

Penelusuran Pustaka Senyawa yang Berpotensi Aktivitas Larvasida dari Tanaman Suku Rutaceae terhadap Larva Nyamuk *Aedes aegypti*

Muhammad Shofiyanta* Esti Rachmawati

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*shofiyanta@gmail.com, esti.sadiyah@gmail.com

Abstract. The *Aedes aegypti* mosquito is a vector for the spread of Dengue Hemorrhagic Fever, and the use of natural larvicides is needed as an alternative to synthetic larvicides to control its growth. The plant family that is widely used in the development of larvicidal active ingredients is Rutaceae. This literature review was conducted with the aim of collecting and analyzing research results related to the content of compounds that have the potential to produce larvicidal activity in the Rutaceae plant family. There are 11 plant species from the Rutaceae family that have larvicidal activity against *Aedes aegypti* mosquito larvae based on a literature review, with the plant part commonly used in testing larvicidal activity against *Aedes aegypti* mosquito larvae, namely the leaf part, and chemical content with high potency of larvacide is essential oils with various components.

Keywords: Larvicidal activity, Rutaceae, *Aedes aegypti*, essential oils.

Abstrak. Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor penyebaran penyakit Demam Berdarah Dengue, dan penggunaan larvasida alami dibutuhkan sebagai alternatif larvasida sintesis untuk mengendalikan pertumbuhannya. Suku tumbuhan yang banyak dimanfaatkan dalam pengembangan bahan aktif larvasida adalah Rutaceae. Penelusuran pustaka yang dilakukan bertujuan untuk mengumpulkan dan menganalisis hasil-hasil penelitian terkait kandungan senyawa yang berpotensi menghasilkan aktivitas larvasida pada keluarga tanaman Rutaceae. Terdapat 11 spesies tanaman dari keluarga Rutaceae yang memiliki aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* berdasarkan penelaahan literatur, dengan bagian tanaman yang umum digunakan pada pengujian aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* yaitu bagian daun, dan kandungan senyawa kimia yang berpotensi kuat sebagai larvasida adalah minyak atsiri dengan komponen yang beragam.

Kata Kunci: Aktivitas larvasida, Suku Rutaceae, *Aedes aegypti*, Minyak atsiri.

A. Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara tropis. Iklim tropis berpotensi menimbulkan berbagai penyakit yang disebabkan oleh nyamuk, dikarenakan pada iklim tropis ini memiliki curah hujan yang tinggi sehingga menyediakan lingkungan yang sangat mendukung nyamuk untuk berkembang biak, seperti penyakit malaria, filaria, demam berdarah, kaki gajah, dan lain-lain yang dapat mengancam jiwa manusia.

Demam Berdarah Dengue (DBD) disebarkan oleh nyamuk spesies *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vector primer, serta *Aedes polynesiensis*, *Aedes scutellaris*, dan *Aedes (finlaya) niveus* sebagai vector sekunder (Kemenkes RI. 2018: 1). Di Indonesia kasus DBD dilaporkan pada tahun 2019 tercatat sebanyak 138.127 kasus, meningkat dibandingkan tahun 2018 sebesar 65.602 kasus. Kematian karena DBD pada tahun 2019 juga mengalami peningkatan dibandingkan tahun 2018 yaitu dari 467 menjadi 919 kematian. Pada tahun 2019 diperoleh *Incidence Rate* DBD sebesar 51,48 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2020: 189-190).

Sehingga pemberantasan larva nyamuk merupakan kunci strategis dalam program pengendalian nyamuk sebagai vektor penyakit. Penggunaan insektisida sebagai larvasida merupakan cara paling umum yang digunakan oleh masyarakat untuk mengendalikan pertumbuhan nyamuk (Ekawati dkk., 2017: 1-2). Penggunaan larvasida sintetis secara terus menerus dalam pengendalian vektor memungkinkan timbulnya resistensi terhadap larvasida tersebut, dan penggunaan larvasida sintesis yang intensif dapat mengakibatkan pencemaran lingkungan dan berdampak negatif pada manusia, misalnya tertelan dapat menimbulkan keracunan (Nurhaifah dan Sukesi, 2015: 208). Larvasida nabati dapat berfungsi sebagai alternatif yang sesuai untuk larvasida sintetis di masa depan, karena relatif efektif, ramah lingkungan, aman bagi manusia, aman bagi organisme non target, dan mudah terurai secara hayati (Rajkumar and Jebanesan, 2008: 19; Marin et al., 2020: 167).

