensi merupakan kondisi yang menunjukkan tingkat kemampuan suatu populasi vektor dan binatang pembawa penyakit untuk bertahan hidup terhadap suatu dosis insektisida yang pada keadaan normal dapat membunuh populasi vektor dan binatang pembawa penyakit tersebut.<sup>7</sup> Populasi vektor dikatakan resisten terhadap suatu insektisida apabila vektor tersebut tidak dapat dibunuh oleh dosis standar atau vektor tersebut berhasil menghindari kontak dengan insektisida melalui beberapa fenomena evolusi.<sup>3</sup> Terjadinya resistensi terhadap insektisida dapat memunculkan permasalahan karena serangga yang telah resisten akan bereproduksi dan menimbulkan mutasi genetik yang menurunkan keturunan yang resisten juga, dan pada akhirnya hal ini menyebabkan peningkatan perbandingan vektor resisten dalam populasi.<sup>8</sup>

Dua mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya resistensi insektisida pada nyamuk, yaitu secara *target-site* dan metabolik. Sedangkan beberapa mekanisme lain terjadinya resistensi adalah melalui *physical barrier* seperti penebalan kutikula nyamuk untuk mengurangi penetrasi insektisida, dan melalui *behavioral resistance* dengan cara perubahan perilaku nyamuk terhadap insektisida.<sup>9</sup> Resistensi metabolik terutama disebabkan oleh tiga enzim, yaitu *cytochrome P450s*, *esterase*, dan *glutathione S-transferase*.<sup>10</sup> Sedangkan resistensi secara *target-site* terjadi akibat kegagalan insektisida untuk menempel pada situs targetnya

akibat perubahan yang terjadi pada struktur atau ketidakmampuan insektisida dalam mencapai situs target.<sup>11</sup> Salah satu mutasi utama pada resistensi *target-site* adalah *knockdown resistance (kdr)* yang menyebabkan terjadinya resistensi terhadap insektisida piretroid.<sup>10</sup>

Resistensi insektisida bisa diukur melalui uji laboratorium dengan berbagai cara, dengan prinsip membandingkan respon terhadap insektisida tertentu antara populasi uji dengan populasi rentan. Metode deteksi resistensi insektisida yang sudah digunakan adalah dengan WHO *Susceptibility Test* dan CDC *Bottle Bioassay*. Selain itu ada juga pengujian secara biokimia untuk mengidentifikasi aktifitas enzim yang terkait dengan mekanisme resistensi, dan metode genetika molekuler untuk mendeteksi keberadaan gen resisten dan memastikan kejadian mutasi genetik.<sup>12</sup>

Piretroid termasuk kedalam kelompok insektisida sintetik piretrin. Piretrin merupakan ester dari asam cyclopropane carboxylic yang umumnya ditemukan pada bunga krisantemum. Piretroid merupakan suatu neurotoksin yang memodifikasi fungsi normal dari saraf serangga dan berinteraksi dengan gen Voltage-Sensitive Sodium Channel (Vssc) dengan cara mendepolarisasi neuron, melumpuhkan dan membunuh serangga.<sup>13</sup> Piretroid bekerja pada voltage-gated sodium channel (VGSC) yang berada di membran saraf nyamuk. Pada saat menempel pada kanal yang terbuka, piretroid mencegah penutupan kanal sehingga terjadi perpanjangan potensial aksi dan menyebabkan kelumpuhan yang cepat pada serangga,

