

## PERBANDINGAN HISTOLOGIS MIDGUT *Aedes aegypti* AKIBAT TEMEPHOS DAN EKSTRAK *Citrus hystrix*

Etha Rambung

Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra Surabaya<sup>1</sup>

\*Corresponding Author : etha.rambung@ciputra.ac.id

### ABSTRAK

Terjadi peningkatan kasus dengue tahun 2022 dengan jumlah kematian 1.135 kasus, dimana 73% diantaranya adalah anak usia 0-14 tahun. Karena itu pemerintah terus berupaya melakukan pemberantasan dengue dengan target zero kematian pada tahun 2024. Disisi lain, larvasida temephos yang lebih disukai masyarakat di beberapa tempat dilaporkan telah resisten. Salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki efek larvasida adalah daun *Citrus hystrix* DC. Penelitian ini bertujuan membandingkan gambaran histologis midgut larva *Ae. aegypti* potongan bulat akibat pengaruh temephos dan ekstrak etanol daun *C. hystrix*. Metode penelitian *Post test only control group design*. Sampel larva nyamuk *Ae. aegypti* instar III diberikan ekstrak etanol daun *C. hystrix* dosis 80 ppm, 400 ppm, 1500 ppm (*Lethal Contentration* 50%), akuades (kontrol positif) dan temephos (kontrol negatif). Pada setiap dosis yang diberikan terdapat replikasi sebanyak 3 kali ulangan. Setelah itu dibuat sediaan histopatologi dan dilakukan pengukuran panjang epitel (potongan tubuh bulat cross). Hasil uji *Mann Whitney* antara kelompok dosis 1500 ppm dengan kelompok temephos adalah  $p = 0,268 > 0.5$ . Sehingga disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan gambaran histologis midgut larva *Ae. aegypti* potongan bulat akibat pengaruh temephos dan ekstrak etanol daun *C. hystrix* dosis 1.500 ppm. Ekstrak metanol daun *C. hystrix* menyebabkan perubahan gambaran histologis midgut *Ae. aegypti* potongan bulat yang semakin meningkat seiring peningkatan konsentrasi ekstrak.

**Kata kunci:** *Aedes aegypti*, *Citrus hystrix*, Dengue, Larvasida, Midgut

### ABSTRACT

*There has been an increase in dengue cases in 2022 with a total of 1,135 deaths, of which 73% were children aged 0-14 years, so the government is trying to eradicate dengue with a target of zero deaths by 2024. Temephos is reported to be resistant and another plant that has a larvicidal effect is the leaves of Citrus hystrix DC. This study aims to compare the histological features of the midgut larvae of Ae. aegypti round cut due to the effect of temephos and ethanol extract of C. hystrix leaves. Research method Post test only control group design. Samples of Ae. aegypti third instars were given C. hystrix leaf ethanol extract doses of 80 ppm, 400 ppm, 1500 ppm (LC 50%), distilled water (positive control) and temephos (negative control). At each given dose, there are 3 replications. After that, histopathological preparations were made and the epithelial length was measured (round body cross section). The results of the Mann Whitney test between the 1500 ppm dose group and the temephos group were  $p = 0.268 > 0.5$ . So it was concluded that there was no difference in the histological appearance of the midgut of Ae. aegypti round pieces due to the influence of temephos and ethanol extract of C. hystrix leaves at a dose of 1,500 ppm. Methanol extract of C. hystrix leaves causes changes in the histological appearance of the midgut of Ae. aegypti round pieces which increased with increasing concentration of the extract.*

**Keywords:** *Aedes aegypti*, *Citrus hystrix*, Dengue, Larvicide, Midgut

### PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara endemis penyakit infeksi dengue sehingga masyarakat harus meningkatkan kewaspadaan setiap memasuki musim penghujan agar tidak terinfeksi dengue. Selama tahun 2022 terjadi peningkatan kasus dengue. Ada 131.265 kasus dengue dan 1.135 kasus jumlah kematian. Dari jumlah tersebut, sekitar 40% kasus dengue dan 73% kasus kematian terjadi pada anak usia 0-14 tahun. Potensi terjadinya dengue semakin meningkat