Rutaceae atau suku jeruk-jerukan merupakan suku dari tanaman yang penyebarannya hampir diseluruh dunia, Rutaceae memiliki kurang lebih 150-160 marga dan 1800 spesies. Suku Rutaceae umumnya memiliki kandungan senyawa kimia seperti limonoid, flavonoid, minyak eter, dan alkaloid (Cole et al., 2020).

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah yaitu bagaimana kandungan senyawa kimia pada keluarga Rutaceae yang berkontribusi dalam aktivitas larvasida terhadap larva *Aedes aegypti* ?

Tujuan penelusuran pustaka ini adalah mengumpulkan dan menganalisis hasil-hasil penelitian terkait kandungan senyawa yang berpotensi menghasilkan aktivitas larvasida pada keluarga tanaman Rutaceae.

B. Metodologi Penelitian

Metode yang digunakan dalam penyusunan tugas akhir ini adalah dengan melakukan *Systematic Literature Review* (SLR), SLR ini merupakan studi literatur yang dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi, dan menginterpretasi temuan dari berbagai studi penelitian pada suatu topik penelitian baik nasional maupun internasional yang dapat diakses dari web penyedia jurnal meliputi *Google scholar*, *Elsevier*, *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Springer*. Dengan kata kunci yang digunakan adalah “larvasida Rutaceae”, “*larvicidal*”, “Rutaceae”, “*larvicidal activity*”, “*Aedes aegypti*”.

Kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi :

1. Hasil penelitian yang telah dipublikasi pada artikel internasional dan nasional yang berkaitan dengan aktivitas larvasida dari tanaman-tanaman keluarga Rutaceae terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti*.
2. Artikel yang dipublikasi dalam rentang waktu 2010-2021.
3. Artikel penelitian dalam bentuk *Full Text*.

Kriteria eksklusi yang ditetapkan meliputi :

1. Artikel yang dipublikasi dibawah tahun 2010.
2. Artikel hanya memuat abstrak.
3. Ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak.

4. Artikel tidak memuat data nilai LC₅₀ terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti*.

Tahapan yang dilakukan pada penyusunan studi literatur ini yaitu pencarian dan pemilihan literatur berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, review literatur, penyusunan, pembahasan dan kesimpulan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Rutaceae atau suku jeruk-jerukan memiliki banyak ragam marga dan spesies yang tersebar hampir diseluruh dunia. Suku tanaman Rutaceae telah dimanfaatkan oleh banyak orang untuk berbagai keperluan, salah satunya sebagai pengembangan bahan aktif untuk insektisida atau larvasida nabati sebagai alternatif pengganti insektisida atau larvasida kimia sintetis.

Tabel 1. Daftar tanaman Rutaceae yang memiliki aktivitas larvasida terhadap larva *Aedes aegypti*.