yang dikenal sebagai knockdown dan akhirnya mati.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan di Bali oleh Hamid *et al* pada tahun 2017 menyatakan bahwa angka mortalitas *Ae. aegypti* kurang dari 90% dengan tingkat resistensi tertinggi yang diamati terhadap insektisida golongan piretroid yaitu permethrin 0,75%. Analisis *kdr* pada gen VGSC menunjukkan adanya hubungan mutasi gen S989P dan V1016G dengan kejadian resistensi terhadap permethrin 0,75%.<sup>15</sup> Penelitian lain di Papua Nugini pada tahun 2019 oleh Demok *et al* juga menemukan terdapat resistensi nyamuk *Ae. aegypti* terhadap insektisida piretroid yang cukup tinggi pada Kota Madang dan Port Moresby. Sedangkan pada sampel nyamuk *Ae. albopictus* tidak ditemukan mutasi Vssc yang berkaitan dengan resistensi piretroid.<sup>16</sup> Selain itu, penelitian di Jakarta menunjukkan mutasi poin pada gen V1016G menunjukkan angka yang tinggi, baik pada kejadian resistensi dan rentan.<sup>17</sup> Penelitian serupa yang dilakukan di Medan pada tahun 2018 oleh Sunaryo *et al* menunjukkan angka kematian populasi nyamuk *Ae. aegypti* di atas 80% terhadap cypermethrin 0,05%, yang berarti nyamuk tersebut tergolong rentan atau susceptible.<sup>18</sup> Penelitian lain di Laos oleh Marcombe *et al* pada tahun 2019 mendeteksi mutasi *kdr* V1016G dan F1534C pada 1076 *Ae. aegypti* betina yang diuji secara real-time PCR.<sup>6</sup> Penelitian di Kamerun Djiappi-Tchamen *et al* pada tahun 2020 menunjukkan populasi *Ae. albopictus* rentan terhadap permethrin 0,75% dan deltamethrin 0,05%, sedangkan *Ae. aegypti* mengalami resistensi.<sup>19</sup>

Hingga saat ini, kejadian resistensi insektisida piretroid pada nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* sudah banyak diteliti, mulai dari faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya resistensi tersebut, seperti penggunaan insektisida dalam jangka waktu yang lama, tidak tepatnya kadar atau dosis insektisida yang digunakan, penggunaan insektisida dalam rumah tangga, dan beberapa faktor lainnya. Selain itu, bagaimana mekanisme terjadinya resistensi, dan mendeteksi resistensi insektisida piretroid pada nyamuk vektor dengue *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat studi literatur yang berjudul Deteksi Resistensi Insektisida Piretroid dan Mutasi Gen *kdr* pada Nyamuk Vektor Dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

## METODE

Studi literatur ini merupakan *literature review* dengan jenis *narrative review*. Penelitian ini melakukan studi literatur dengan menelusuri artikel ilmiah terbaru yang berkaitan dengan kasus-kasus resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *knockdown resistance (kdr)* terhadap nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

Pencarian jurnal dilakukan melalui beberapa basis data elektronik, yaitu Pubmed, Google Scholar, dan ProQuest. Literatur yang akan ditinjau adalah semua literatur primer yang relevan dan menggunakan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur adalah "Pyrethroid resistance" AND



“*Aedes aegypti*” AND “*Aedes albopictus*”  
AND “*kdr mutation*” AND “*Bioassay*”.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Tabel 1. Telaah Kritis Studi Literatur

Referensi	Spesies Nyamuk	Status Resistensi	Genotype gen <i>kdr</i>	Desain Penelitian
Aboubacar <i>et al.</i> (2019)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016I, F1534C	Cohort
Gustavo <i>et al.</i> (2016)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016G, F1534C	Case-control
Hasan <i>et al.</i> (2020)	<i>Ae. aegypti</i>	Rentan dan Resisten	V1016G	Case-control
Hasmiwati, Supargiyono (2018)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	S989P, V1016G	Cohort
Hitoshi <i>et al.</i> (2020)	<i>Ae. aegypti</i> & <i>Ae. albopictus</i>	Resisten	V1016G, F1534C, S989P	Case-control
Huiying <i>et al.</i> (2016)	<i>Ae. albopictus</i>	Rentan	F1534C, F1534L	Cohort
Jesus <i>et al.</i> (2019)	<i>Ae. aegypti</i>	Rentan dan Resisten	V1016I, F1534C	Case-control
Jing-Peng <i>et al.</i> (2018)	<i>Ae. albopictus</i>	Resisten	I1532T, F1534S, F1534L, F1534C	Cohort
Marcombé <i>et al.</i> (2019)	<i>Ae. aegypti</i>	Rentan	V1016G, F1534C	Case-control
Nancy <i>et al.</i> (2017)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	S989P, V1016G, F1534C	Cohort
Penny <i>et al.</i> (2017)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016G, F1534C	Case-control
Penny <i>et al.</i> (2017)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016G, F1534C, S989P	Case-control
Penny <i>et al.</i> (2018)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016G, F1534C	Case-control
Ramao <i>et al.</i> (2020)	<i>Ae. aegypti</i>	Rentan dan Resisten	V1016G, F1534C	Cohort
Sachini <i>et al.</i> (2020)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	F1534C	Case-control
Samuel <i>et al.</i> (2019)	<i>Ae. aegypti</i> & <i>Ae. albopictus</i>	Resisten	V1016G, F1534C, S989P	Case-control
Sebastien <i>et al.</i> (2018)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	F1534C, S989P, V1016G	Case-control
Sheena <i>et al.</i> (2017)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	F1534C, V1016G	Case-control
Sofia <i>et al.</i> (2020)	<i>Ae. albopictus</i>	Rentan	F1534C	Case-control
Suriya <i>et al.</i> (2016)	<i>Ae. aegypti</i>	Resisten	V1016G, F1534C	Cohort