pada daerah perkotaan (Rokom, 2023). Dengue menyerang semua kelompok umur. Namun, 90% infeksi dengue terjadi pada anak-anak (usia < 18 tahun). Anak-anak memiliki risiko kematian 15 kali lebih tinggi selama episode kedua dibandingkan dengan orang dewasa. Demam tetap merupakan gejala dengue yang paling umum pada anak-anak diikuti dengan muntah, dan nyeri perut. Komplikasi termasuk syok berat, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), dan keterlibatan hati dan neurologis (Hussain et al., 2021). Pemerintah terus berupaya melawan dengue dengan cara menyusun strategi nasional penanggulangan demam berdarah dengue (DBD) tahun 2021-2025. Salah satu target dari strategi tersebut adalah penurunan kasus dengue pada tahun 2024 (kurang dari 49 per 100.000 penduduk) dan nol kasus kematian (*zero dengue death*) pada tahun 2030. Untuk mewujudkan hal tersebut pemerintah terus menggalakkan peningkatan kesadaran, pencegahan/pengendalian vektor dan pencegahan inovatif (Syarief, 2023).

Vektor utama yang bertanggung jawab menularkan virus dengue ke orang sehat adalah nyamuk *Aedes aegypti* (Mohammed, Nuryanto, & Kusmintarsih, 2021). Tujuan pengendalian vektor adalah menurunkan jumlah populasi *Ae. aegypti* agar nyamuk tidak menyebarkan virus (Sayono & Nurullita, 2016). Beberapa strategi pengendalian vektor antara lain cara kimia, cara biologis dan fisik (Hidayati, 2018). Sebagian besar masyarakat lebih menyukai cara kimia dengan menggunakan insektisida dan larvasida temephos. Larvasida temephos dapat mempengaruhi kepadatan semua larva nyamuk, tidak ada residu dan daya racunnya lebih rendah (Kurniawan, Nurjana, & Srikandi, 2019). Beberapa daerah di Indonesia bahkan beberapa negara lain telah melaporkan resistensi larva nyamuk terhadap temephos karena pemakaian terus menerus dan jangka panjang (Muhammad, Asmawati, Rafsanjani, Husna, & Hamzah, 2022). Karena itu diperlukan solusi alternatif yang memiliki efektivitas dan dampak lingkungan yang lebih baik. Para ilmuwan mulai mengembangkan larvasida alternatif berbasis bahan alam dan ramah lingkungan untuk mengendalikan kepadatan larva nyamuk.

*Citrus hystrix* DC (jeruk purut) termasuk famili Rutaceae dan memiliki banyak manfaat antara lain penyedap makanan, bahan kecantikan dan kesehatan. Kandungan senyawa bioaktif daun *Citrus hystrix* antara lain tanin, triterpenoid dan minyak atsiri yang bekerja sebagai larvasida (Hakim, Mulyani, Hendrawati, & Ismiyati, 2019; Maryanti, Marta, & Hamidy, 2011). Senyawa-senyawa tersebut bekerja sebagai racun kontak dan perut pada *Aedes aegypti* (Adrianto, Yotopranoto, & Hamidah, 2014). Beberapa penelitian telah menunjukkan efektivitas larvasida ekstrak daun dan kulit buah *C. hystrix* terhadap nyamuk *Ae. aegypti*. Semakin tinggi konsentrasi maka efektivitas larvasida dari ekstrak semakin meningkat (Hayati & Kurniawan, 2018; Syarif & Amansyah, 2019; Yuniarty & Yunus, 2016). Selain itu ditemukan pula efek larvasida minyak daun *C. hystrix* terhadap nyamuk *Ae. Aegypti* (Istianah, Utami, & Ameliana, 2013).

Midgut nyamuk adalah organ utama transport ion, proses osmoregulasi, pencernaan darah, sintesis enzim pencernaan, dan penyerapan nutrisi. Midgut juga merupakan tempat awal infeksi parasit dan virus yang didapat dari darah. Organ awal yang terinfeksi arbovirus pada nyamuk betina adalah midgut. Infeksi midgut dan escape barrier adalah dua barrier penting pada infeksi arbovirus sistemik yang menentukan kompetensi vektor nyamuk terhadap virus (Cui & Franz, 2020; Susilowati & Sari, 2022). Hal ini menyebabkan target utama insektisida adalah midgut larva nyamuk. Senyawa insektisida yang masuk ke dalam pencernaan midgut dapat menyebabkan korosi mukosa dan penurunan tegangan permukaan saluran pencernaan sehingga terjadi kerusakan epitel pencernaan, gangguan metabolisme dan pertumbuhan serta kematian serangga (Lestari, 2016; Susilowati & Sari, 2022).