No	Nama Tanaman (bagian yang digunakan)	Metode Ekstraksi atau Isolasi (pelarut)	Tingkat Perkembangan (instar)	Hasil Pemaparan Selama 24 jam		Pustaka
				LC50 (mg/L)	LC90 (mg/L)	
1	<i>Aegle marmelos</i> (daun)	Infusa (air)	III-IV	240	1800	(Sari, dan Susilowati, 2018)
2	<i>Atalantia monophylla</i> (daun)	Destilasi Air (air)	II	9.74	-	(Baskar <i>et al</i> , 2017).
			IV	14.97	-	
3	<i>Chloroxylon swietenia</i> (kulit batang)	Soxhlet (metanol)	IV	124.7	226.26	(Balasubramanian <i>et al</i> , 2015)
		Perkolasi (air)		133.1	238.93	
4	<i>Citrus hystrix</i> (daun)	Maserasi (etanol 95%)	III-IV	4015.88	6961.882	(Maryanti dkk, 2011)
5	<i>Citrus sinensis</i> (daun)	Maserasi (heksana)	IV	446.84	1370.96	(Warikoo <i>et al</i> , 2012)
6	<i>Citrus paradisi</i> (kulit buah)	Destilasi Uap (air)	I-II	180.46	334.629	(Ivoke <i>et al</i> , 2013).
			IV	210.937	349.489	
7	<i>Clausena dentata</i> [syn. <i>Clausena anisata</i>] (daun)	Destilasi Air (air)	IV	140.2	341.6	(Rajkumar and Jebanesan, 2010)
			III	130.19	227.8	(Govindarajan, 2010).
			Maserasi (heksana)	III	68.3	-
isolasi senyawa seselin (n-hexane:ethyl acetate)	III	13.9	-			
8	<i>Evodia Sufeolens</i> (daun)	Maserasi (n-heksan)	III	0.443	0.788	(Setiyadi dkk, 2020)
9	<i>Limonia acidissima</i> (daun)	Maserasi (heksana)	III	4.11	8.04	(Reegan <i>et al</i> , 2014).
		isolasi senyawa niloticin, (heksana:etil asetat)		0.44	1.17	
10	<i>Murraya exotica</i> (daun)	Destilasi Air (air)	IV	25.8	85.4	(Krishnamoorthy <i>et al</i> , 2015)
11	<i>Zanthoxylum piperitum</i> (kulit batang)	maserasi (metanol)	III	3.95	-	(Kim and Ahn, 2017).
		fraksinasi (heksana)		4.21	-	
		fraksinasi (kloroform)		3.8	-	
		isolasi senyawa ((+) - xanthoxylol-γ, γ-dimethylallylether (XDA)		0.24	-	

Tabel 1 menunjukkan 11 spesies tanaman yang memiliki aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti*.

Dari 13 pustaka yang ditelusuri, terdapat 8 ekstrak tanaman keluarga Rutaceae menunjukkan potensi aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* meliputi *Aegle marmelos*, *Chloroxylon swietenia*, *Citrus hystrix*, *Citrus sinensis*, *Clausena dentata* [*syn. Clausena anisata*], *Evodia Suveolens*, *Limonia acidissima*, dan *Zanthoxylum piperitum* (Sari, dan Susilowati, 2018; Balasubramanian *et al.*, 2015; Maryanti dkk, 2011; Warikoo *et al.*, 2012; Mukandiwa *et al.*, 2015; Setiyadi dkk, 2020; Reega *et al.*, 2014; Kim and Ahn, 2017).

Selain ekstrak, minyak atsiri dari 4 jenis tanaman Rutaceae menunjukkan potensi aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* meliputi *Atalantia monophylla*, *Citrus paradisi*, *Clausena dentata* [*syn. Clausena anisata*], dan *Murraya exotica* menunjukkan potensi larvasida (Baskar *et al.*, 2017; Ivoke *et al.*, 2013; Rajkumar and Jebanesan, 2010; Govindarajan, 2010; Krishnamoorthy *et al.*, 2015).

Isolat dari 3 tanaman suku Rutaceae juga menunjukkan aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti*. Tanaman-tanaman yang isolatnya memiliki aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* meliputi *Clausena dentata* [*syn. Clausena anisata*], *Limonia acidissima*, dan *Zanthoxylum piperitum* (Mukandiwa *et al.*, 2015; Reega *et al.*, 2014; Kim and Ahn, 2017).

Adapun menurut Komalamisra *et al.* (2005: 146), larvasida alami dikelompokkan menjadi sangat aktif ($LC_{50} < 50$ mg/L), cukup aktif (LC_{50} 50 mg/L hingga $LC_{50} < 100$ mg/L), efektif (100 mg/L hingga $LC_{50} < 800$ mg/L) dan tidak aktif ($LC_{50} > 800$ mg/L). Pada tabel 1 diperoleh 6 tanaman yang menunjukkan aktivitas larvasida yang masuk dalam kategori sangat aktif ($LC_{50} < 50$ mg/L) meliputi *Atalantia monophylla*, *Clausena dentata* [*syn. Clausena anisata*], *Evodia Suveolens*, *Limonia acidissima*, *Murraya exotica*, dan *Zanthoxylum piperitum*. Berdasarkan penelusuran pustaka senyawa yang paling umum yang berpotensi sebagai larvasida dari pengujian-pengujian yang kategori aktivitas larvasidanya sangat aktif ($LC_{50} < 50$ mg/L) merupakan senyawa minyak atsiri.