Tabel 2. Resistensi *Aedes aegypti* terhadap Piretroid

Jenis Piretroid	Status Resistensi	Genotype gen <i>kdr</i> (Mutasi)
Deltamethrin 0,05%	Resisten	V1016G, V1016I, F1534C
Deltamethrin 0,12%	Rentan	V1016G
Permethrin 0,75%	Resisten	F1534C
Permethrin 0,25%	Resisten	S989P, V1016G
Lambda-cyhalothrin 0,05%	Resisten	V1016G, F1534C
Alpha-cypermethrin 0,05%	Resisten	V1016G, S989P
Cyflothrin 0,15%	Resisten	V1016G, S989P
d-allethrin	Rentan	V1016G, F1534C, S989P
Bifenthrin	Rentan	F1534C

Tabel 3. Resistensi *Aedes albopictus* terhadap Piretroid

Jenis Piretroid	Status Resistensi	Genotype gen <i>kdr</i> (Mutasi)
Deltamethrin 0,05%	Rentan	F1534C
Deltamethrin 0,12%	Resisten	F1534C
Deltamethrin 0,1%	Rentan	F1534C, F1534L
Beta-cypermethrin 0,05%	Rentan	F1534C, F1534S
Permethrin 0,75%	Rentan	F1534C
Permethrin 0,25%	Rentan	S989P, V1016G
Lambda-cyhalothrin 0,05%	Resisten	F1534C, F1534S, F1534L, I1532T
d-allethrin	Rentan	V1016G, F1534C, S989P
Bifenthrin	Rentan	F1534C

Kesimpulan dari matriks sintesis adalah:

1. Status Resistensi Dari 20 artikel yang diteliti, total 14 artikel menyatakan nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* mengalami resistensi

terhadap insektisida piretroid, 3 artikel menyatakan bahwa kedua vektor masih berada dalam status rentan, dan 3 artikel menyatakan vektor berada pada status resisten dan rentan berdasarkan jenis piretroid yang diberikan.

2. Desain Penelitian Sebanyak 13 artikel menggunakan desain case-control, dan 7 artikel menggunakan desain cohort.
3. Genotype Mutasi *kdr* Dari 20 artikel yang diteliti, ditemukan variasi alel V1016G, F1534C, S989P, V1016I, F1534L, I1532T dan F1534S pada gen nyamuk yang diteliti.

## Pembahasan

### Uji *Bioassay*

Penelitian mengenai uji resistensi insektisida sudah banyak dilakukan di dunia. Pada uji resistensi *Ae. aegypti* terhadap beberapa jenis insektisida di Banjarmasin pada tahun 2018 menggunakan impregnated paper WHO oleh Hamid *et al* menunjukkan berbagai tingkatan resistensi terhadap insektisida dengan mortalitas kurang dari 90%. Uji dengan permethrin 0,75% menunjukkan tingkat resistensi tertinggi yang dibuktikan dengan angka mortalitas 30%. Hal ini merupakan persentasi mortalitas terendah pada *Ae. aegypti* dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya di Indonesia.<sup>20</sup> Sebelumnya dilakukan juga penelitian di Bali pada tahun 2017, dengan uji resistensi terhadap permethrin 0,75%, alpha-cyhalothrin 0,05%, deltamethrin 0,05% dan cyfluthrin 0,15% menunjukkan angka mortalitas sekitar 80–90%.<sup>15</sup>