Berdasarkan hal tersebut di atas, *C. hystrix* memiliki potensi sebagai larvasida pengganti temephos, karena itu diperlukan penelitian untuk membandingkan pengaruh temephos dengan *C. hystrix* terhadap kerusakan midgut *Aedes aegypti*. Penelitian ini bertujuan

membandingkan gambaran histologis midgut larva *Ae. aegypti* potongan bulat akibat pengaruh temephos dan ekstrak etanol daun *C. hystrix*.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian studi eksperimen dengan metode *post test only control group design* dan telah mendapatkan surat kelaikan etik No. 036/EC/KEPK-FKUC/II/2023 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra Surabaya. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Mei 2023. Determinasi daun jeruk purut dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya, pembuatan ekstrak dan pemeliharaan larva di Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra Surabaya dan pembuatan sediaan histopatologis di Institut Biosains Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dimulai dengan melakukan determinasi daun jeruk purut, kemudian dilakukan pembuatan ekstrak daun jeruk purut, pemeliharaan larva, uji larvasida dan uji histopatologi.

Daun *C. hystrix* yang dibuat menjadi ekstrak berasal dari Desa Banyupoh, Kecamatan Gerokgak, Kabupaten Buleleng, Bali (8°09'52.9"S 114°41'02.0"E). Kriteria inklusi untuk daun yang digunakan adalah berwarna hijau dan tidak terlalu muda atau tua, sedangkan kriteria eksklusi adalah berwarna coklat/hitam (tidak hijau), daun muda atau sudah tua/layu. Daun dikeringkan dan dibuat serbuk. Serbuk daun *C. hystrix* kering dimaserasi dengan metanol selama seminggu kemudian diuapkan dengan rotary evaporator untuk diperoleh ekstrak kental. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi dimana daun yang telah dikeringkan dan diblender menjadi serbuk di rendam dengan pelarut metanol selama 3 hari sampai menghasilkan maserat berwarna hijau kehitaman.

Larva nyamuk diperoleh dari Laboratorium Entomologi, Lembaga Penyakit Tropis Kampus C Universitas Airlangga. Penelitian menggunakan populasi larva nyamuk *Ae. aegypti* dengan sampel larva nyamuk *Ae. aegypti* instar III karena ukurannya lebih besar, kuat dan tahan terhadap guncangan serta pengaruh lingkungan. Larva diberi pakan pelet/pakan ikan setiap hari sampai menjadi larva instar III (hari kelima). Setelah menjadi larva instar III, dilakukan pemberian ekstrak daun *C. hystrix* dosis 80 ppm, 400 ppm, 1500 ppm (*Lethal Concentration* 50%), akuades (sebagai kontrol positif) dan temephos (sebagai kontrol negatif). Pada setiap dosis yang diberikan terdapat replikasi sebanyak 3 kali ulangan, maka total sampel yang digunakan adalah 15 sampel larva nyamuk. Kemudian dibuat sediaan histopatologi dari sampel larva nyamuk *Aedes aegypti* dan dilakukan pengukuran panjang epitel (potongan tubuh bulat cross) dengan skala mikrometer. Hasil yang diperoleh dianalisa menggunakan uji statistik *Kruskall Wallis* (karena data yang diperoleh tidak homogen) dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

## HASIL

Data perbedaan panjang epitel midgut (potongan tubuh bulat cross) yang diperoleh menunjukkan larva yang diberi paparan perlakuan dosis 400 ppm (larva hidup) memiliki rerata panjang epitel paling rendah dibandingkan dosis lainnya sedangkan temephos memiliki rerata panjang epitel paling tinggi. Hasil uji statistik *kruskall wallis* menunjukkan bahwa ketujuh dosis perlakuan memiliki panjang epitel (potongan tubuh bulat cross) yang signifikan ( $p = 0,014 < 0,05$ ) (Tabel 1).