Tabel 2 menunjukkan bagian tanaman yang umum digunakan pada pengujian aktivitas larvasida terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* yaitu bagian daun. Bagian daun diketahui digunakan dalam 8 dari 11 tanaman yang ditelaah.

Tabel 2. Bagian tanaman Rutaceae beserta kandungan senyawa yang berpotensi sebagai larvasida terhadap larva *Aedes aegypti*.

No	Spesies	Bagian tanaman yang digunakan	Bahan yang diujikan	Kandungan senyawa
1	<i>Aegle marmelos</i>	Daun	Ekstrak	Alkaloid berupa (halfordioliol, ethylcinnamide, dan marmelline), flavonoid, dan tannin (Sari, dan Susilowati, 2018).
2	<i>Atalantia monophylla</i>	Daun	Minyak atsiri	Eugenol, sabinene, 1,2-dimethoxy-4- (2-methoxyethenyl) benzene, dan beta-asarone (Nattudurai <i>et al.</i> , 2016).
3	<i>Chloroxylon swietenia</i>	Kulit batang	Ekstrak	Asam heptacosanoic, asam n-hexadecanoic, z,z-6,28-heptatriactontadien-2-one, Asam oktadekanoat (balasubramani <i>et al.</i> , 2015).
4	<i>Citrus hystrix</i>	Daun	Ekstrak	Minyak atsiri, tannin dan triterpenoid (Maryanti <i>dkk.</i> , 2011).
5	<i>Citrus sinensis</i>	Daun	Ekstrak	Triterpen (α - amyirin) (30,5%), triterpen (β - amyirin) (7,63%), eicosane (7,16%), dan sitosterol (6,97%) (Garcia <i>et al.</i> , 2017)
6	<i>Citrus paradisi</i>	Kulit buah	Minyak atsiri	Monoterpene aldehida dan ocimene sebagai konstituen utama, bersama pinene, sabinene, dan limonene sebagai konstituen minor (Ivoke <i>et al.</i> , 2013). Limonene, Valenence, Eicosene, Tetrahydrolinalool, α -Cadinene, Nonanol, dan Dodecanol. (Yadav <i>et al.</i> , 2017).
7	<i>Clausena dentata</i> [syn. <i>C. anisata</i>]	Daun	Minyak atsiri	Sabinene (21,27%), biofloratriene (19,61%), borneol (18,34%, dan β -bisabolol (17,68%) (Rajkumar <i>and</i> Jebanesan, 2010). β -pinene (32,8%), sabinene (28,3%), germacrene-D (12,7%), estragole (6,4%), dan linalool (5,9%) (Govindarajan, 2010).
			Ekstrak Isolat senyawa	Seselin (Mukandiwa <i>et al.</i> , 2015).
8	<i>Evodia Sufeolens</i>	Daun	Ekstrak	Beberapa komponen minyak atsiri, steroid dan terpenoid (Dewanti <i>dkk.</i> , 2017). Limonene, Menthofuran, α -Humulen, β -Himachalene, dan p-Mentha-1(7),8(10)-dien-9-ol (Handayani and Nurcahyanti, 2015).
9	<i>Limonia acidissima</i>	Daun	Ekstrak Isolat senyawa	Niloticin (Reega <i>et al.</i> , 2014).
10	<i>Murraya exotica</i>	Daun	Minyak atsiri	β -humulene (40,62%), benzyl benzoate (23,96%), β -caryophyllene (7,05%), dan α -terpinene (5,66%) (Krishnamoorthy <i>et al.</i> , 2015).
11	<i>Zanthoxylum piperitum</i>	Kulit batang	Ekstrak	(-) - asarinin, sesamin, dan (+) - xanthoxylol- γ , γ -dimethylallylether (XDA) (Kim <i>and</i> Ahn, 2017).
			Isolat senyawa	

Pada bagian daun senyawa yang umum terdapat pada pengujian aktivitas larvasida meliputi senyawa minyak atsiri dengan komponen yang beragam, dan secara khusus senyawa alkaloid dan flavonoid pada tanaman *Aegle marmelos*, senyawa tannin pada tanaman *Aegle marmelos* dan *Citrus hystrix*, senyawa triterpenoid pada tanaman *Citrus hystrix* dan *Citrus sinensis*, dan senyawa steroid pada tanaman *Evodia Sufeolens*. Berdasarkan pemaparan di atas, maka senyawa metabolit sekunder yang memiliki efektivitas sebagai larvasida seperti minyak atsiri, tannin, triterpenoid, alkaloid, dan flavonoid.