Penelitian lain juga dilakukan pada tujuh daerah di Sumatera Barat pada tahun 2018 menggunakan alpha-cypermethrin 0,05% dan permethrin 0,75%. Pada penelitian ini ditemukan variasi kerentanan *Ae. aegypti* terhadap insektisida yang ditunjukkan dengan persentasi mortalitasnya, yaitu sekitar 0%–97%. Daerah yang memiliki tingkat resistensi tertinggi terhadap insektisida adalah Bukittinggi dan Pesisir Selatan, sedangkan kota Padang masih bersifat rentan terhadap insektisida golongan temephos. Perbedaan hasil *bioassay* tersebut bisa dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu perbedaan tipologi endemik, perbedaan jenis insektisida yang digunakan di setiap daerah, dan variasi cara dan intensitas penggunaan insektisida yang berbeda pada nyamuk dewasa.<sup>21</sup>

Fernando *et al* pada tahun 2020 melakukan penelitian mengenai resistensi *Ae. aegypti* terhadap insektisida yang sering digunakan di Sri Lanka. Penelitian dilakukan menggunakan uji *bioassay* dengan standar protokol WHO. Insektisida yang digunakan adalah deltamethrin 0,05%, permethrin 0,75% dan malathion 5%. Hasil dari uji yang dilakukan menunjukkan beberapa variasi resistensi terhadap permethrin dan deltamethrin dengan angka mortalitas sekitar 10–89% dan 40–92%. Persentasi mortalitas tertinggi ditemukan di daerah Puttalam (permethrin, 89%; deltamethrin, 92%) dan yang terendah ditemukan di daerah Colombo (permethrin, 10%; deltamethrin 40%). Untuk uji terhadap malathion, populasi nyamuk masih bersifat rentan.<sup>22</sup>

Penelitian lain mengenai uji resistensi insektisida terhadap populasi *Ae. aegypti* dilakukan di New Mexico, salah satu negara bagian Amerika Serikat pada tahun 2019. Uji resistensi menggunakan protokol CDC Bottle *Bioassay*. Insektisida yang digunakan adalah etofenprox, permethrin, deltamethrin dan chloropyrifos. Hasil penelitian menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap permethrin dan deltamethrin, sedangkan terhadap chloropyrifos masih bersifat rentan.<sup>23</sup>

Dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa sebagian besar populasi nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* telah mengalami resistensi terhadap insektisida piretroid. Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa hal, seperti penggunaan insektisida secara terus menerus dan dalam jangka waktu yang lama. Selain itu, kesalahan dalam penggunaan insektisida oleh masyarakat juga dapat memicu terjadinya resistensi insektisida, seperti kesalahan dalam dosis insektisida yang digunakan. Apabila kejadian resistensi insektisida terus berlanjut, maka harus ditemukan alternatif lain, seperti pemilihan jenis insektisida yang masih peka, dan diperlukannya sosialisasi kepada masyarakat mengenai penggunaan insektisida yang benar, baik dalam dosis dan cara penggunaannya untuk memberantas vektor penyebab infeksi dengue, yaitu *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*.

### Uji Molekular

Sebelas mutasi *kdr* pada domain I-IV VGSC telah diidentifikasi pada *Ae. aegypti* di dunia dan sudah ditemukan

hubungan antara mutasi F1534C, V1016G, I1011M, dan V410L dan resistensi piretroid.<sup>24,25,26</sup> Penelitian mengenai mutasi gen *kdr* yang dilakukan di Kamerun pada tahun 2020 menemukan mutasi gen F1534C pada dua populasi *Ae. aegypti* yang resisten terhadap insektisida piretroid jenis deltamethrin, yaitu di daerah Edéa dan Douala, dimana terjadi perubahan pada fenilalanin (TTC) menjadi sistein (TCG).<sup>27</sup>