**Tabel 1. Panjang Epitel (Potongan Tubuh Bulat Cross) Larva**

| Paparan Perlakuan                      | n | Min  | Max  | Median | Mean + SD   | p      |
|----------------------------------------|---|------|------|--------|-------------|--------|
| Ekstrak daun <i>C. hystrix</i> 80 ppm  | 3 | 1,05 | 1,09 | 1,05   | 1,06 ± 0,02 | 0,014* |
| Ekstrak daun <i>C. hystrix</i> 400 ppm | 3 | 1,02 | 1,09 | 1,05   | 1,05 ± 0,04 |        |

|                                         |   |      |      |      |             |
|-----------------------------------------|---|------|------|------|-------------|
| Ekstrak daun <i>C. hystrix</i> 1500 ppm | 3 | 1,65 | 1,81 | 1,68 | 1,71 ± 0,09 |
| Akuades                                 | 3 | 1,18 | 1,51 | 1,28 | 1,32 ± 0,17 |
| Temephos                                | 3 | 1,80 | 2,36 | 1,80 | 1,99 ± 0,32 |

*Kruskall Wallis* (\* = Berbeda signifikan pada taraf nyata 5%)

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan panjang epitel yang signifikan antara kelompok yang diberikan paparan akuades dengan kelompok yang dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix* maupun kelompok temephos. Perbedaan panjang epitel yang signifikan juga tampak antara kelompok yang dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix* dosis 80 ppm dan 400 ppm dengan kelompok paparan dosis 1500 ppm dan kelompok temephos. Perbedaan panjang epitel yang tidak signifikan ditemukan antara kelompok yang dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix* dosis 80 ppm dengan kelompok dosis 400 ppm dan kelompok dosis 1500 ppm dengan kelompok temephos (tabel 2).

**Tabel 2. Hasil Uji Mann Whitney Panjang Epitel (Potongan Tubuh Bulat Cross) Larva**

| Perlakuan | 80 ppm | 400 ppm | 1500 ppm | Akuades | Temephos |
|-----------|--------|---------|----------|---------|----------|
| 80 ppm    | -      | 0,637   | 0,046*   | 0,046*  | 0,043*   |
| 400 ppm   | 0,637  | -       | 0,050*   | 0,050*  | 0,046*   |
| 1500 ppm  | 0,046* | 0,050*  | -        | 0,050*  | 0,268    |
| Akuades   | 0,046* | 0,050*  | 0,050*   | -       | 0,046*   |
| Temephos  | 0,043* | 0,046*  | 0,268    | 0,046*  | -        |

\* Berbeda signifikan pada taraf signifikan 5%

## PEMBAHASAN

Hasil yang diperoleh menunjukkan perbedaan panjang epitel yang signifikan antara kelompok yang diberikan paparan akuades sebagai kelompok kontrol negatif dengan kelompok yang dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix*. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *C. hystrix* dapat menyebabkan perubahan panjang epitel midgut larva *Ae. aegypti*. Perubahan panjang epitel midgut larva akibat senyawa kimia yang terkandung di dalam ekstrak daun *C. hystrix*. Ekstrak daun *C. hystrix* yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh melalui metode maserasi dengan pelarut metanol untuk mendapatkan senyawa kimia yang terkandung dalam jeruk purut. Daun *C. hystrix* mengandung beberapa senyawa kimia antara lain flavonoid, saponin, terpen, minyak atsiri dan minyak esensial lainnya (Adrianto et al., 2014; Hamidah, 2012; Syarif & Amansyah, 2019). Senyawa flavonoid merupakan golongan phenolik yang berperan sebagai racun pernafasan pada larva. Flavanoid masuk melalui sistem pernafasan larva, kemudian menyebabkan kerusakan spirakel sehingga mengganggu sistem pernafasan dan menyebabkan kematian larva nyamuk (Ananda et al., 2023; Lumowa & Nova, 2015). Selain itu flavonoid dapat menembus kutikula sehingga menyebabkan kerusakan membran sel serta permeabilitas rongga badan larva sehingga mengganggu distribusi hemolimfe (Adrianto et al., 2014; Minarni, Armansyah, & Hanafiah, 2013; Ustiawaty & Zacharia, 2018). Senyawa saponin merupakan senyawa glikosida yang berperan sebagai racun perut pada larva. Saponin menyebabkan penurunan tegangan permukaan selaput mukosa sehingga merusak dinding traktus digestivus terutama pada bagian midgut dimana terjadi proses pencernaan dan absorpsi. Saponin juga menyebabkan penurunan aktivitas enzim pencernaan dan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase sehingga terjadi kelelahan otot akibat kontraksi terus menerus yang berakhir pada kelumpuhan dan kematian larva (Ananda et al., 2023; Ervina, 2014). Minyak esensial daun *C. hystrix* bersifat lipofilik sehingga dapat mengganggu morfologi, perilaku, metabolisme, dan merusak sel epitel midgut. Minyak esensial kulit *C. hystrix* yang terlarut di dalam air di telan oleh larva dan masuk ke dalam saluran cerna kemudian berdifusi melalui peritropik matrix lalu berikatan