Mekanisme kerja metabolit sekunder terhadap larva *Aedes aegypti* masih kurang

dipahami, khususnya pada tingkat molekuler. Sebagian besar metabolit sekunder ini menunjukkan gangguan tertentu dalam sistem saraf pusat melalui penyerapan kulit atau pernapasan, yang menyebabkan kematian akibat keracunan, melalui penghambatan asetilkolinesterase (AChE), dan juga mempengaruhi sistem saraf pusat larva, bekerja pada beberapa reseptor neurotransmitter, memicu gerakan otot tidak terkontrol, kelumpuhan, kejang, dan kematian (Wuillda *et al.*, 2019: 7-8; Redo *et al.*, 2019: 3528).

Minyak atsiri seperti monoterpen (sabinene, terpinene, dan lain-lain) dan terpena memiliki efek larvasida yaitu dengan cara mengganggu susunan saraf pada larva serta menghambat pertumbuhan larva dengan cara menghambat daya makan larva (Sulistiyani, 2015: 26). Salah satu komponen minyak atsiri yaitu linalool dapat berperan sebagai racun kontak yang meningkatkan aktivitas saraf sensorik pada larva, lebih dominan menyebabkan stimulasi saraf motor yang menyebabkan kejang dan kelumpuhan pada larva (Istianah dan Utami, 2013: 3).

Senyawa tannin dan triterpenoid dapat menyebabkan penurunan konsumsi makan, tingkat pertumbuhan dan kemampuan bertahan larva. Pada uji subletal penelitian Yunita dkk (2009), menunjukkan ekstrak mampu menurunkan persentase pertumbuhan larva menjadi pupa. Komponen tanin berperan sebagai pertahanan tanaman terhadap serangga dengan mekanisme menghalangi serangga dalam mencerna makanan. Tanin akan mengikat protein dalam sistem pencernaan serangga yang diperlukan untuk pertumbuhan sehingga proses penyerapan protein dalam sistem pencernaan menjadi terganggu (Yunita dkk, 2009).

Alkaloid adalah racun sinaptik yang meniru neurotransmitter asetilkolin. Senyawa tersebut menyebabkan gejala keracunan pada serangga (Musau *et al.*, 2016: 15). Alkaloid dapat mempengaruhi sistem saraf pusat larva, bekerja pada reseptor beberapa neurotransmitter, memprovokasi gerakan otot menjadi tidak terkendali, kelumpuhan, kejang, dan kematian (Wuillda *et al.*, 2019: 8).

Flavonoid merupakan racun mitokondria bagi larva yang dapat menghambat rantai transpor elektron dan mencegah produksi energi pada larva (Musau *et al.*, 2016: 15). Pada penelitian Perumalsamy *et al.* (2015): 12, senyawa Flavonoid karanjin, karanjachromene, pongamol, dan pongarotene dapat menghambat asetilkolinesterase (AChE) larva nyamuk yang kemudian akan menyebabkan kematian pada nyamuk.

D. Kesimpulan

Keluarga tanaman Rutaceae memiliki potensi besar untuk dimanfaatkan sebagai alternatif larvasida nabati. Senyawa pada tanaman Rutaceae yang diduga berpotensi kuat sebagai larvasida berdasarkan kategori aktivitas larvasidanya yang sangat aktif ($LC_{50} < 50$ mg/L) adalah senyawa minyak atsiri.

Acknowledge

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Ibu apt. Kiki Mulkiya Yulawati, M.Si., dan Ibu Esti Rachmawati Sadiyah, M.Si. atas izin dan dukungan dalam menjalankan penelusuran pustaka ini serta semua pihak yang berkontribusi dalam penelusuran pustaka ini.