Penelitian untuk mendeteksi mutasi *kdr* yang dilakukan di Malaysia pada tahun 2019 menunjukkan mutasi homozigot yang terdeteksi pada *Ae. aegypti*. Mutasi gen F1534C berhubungan dengan resistensi nyamuk terhadap cyfluthrin, deltamethrin, etofenprox, dan lambda-cyhalothrin. Mutasi gen V1016G berhubungan dengan resistensi nyamuk terhadap cyfluthrin, deltamethrin, etofenprox, lambda-cyhalothrin, dan permethrin. Sedangkan mutasi gen S989P hanya berhubungan dengan resistensi nyamuk terhadap permethrin.<sup>28</sup>

Pada tahun 2017, dilakukan penelitian untuk mendeteksi gen *kdr* yang berhubungan dengan resistensi piretroid di Banjarmasin. Ditemukan dua mutasi gen *kdr* yaitu pada gen V1016G dan F1534C. Kedua gen ini mengalami mutasi heterozigot. Analisis molekuler membuktikan terdapat hubungan antara mutasi gen V1016G pada resistensi *Ae. aegypti* terhadap permethrin 0,75%. Sedangkan untuk gen F1534C tidak berhubungan dengan kejadian resistensi *Ae. aegypti* terhadap permethrin 0,75%.<sup>20</sup>

Penelitian terhadap populasi *Ae. albopictus* di kota Haikou, China pada



tahun 2016 menunjukkan mutasi gen F1534S pada nyamuk yang resisten terhadap insektisida piretroid, yaitu permethrin. Hasil analisis DNA menunjukkan terdapat mutasi pada kodon 1534 yang mengubah fenilalanin (TTC) menjadi sistein (TCC) Sedangkan pada populasi *Ae. aegypti* ditemukan dua mutasi gen yaitu V1016G dan F1534C,<sup>29</sup> sama dengan hasil penelitian yang dilakukan di India pada tahun 2019.<sup>30</sup> Penelitian lain yang dilakukan di China terhadap populasi *Ae. albopictus* pada tahun 2018 menemukan mutasi gen I1532T yang mengubah ACC menjadi ACT, dan mutasi gen F1534S yang mengubah TTC menjadi TCC. Mutasi F1534S berhubungan dengan resistensi *Ae. albopictus* terhadap deltamethrin dan permethrin.<sup>29</sup>

Penemuan mutasi gen V1016G pada populasi *Ae. aegypti* memiliki frekuensi cukup tinggi di Nepal, sedangkan mutasi S989P cukup rendah. Pada *Ae. albopictus* tidak ditemukan mutasi gen dari 359 larva yang diteliti.<sup>31</sup> Penelitian terhadap populasi *Ae. albopictus* yang dilakukan di Yunani pada tahun 2020 menemukan mutasi gen F1534C dan I1532T, walaupun frekuensinya cukup rendah.<sup>32</sup> Mutasi gen V1016G juga ditemukan di Bangladesh. Penelitian dilakukan dengan menggunakan insektisida permethrin dan deltamethrin. Hasil penelitian menunjukkan lebih dari setengah populasi nyamuk mengalami mutasi gen V1016G akibat penggunaan permethrin.<sup>33</sup>

Hasil dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan terjadinya mutasi gen VGSC baik pada domain I-IV pada populasi *Ae. aegypti*

dan *Ae. albopictus* di dunia, terutama pada domain II (V1016G, S989P) dan III (F1534C). Hal ini disebabkan oleh mekanisme knockdown resistance (*kdr*). Diperlukan monitoring dan evaluasi secara berkala terhadap metode pengendalian populasi vektor, dengan melakukan genotyping terhadap gen VGSC pada *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* yang mengalami mutasi akibat resistensi insektisida, maka dapat dipilih alternatif insektisida lain dalam pengendalian populasi vektor secara spesifik.