dengan reseptor mikrovili sel epitel midgut sehingga terjadi denaturasi protein serta kerusakan dinding saluran cerna yang berakhir pada kematian larva (Pavela, 2015; Rocha et al., 2015; Tehri & Singh, 2015; Wahyuni, Dyah, & Suratno., 2014; Wikandari & Surati, 2018). Pada penelitian ini kerusakan membran dan dinding saluran cerna akibat paparan ekstrak daun *C. hystrix* menyebabkan perubahan panjang epitel midgut larva.

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini juga menunjukkan perbedaan panjang epitel yang signifikan antara kelompok dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix* 80 ppm dan 400 ppm dengan kelompok 1500 ppm. Hal ini menunjukkan peningkatan kerusakan epitel seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun *C. hystrix*. Hasil ini sejalan dengan penelitian Wikandari dan Hamidah yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan jumlah kematian larva *Ae. aegypti* dengan peningkatan konsentrasi minyak esensial kulit jeruk *C. hystrix*. Hal ini disebabkan peningkatan kadar toksik ekstrak akibat peningkatan bahan aktif yang terkandung sejalan dengan peningkatan konsentrasinya, sehingga terjadi perubahan morfologi dan fisiologis larva (Hamidah, 2012; Lestari, 2016; Perumalsamy et al., 2013; Wikandari & Surati, 2018).

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan perbedaan panjang epitel yang tidak signifikan antara kelompok yang dipaparkan ekstrak daun *C. hystrix* dosis 1.500 ppm dengan kelompok temephos. Hal ini menunjukkan bahwa efek ekstrak daun *C. hystrix* dosis 1.500 ppm pada penelitian ini sama dengan efek temephos. Temephos bekerja sebagai racun saraf yang menghambat enzim asetilkolinesterase yang bekerja menghidrolisis asetilkolin. Hal ini menyebabkan asetilkolin menumpuk pada ujung saraf dan menyebabkan gangguan saraf dan kejang otot yang dapat berakhir pada kematian larva (Patel, Raghuwanshi, Masood, Acharya, & Jain, 2018; Susilowati & Sari, 2022). Namun demikian pemakaian temephos yang terus menerus dapat menimbulkan resistensi. Beberapa daerah di Indonesia bahkan beberapa negara lain telah melaporkan resistensi terhadap temephos (Muhammad et al., 2022). Berdasarkan hasil yang diperoleh pada penelitian ini bahwa ekstrak daun *C. hystrix* dosis 1.500 ppm (LC 50%) memiliki efek yang sama dengan temephos terhadap perubahan panjang epitel larva. Hal ini dapat membuka ruang pengembangan ekstrak jeruk purut sebagai bahan larvasida untuk substitusi temephos.

## KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan gambaran histologis midgut larva *Ae. aegypti* potongan bulat akibat pengaruh temephos dan ekstrak etanol daun *C. hystrix* dosis 1.500 ppm. Ekstrak metanol daun *C. hystrix* menyebabkan perubahan gambaran histologis midgut *Ae. aegypti* potongan bulat yang semakin meningkat seiring peningkatan konsentrasi ekstrak.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh civitas Universitas Ciputra Surabaya yang telah mendukung pelaksanaan dan publikasi penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adrianto, H., Yotoprano, S., & Hamidah. (2014). Efektivitas Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*), Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa*), Dan Jeruk Bali (*Citrus maxima*) Terhadap Larva *Aedes aegypti* Effectivity. *Aspirator*, 6(1), 1–6.
- Ananda, N. D., Rachmawati, K., Lastuti, N. D. R., Suwanti, L. T., Hidajanti, N., & Meles, D. K. (2023). Efektifitas Ekstrak Etanol Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) Sebagai Larvasida Terhadap Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Journal of Basic Medical*