Daftar Pustaka

- [1] Balasubramanian, J., Subramanian, S., & Kaliyan, V. (2015), 'Effect of *Chloroxylon swietenia* Dc bark extracts against *Culex quinquefasciatus*, *Aedes aegypti*, and *Anopheles stephensi* larvae'. *Parasitol Res.* Vol. 114, Pages 4219-4223.
- [2] Baskar K, Sudha V, Nattudurai G, Ignacimuthu S, Duraipandiyan V, Jayakumar M, Al-Dhabi NA, & Benelli G, (2017). 'Larvicidal and repellent activity of the essential oil from *Atalantia monophylla* on three mosquito vectors of public health importance, with limited impact on non-target zebra fish', *Physiological and Molecular Plant Pathology*. Hal. 1-15.
- [3] Cole T.C.H. *et al.* (2020). *Rutaceae Phylogeny Poster*. Institute of Biology – Botany. Freie Universität Berlin.
- [4] Dewanti, E., Prastiwi, R., Syarifah, U. & Lusianah, D. (2017). *Uji Larvasida Ekstrak n-*

- heksan Daun Zodia (Evodia suaveolens Scheff.) Terhadap Dua Vektor Larva Nyamuk Aedes albopictus dan Culex spp.*, Prosiding Seminar Nasional POKJANAS TOI ke-52. STIFAR, Riau, Hal. 362-367.
- [5] Ekawati, E. R. Santoso, S. D. Purnawati, Y. R. (2017). 'Pemanfaatan Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Sebagai Larvasida *Aedes aegypti* Instar III', *Jurnal Biota*, Vol. 3, No. 1, Hal. 1-5.
- [6] Govindarajan, M. (2010), 'Chemical composition and larvicidal activity of leaf essential oil from *Clausena anisata* (Willd.) Hook. f. ex Benth (Rutaceae) against three mosquito species', *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol. 3, Issue 11, Pages. 874-877.
- [7] Istianah A. I. dan L, Utami W. S. (2013). *Efektivitas Biolarvasida Minyak Daun Jeruk Purut (Citrus hystrix) Terhadap Larva Instar III Nyamuk Aedes aegypti*, Laporan Penelitian, Jurusan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Jember.
- [8] Ivoke., N. *et all.* (2013), 'Effects of grapefruit (*Citrus paradisi* MACF) (Rutaceae) peel oil against developmental stages of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)', *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, Vol. 44, No. 6, Hal. 970-978.
- [9] Kementerian Kesehatan RI. (2012). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 374/Menkes/Per/III/2010 Tentang Pengendalian Vektor. Hal. 94.
- [10] Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue Di Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. Hal. 1-128.
- [11] Kementerian Kesehatan RI. (2018). *INFODATIN Situasi Penyakit Demam Berdarah Di Indonesia Tahun 2017*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. Hal. 1-7.
- [12] Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. Hal. 189-194.
- [13] Kim, S. and Ahn, Y. (2017) 'Larvicidal activity of lignans and alkaloid identified in *Zanthoxylum piperitum* bark toward insecticide-susceptible and wild *Culex pipiens pallens* and *Aedes aegypti*;', *Parasites & Vectors*, Vol. 10, No. 1, Hal. 221.
- [14] Komalamisra, N., Trongtokit, Y., Rongsriyam, Y., and Apiwathnasorn, C. (2005). 'Screening For Larvicidal Activity In Some Thai Plant Against Four Mosquito Vector Species', *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, Vol. 36, No. 6. Hal. 1412-1422.
- [15] Krishnamoorthy, S., Chandrasekaran, M., Raj, Gnanaprakasam A., Jayaraman, M., & Venkatesalu, V. (2015), 'Identification Of Chemical Constituents and Larvicidal Activity Of Essential Oil From *Murraya exotica* L. (Rutaceae) Against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae)', *Parasitology Research*, Vol. 114, Hal. 1839-1845.
- [16] Maryanti, E., Marta, R. D., Hamidy, M.Y. (2011), 'Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Sebagai Larvasida Nyamuk *Aedes aegypti*', *JIK*, Jilid 5, No. 2, Hal. 118-124.
- [17] Marin ,G., Arivoli, S. dan Tennyson, S. (2020), 'Larvicidal Activity Of Two Rutaceae Species Against The Vectors Of Dengue and Filial Fever', *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, Vol. 8, No. 2, Hal. 166-175.
- [18] Mukandiwa, L., Eloff, J. N. & Naidoo, V. (2015), 'Larvicidal activity of leaf extracts and seselin from *Clausena anisata* (Rutaceae) against *Aedes aegypti*', *South African Journal of Botany*, Vol, 100, Hal. 169-173.
- [19] Murdani, R. (2014). *Kefektivan daya bunuh ekstrak daun jeruk nipis (Citrus aurantifolia) Terhadap Kematian Larva Nyamuk Aedes aegypti Instar III*. [Skripsi], Program Studi Kesehatan Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- [20] Musau, J. K., Mbaria, J. M., Nguta, J. M., Mathiu, M., and Kiama, S. G. (2016). 'Phytochemical composition and larvicidal properties of plants used for mosquito control in Kwale County, Kenya', *International Journal of Mosquito Research*, Vol. 3. No.3. Hal. 12-17.
- [21] Nurhaifah, D. dan Sukesu, T. W. (2015). 'Efektivitas Air Perasan Kulit Jeruk Manis sebagai