## SIMPULAN

1. Berdasarkan peninjauan dua puluh literatur yang terseleksi mengenai deteksi resistensi insektisida piretroid secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*, dapat disimpulkan: Nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* mengalami resistensi terhadap insektisida piretroid, sedangkan nyamuk *Ae. albopictus* pada umumnya masih berada pada status rentan terhadap insektisida piretroid.
2. Jenis insektisida piretroid yang paling banyak menyebabkan terjadinya resistensi pada nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* adalah deltamethrin dan permethrin.
3. Mutasi gen *kdr* banyak ditemukan pada populasi *Ae. aegypti*. Genotipe gen *kdr* yang banyak mengalami mutasi adalah V1016G, F1534C, S989P

## DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

## UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

**KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)**

Tidak ada

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
2. Hidayani WR. DEMAM BERDARAH DENGUE : Perilaku Rumah Tangga dalam Pemberantasan Sarang Nyamuk dan Program Penanggulangan Demam Berdarah Dengue. 2020. 1 p.
3. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. WHO Regional Publication SEARO. 2011. 159–168 p.
4. van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Ameneshewa B, Mnzava A, *et al.* Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect*. 2012;120(4):577–82.
5. Prasetyowati H, Astuti EP, Ruliansyah A. Penggunaan Insektisida Rumah Tangga dalam Pengendalian Populasi *Aedes aegypti* di Daerah Endemis Demam Berdarah Dengue (DBD) di Jakarta Timur. *ASPIRATOR - J Vector-borne Dis Stud*. 2016;8(1):29–36.
6. Marcombe S, Fustec B, Cattel J, Chonephetsarath S, Thammavong P, Phommavanh N, *et al.* Distribution of insecticide resistance and mechanisms involved in the arbovirus vector *Aedes aegypti* in laos and implication for vector control. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):1–22.
7. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan No. 50 Tahun 2017 tentang Standar Baku Mutu Kesehatan Lingkungan dan Persyaratan Kesehatan untuk Vektor dan Binatang Pembawa Penyakit Serta Pengendaliannya. 2017 p. 82.
8. Rodríguez MM, Hurtado D, Severson DW, Bisset JA. Inheritance of resistance to deltamethrin in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Cuba. *J Med Entomol*. 2014;51(6):1213–9.
9. Yang F, Schildhauer S, Billeter SA, Yoshimizu MH, Payne R, Pakingan MJ, *et al.* Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in California by biochemical assays. *J Med Entomol*. 2020;57(4):1176–83.
10. Ishak IH, Jaal Z, Ranson H, Wondji CS. Contrasting patterns of insecticide resistance and knockdown resistance (*kdr*) in the dengue vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Malaysia. *Parasites and Vectors*. 2015;8(1):1–13.
11. Du Y, Nomura Y, Satar G, Hu Z, Nauen R, He SY, *et al.* Molecular evidence for dual pyrethroid-receptor sites on a mosquito sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29):11785–90.
12. Dit.P2PTVZ. Panduan Monitoring Resistensi Vektor Terhadap Insektisida. 2018;1–54.
13. Shettima A, Ih I, H AH, Othman N. A review: mosquito proteomics and