- Veterinary*, 12(1), 1–7.
- Cui, Y., & Franz, A. W. E. (2020). Heterogeneity of midgut cells and their differential responses to blood meal ingestion by the mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 127, 103496. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2020.103496>
- Ervina, N. (2014). Uji Aktivitas Ekstrak Daun Singkong. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1).
- Hakim, R. J., Mulyani, Y., Hendrawati, T. Y., & Ismiyati. (2019). Pemilihan Bagian Tanaman Jeruk Purut ( *Citrus Hystrix* d.c ) Potensial Sebagai Minyak Essensial Aromaterapi Hasil Proses Maserasi Dengan Metode Analytical Hierarkhi Process ( AHP ). *Seminar Nasional Sains Dan Teknologi*, 1–7.
- Hamidah. (2012). Studi Komparasi Biolarvasida Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) dan Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Larva Nyamuk *Aedes aegypti* LINN. *Jurnal Matematika Dan Ilmu Pengetahuan*, 15(1), 21–24.
- Hayati, I., & Kurniawan, I. P. P. (2018). Efektifitas Ekstrak Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* D.C) Terhadap Larva *Aedes Aegypti* L. *Journal of Nursing and Public Health*, 5(1), 75–79. <https://doi.org/10.37676/jnph.v5i1.602>
- Hidayati, A. (2018). Densitas Vektor Dengue dan Metode Pengendalian Pilihan Keluarga. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 13(Volume 13. No. 2. Tahun 2018), 17–22.
- Hussain, W., Shaikh, M., Hanif, M., Ashfaq, M., Ahmed, H., & Nisa, B.-. (2021). Pattern and Outcome of Dengue Fever in a Pediatric Tertiary Hospital: A Retrospective Report. *Cureus*, 13(Dic), 13–18. <https://doi.org/10.7759/cureus.14164>
- Istianah, M. A., Utami, W. S., & Ameliana, L. (2013). Efektivitas Biolarvasida Minyak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Larva Instar III Nyamuk *Aedes aegypti*. *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa 2013*, 1–4.
- Kurniawan, A., Nurjana, M. A., & Srikandi, Y. (2019). Penggunaan Temephos i Rumah Tangga an Pengaruhnya erhadap d d t , Kepadatan Jentik *Aedes p s d i* Kelurahan Balaroa Kota Palu. *Jurnal Vektor Penyakit*, 13(1), 67–76. <https://doi.org/https://doi.org/10.22435/vektor.v13i1.993>
- Lestari, T. (2016). Pemanfaatan Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*) Sebagai Biolarvasida. *Jurnal Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional*, 1(2), 100–102. <https://doi.org/10.37341/jkkt.v1i2.86>
- Lumowa, T., & Nova, P. (2015). Larvicidal Activity of *Syzygium polyanthum* W. Leaf Extract Against *Aedes aegypti* L Larvae. *Progress in Health Sciences*, 5(1), 102–106.
- Maryanti, E., Marta, R. Della, & Hamidy, M. Y. (2011). Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Sebagai Larvasida Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 5(2), 118–124. <https://doi.org/https://doi.org/10.26891/JIK.v5i2.2011.118-124>
- Minarni, E., Armansyah, T., & Hanafiah, M. (2013). Daya Larvasida Ekstrak Etil Asetat Daun Kemuning (*Murraya paniculata* (L) Jack) Terhadap Larva Nyamuk *Aedes aegypti* Larvasida. *Jurnal Medikal Veterinaria*, 7(1), 27–29.
- Mohammed, M. A., Nuryanto, A., & Kusmintarsih, E. S. (2021). Genetic differentiation of dengue vector *Aedes aegypti* in the small geographical scale of Banyumas district, Indonesia based on cytochrome oxidase I. *Biodiversitas*, 22(2), 675–683. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d220219>
- Muhammad, R., Asmawati, A., Rafsanjani, T. M., Husna, H., & Hamzah, D. F. (2022). Efektivitas Larvasida Temefos Dengan Konsentrasi Berbeda Terhadap Kematian Larva *Aedes Aegypti* Di Tiga Desa Endemis Demam Berdarah Dengue Kota Banda Aceh. *JUMANTIK (Jurnal Ilmiah Penelitian Kesehatan)*, 7(4), 308. <https://doi.org/10.30829/jumantik.v7i4.11664>
- Patel, S. S., Raghuwanshi, R., Masood, M., Acharya, A., & Jain, S. K. (2018). Medicinal