- Larvasida Nyamuk *Aedes aegypti*'. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. Vol. 9, No. 3, Hal. 207-213.
- [22] Perumalsamy *et al.* (2015). 'Larvicidal Activity and Possible Mode Of Action Of Four Flavonoids and Two Fatty Acids Identified In *Millettia pinnataseed* Toward Three Mosquito Species', *Parasites & Vectors*, Vol. 8, No. 1, Hal. 1-14.
- [23] Rajkumar, S. & Jebanesan, A. (2008) 'Bioactivity of flavonoid compounds from *Poncirus trifoliata* L. (Family: Rutaceae) against the dengue vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae)', *Parasitology Research*, Vol. 104, Hal. 19-25.
- [24] Rajkumar, S. and Jebanesan, A. (2010). 'Chemical composition and larvicidal activity of leaf essential oil from *Clausea dentata* (Willd) M. Roam. (Rutaceae) against the chikungunya vector, *Aedes aegypti* Linn. (Diptera: Culicidae)', *Journal of Asia-Pacific Entomology*, Vol. 13, Hal. 107-109.
- [25] Reegan, A.D., Gandhi, M.R., Paulraj, M.G., Balakrishna, K., Ignacimuthu, S., (2014). 'Effect of niloticin, a protolimonoid isolated from *Limonia acidissima* L. (Rutaceae) on the immature stages of dengue vector *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae)', *Acta Tropica*, Hal. 1-29.
- [26] Redo, T., Triwani, C. A., & Salni, S. (2019). 'Larvicidal Activity of Ketapang Leaf Fraction (*Terminalia catappa* L.) on *Aedes aegypti* Instar III. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, Vol. 7, No. 21, Hal. 3526-3529.
- [27] Sari, M. P. dan Susilowati R. P. (2018). Uji Larvasida Infusa Daun Maja (*Aegle marmelos*) Terhadap *Aedes aegypti*. Seminar Nasional Biologi dan Pendidikan Biologi UKSW, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta.
- [28] Setiyadi, D., Martini, dan Hadi, M. (2020). 'Efikasi Ekstrak Daun Zodia (*Evodia suaveolens*) Pelarut Heksana Dalam Memamtikan Larva Instar III *Aedes aegypti*', *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*, Vol. 8, No.2, Hal. 195-205.
- [29] Sulistiyani, A. (2015). 'Effectiveness of Essential Oil as Larvacide on *Aedes aegypti*', *J Majority*, Vol. 4, No. 3. Hal. 23-28.
- [30] Warikoo, R. *et al.* (2012). 'Larvicidal and irritant activities of hexane leaf extracts of *Citrus sinensis* against dengue vector *Aedes aegypti* L', *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Hal. 152-155.
- [31] Wuillda, A. C. J. de S., Martins, R. C. C., and Costa, F. das N. (2019). 'Larvicidal Activity of Secondary Plant Metabolites in *Aedes aegypti* Control: An Overview of the Previous 6 Years', *Natural Product Communications*, Hal. 1-11.
- [32] Yunita, E. A., Suparpti, N. H., & Hidayat, J. W. (2009). 'Pengaruh Ekstrak Daun Teklan (*Eupatorium riparium*) Terhadap Mortalitas dan Perkembangan Larva *Aedes aegypti*'. *Bioma*, Vol. 11, No.1, Hal. 11-17. Nomor