- its potential role in insecticide resistance detection. *Int J Mosq Res.* 2020;7(4):112–7.
14. Bowman NM, Akialis K, Cave G, Barrera R, Apperson CS, Meshnick SR. Pyrethroid insecticides maintain repellent effect on knock-down resistant populations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS One.* 2018;13(5):1–14.
  15. Hamid PH, Prastowo J, Widyasari A, Taubert A, Hermosilla C. Knockdown resistance (*kdr*) of the voltage-gated sodium channel gene of *Aedes aegypti* population in Denpasar, Bali, Indonesia. *Parasites and Vectors.* 2017;10(1):1–9.
  16. Demok S, Endersby-Harshman N, Vinit R, Timinao L, Robinson LJ, Susapu M, *et al.* Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes in Papua New Guinea. *Parasites and Vectors.* 2019;12(1):1–8.
  17. Hamid PH, Prastowo J, Ghiffari A, Taubert A, Hermosilla C. *Aedes aegypti* resistance development to commonly used insecticides in Jakarta, Indonesia. *PLoS One.* 2017;12(12):1–11.
  18. Sunaryo S, Widiastuti D. Resistensi *Aedes aegypti* terhadap Insektisida Kelompok Organopospat dan Sintetik Piretroid di Provinsi Sumatera Utara dan Provinsi Jambi. *Balaba J Litbang Pengendali Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara.* 2018;95–106.
  19. Djiappi-Tchamen B, Nana-Ndjangwo MS, Mavridis K, Talipouo A, Nchoutpouen E, Makoudjou I, *et al.* Analyses of insecticide resistance genes in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquito populations from cameroon. *Genes* (Basel). 2021;12(6):1–13.
  20. Hamid PH, Ninditya VI, Prastowo J, Haryanto A, Taubert A, Hermosilla C. Current Status of *Aedes aegypti* Insecticide Resistance Development from Banjarmasin, Kalimantan, Indonesia. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
  21. Hasmiwati, Supargiyono. Short Communication: Genotyping of *kdr* allele in insecticide resistant-*Aedes aegypti* populations from West Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas.* 2018;19(2):502–8.
  22. Fernando HSD, Saavedra-Rodriguez K, Perera R, Black WC, De Silva BGDNK. Resistance to commonly used insecticides and underlying mechanisms of resistance in *Aedes aegypti* (L.) from Sri Lanka. *Parasites and Vectors.* 2020;13(1):1–14.
  23. Kandel Y, Vulcan J, Rodriguez SD, Moore E, Chung HN, Mitra S, *et al.* Widespread insecticide resistance in *Aedes aegypti* L. From New Mexico, U.S.A. *PLoS One.* 2019;14(2):1–16.
  24. Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, Ng LC, Koo SY, Dusfour I, *et al.* Correction to: Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans (PLoS Negl Trop Dis). *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(1):1–2.
  25. Haddi K, Tomé HVV, Du Y, Valbon WR, Nomura Y, Martins GF, *et al.* Detection of a new pyrethroid resistance mutation (V410L) in the sodium channel of *Aedes aegypti*: A potential challenge for mosquito control. *Sci Rep.* 2017;7(October 2016):1–9.
  26. Sombié A, Saiki E, Yaméogo F,

- Sakurai T, Shirozu T, Fukumoto S, *et al.* High frequencies of F1534C and V1016I *kdr* mutations and association with pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* from Somgandé (Ouagadougou), Burkina Faso. *Trop Med Health.* 2019;47(1):4–11.
27. Yougang AP, Kamgang B, Bahun TAW, Tedjou AN, Nguiffo-Nguete D, Njiokou F, *et al.* First detection of F1534C knockdown resistance mutation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Cameroon. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):1–12.
  28. Leong CS, Vythilingam I, Liew JWK, Wong ML, Wan-Yusoff WS, Lau YL. Enzymatic and molecular characterization of insecticide resistance mechanisms in field populations of *Aedes aegypti* from Selangor, Malaysia. *Parasites and Vectors.* 2019;12(1):1–17.
  29. Gao JP, Chen HM, Shi H, Peng H, Ma YJ. Correlation between adult pyrethroid resistance and knockdown resistance (*kdr*) mutations in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) field populations in China. *Infect Dis Poverty.* 2018;7(1):1–9.
  30. Saha P, Chatterjee M, Ballav S, Chowdhury A, Basu N, Maji AK. Prevalence of *kdr* mutations and insecticide susceptibility among natural population of *Aedes aegypti* in West Bengal. *PLoS One.* 2019;14(4):1–15.
  31. Kawada H, Futami K, Higa Y, Rai G, Suzuki T, Rai SK. Distribution and pyrethroid resistance status of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* populations and possible phylogenetic reasons for the recent invasion of *Aedes aegypti* in Nepal. *Parasites and Vectors.* 2020;13(1):1–13.
  32. Balaska S, Fotakis EA, Kioulos I, Grigoraki L, Mpellou S, Chaskopoulou A, *et al.* Bioassay and molecular monitoring of insecticide resistance status in *Aedes albopictus* populations from Greece, to support evidence-based vector control. *Parasites and Vectors.* 2020;13(1):1–13.
  33. Al-Amin HM, Johora FT, Irish SR, Hossainey MRH, Vizcaino L, Paul KK, *et al.* Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in Bangladesh. *Parasites and Vectors.* 2020;13(1):1–15.