- plants with acetylcholinesterase inhibitory activity. *Reviews in the Neurosciences*, 29(5), 491–529. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0054>
- Pavela, R. (2015). Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. *Industrial Crops and Products*, 76, 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.06.050>
- Perumalsamy, H., Kim, J. R., Oh, S. M., Jung, J. W., Ahn, Y. J., & Kwon, H. W. (2013). Novel histopathological and molecular effects of natural compound pellitorine on larval midgut epithelium and anal gills of *aedes aegypti*. *PLoS ONE*, 8(11), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080226>
- Rocha, D. K., Matos, O., Novo, M. T., Figueiredo, A. C., Delgado, M., & Moiteiro, C. (2015). Larvicidal activity against *aedes aegypti* of foeniculum vulgare essential oils from Portugal and Cape Verde. *Natural Product Communications*, 10(4), 677–682. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000438>
- Rokom. (2023). Atasi Dengue, Kemenkes Kembangkan Dua Teknologi ini. Retrieved June 5, 2023, from [sehatnegeriku.kemkes.go.id](https://sehatnegeriku.kemkes.go.id) website: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20230205/3642353/atasi-dengue-kemenkes-kembangkan-dua-teknologi-ini/>
- Sayono, & Nurullita, U. (2016). Situasi Terkini Vektor Dengue (*Aedes Aegypti*) Di Jawa Tengah. *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 11(2), 96–105.
- Susilowati, R. P., & Sari, M. P. (2022). Histopathological Changes of Midgut Epithelial Cells of *Aedes aegypti* Larvae Exposed to Permot Leaf Extract (*Passiflora foetida*). *Jurnal Pembelajaran Dan Biologi Nukleus*, 8(1), 53–63. <https://doi.org/10.36987/jpbn.v8i1.2465>
- Syarief, S. (2023). Pemerintah Targetkan Nol Kematian Demam Berdarah pada 2030. Retrieved from [https://www.antaraneews.com/berita/3380952/pemerintah-targetkan-nol-kematian-demam-berdarah-pada-2030#:~:text=Melalui Strategi Nasional Penanggulangan Demam,nol kasus kematian pada 2030](https://www.antaraneews.com/berita/3380952/pemerintah-targetkan-nol-kematian-demam-berdarah-pada-2030#:~:text=Melalui%20Strategi%20Nasional%20Penanggulangan%20Demam,nol%20kasus%20kematian%20pada%202030).
- Syarif, A. N., & Amansyah, M. (2019). Efektifitas penggunaan ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap mortalitas larva *Aedes* sp. instar III. *Higiene*, 5(1), 32–38.
- Tehri, K., & Singh, N. (2015). The role of botanicals as green pesticides in integrated mosquito management-A review. *18 ~ International Journal of Mosquito Research*, 2(1), 18–23.
- Ustiawaty, J., & Zacharia, E. (2018). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Mangrove (*Rhizophora stylosa*) Sebagai Biolarvasida Terhadap Perubahan Histologi Sel Epitel Midgut Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Penelitian Dan Kajian Ilmiah Kesehatan*, 4(2), 128–139.
- Wahyuni, D., Dyah, P., & Suratno. (2014). Toksisitas Granula Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana*) Terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Artikel Ilmiah Penelitian Mahasiswa Tahun 2014*, 1–5.
- Wikandari, R. J., & Surati, S. (2018). Efek Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) terhadap Morfologi dan Histologi Larva *Aedes aegypti*. *ASPIRATOR - Journal of Vector-Borne Disease Studies*, 10(2), 119–126. <https://doi.org/10.22435/asp.v10i2.193>
- Yuniarty, T., & Yunus, R. (2016). Gambaran Angka Kematian Larva Nyamuk *Aedes Aegypti* Dengan Pemberian Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Sebagai Larvasida Alami. *Jurnal Teknologi Kesehatan*, 12(2), 82–85.