



KAJIAN LITERATUR ALTERNATIF PENGENDALIAN VEKTOR AEDES SPP. MENGGUNAKAN EKSTRAK PEPAYA (CARICA PAPAYA LIN.) DI INDONESIA

Amalia Laila Ramadhani^{1*}, Sri Yuliatwati¹, Ari Udijono¹, Nissa Kusariana¹

¹ Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : amalia.lailaramadhani36@gmail.com

Info Artikel : Diterima 5 Juni 2023 ; Disetujui 5 Juli 2023 ; Publikasi 1 Agustus 2023

ABSTRAK

Latar belakang: Dengue masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Munculnya resistensi dan dampak negatif penggunaan insektisida sintesis, menjadi tantangan dalam pengendalian vektor *dengue*. Ekstrak tanaman pepaya merupakan salah satu alternatif insektisida yang lebih aman dan ramah lingkungan. Studi ini bertujuan untuk menggambarkan pemanfaatan ekstrak tanaman pepaya sebagai alternative pengendalian vektor *dengue*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan metode *literature review*. Pencarian literatur menggunakan *keyword* berdasarkan sumber. Literatur bersumber dari Scopus, Pubmed, Google Scholar, dan Garuda yang diseleksi berdasarkan kriteria inklusi. Hasil seleksi literatur menghasilkan 5 studi yang termasuk dalam kriteria inklusi.

Hasil: Ekstrak tanaman pepaya mengandung *alkaloid, saponin, flavonoid, tannin, glikosida, dan triterpenoid/steroid* yang bersifat larvasida. Perbedaan penggunaan bagian tanaman dan solven ekstraksi menunjukkan kandungan fitokimia yang berbeda. Modifikasi pada ekstrak menunjukkan peningkatan potensi ekstrak sebagai agen biolarvasida.

Simpulan: Ekstrak pepaya merupakan alternative insektisida yang efektif yang cara kerja dan kandungan ekstrak bergantung pada bagian tanaman dan solven yang digunakan. Modifikasi pada ekstrak dapat meningkatkan efektifitas biolarvasida.

Kata kunci: *Aedes spp.*; pengendalian; larvasida; ekstrak; pepaya; Indonesia

ABSTRACT

Title: *Alternative Literature Review of Aedes spp. Vector Control using Papaya Extract (Carica papaya Lin.) in Indonesia*

Background: *Dengue is still a health problem in Indonesia. The emergence of resistance and the negative impact of using synthetic insecticides are challenges in controlling dengue vectors. Papaya plant extract is an alternative insecticide that is safer and more environmentally friendly. This study aims to describe the utilization of papaya plant extract as an alternative for dengue vector control.*

Method: *This study is descriptive and employs a literature review methodology. Based on the sources, conduct a keyword-based literature search. Scopus, Pubmed, Google Scholar, and Garuda were chosen based on inclusion criteria to provide the literature. The results of the literature review led to the incorporation of five studies that met the inclusion criteria.*

Result: *The papaya plant extract contains larvicidal alkaloids, saponins, flavonoids, tannins, glycosides, triterpenoids, and steroids. The use of various plant parts and solvents for extraction reveals distinct phytochemical compositions. The modification of the extract increases the extract's potential as a biolarvicidal agent.*

Conclusion: Papaya extract is an alternative insecticide whose mode of action and chemical composition are dependent on the plant part and solvent used. The efficacy of the biolarvacide can be increased through the modification of the extract.

Keywords: *Aedes spp.*; control; larvacide; extract; papaya; Indonesia

PENDAHULUAN

Dengue merupakan penyakit menular yang disebabkan Oleh DEN virus (DENV), termasuk dalam kelompok Arbovirus (*Arthropod Born Virus*).^{1,2} DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 merupakan jenis strain DENV yang menyebabkan wabah.³ Penderita dengue dapat menunjukkan gejala, namun juga bisa tidak bergejala. Gejala umum dengue adalah demam, gejala bervariasi berdasarkan tingkatan keparahan. Tingkatan keparahan dengue yaitu Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD), Sindrom Syok Dengue (SSD).^{3,4} Dengue dapat menyerang segala umur, namun mayoritas kasus terjadi pada kelompok anak usia dini.⁵

Dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes sp.* sebagai vektor. Vektor primer dengue adalah *Aedes aegypti* dan vektor pada wilayah pedesaan adalah *Aedes Albopictus*.^{3,6} Penularan virus dengue juga dapat terjadi secara transovarial (induk-telur).^{2,3} Nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* bertelur pada Air bersih yang tidak tersentu tanah. Seperti penampungan air (TPA) buatan seperti ember, ban bekas, sampah kaleng, gelas plastik, alas pot bunga, drum air, dan lubang bamboo.⁶⁻⁸

Selama tiga decade (1990-2019) kejadian dengue meningkat pesat sebesar 85,47% pada tahun 2019.(4,9) dengan Indonesia sebagai salah satu 30 negara endemis tertinggi⁹ Berdasarkan profil kesehatan kementerian RI tahun 2020 terdapat 477 kabupaten/Kota yang terjangkit DBD. Dengan puncak tertinggi kasus dengue terjadi setiap 6-8 tahun. Incident rate (IR) DBD di Indonesia tahun 2018-2020 mengalami fluktuasi, dengan IR tertinggi pada tahun 2019 yaitu 51,5. Provinsi dengan Angka kesakitan dengue tertinggi yaitu Bali (273,1), Nusa Tenggara Timur (107,7) dan DI Yogyakarta (93,2). *Case Fatality Rate* di Indonesia sudah dibawah 1% yaitu 0,7 % di tahun 2020. Meskipun Angka kematian sudah menurun namun Trend kasus DBD masih meningkat, dan berpotensi untuk meningkat.¹⁰⁻¹⁵

Satu kunci pengendalian dengue adalah pengendalian vektor. Fokus pengendalian efektif adalah memutus rantai siklus hidup dan memberantas sarang nyamuk.³ Kementerian Indonesia membentuk standar pengendalian yaitu PSN3MPlus, diantaranya yaitu larvasidasi dengan Abate, menggunakan repellen dan obat nyamuk.⁸ Namun pengendalian belum menunjukkan hasil optimal, salah satunya disebabkan oleh meningkatnya resistensi nyamuk terhadap insektisida sintesis, yang juga berdampak pada kesehatan dan lingkungan.

Salah satu Alternatif yang lebih ramah lingkungan dan lebih beresiko rendah menimbulkan

resistensi adalah bioinsektisida ekstrak tanaman. Kandungan fitokimia dari metabolisme sekunder. Metabolisme sekunder tanaman berfungsi sebagai perlindungan diri yang bersifat repelen dan racun pada serangga.^{16,17} Penggunaan ekstrak tanaman sudah digunakan sejak lama salah satunya golongan alkaloid, namun setelah perang dunia II insektisida sintesis meningkat penggunaannya dikarenakan lebih murah dan bekerja lebih cepat.¹⁸ Zat bioaktif Alkaloid, flavonoid, tanin berpotensi sebagai larvasida dapat ditemukan pada tanaman pepaya.¹⁹

Tanaman papaya dapat ditemui pada daerah tropis dan subtropis, papaya merupakan tanaman yang mudah ditanam dan memiliki daya reproduksi yang cepat dan tinggi. papaya merupakan komoditas tanaman tropis ke-3 tertinggi di dunia, dengan 52% produksi papaya terdapat di asia. Indonesia adalah negara ke-3 tertinggi produksi papaya di dunia.²⁰ Papaya merupakan sumber vitamin C, yang sering digunakan sebagai pengobatan tradisional. Pada setiap bagian papaya memiliki kandungan yang berbeda. Daun papaya mengandung alkaloid, saponin, papain, tanin, flavonoid.^{21,22} kulit papaya mengandung alkaloid, flavonoid, dan tanin.¹⁹ biji papaya mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, dan terpenoid.²² zat aktif tersebut memiliki potensi sebagai alternatif larvasida ramah lingkungan. Pada penelitian. Pada penelitian sebelumnya zat bioaktif yang bersifat larvasida bagi *Aedes aegypti* yaitu alkaloid, flavonoid, dan tanin.¹⁹

Maka dari itu, studi ini bertujuan untuk menggambarkan penggunaan ekstrak tanaman papaya di Indonesia sebagai alternative pengendalian vector *Aedes spp.*

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan metode *literaturE review*. Artikel studi di Ambil dari dua database yaitu Scopus dan PubMed, serta sumber lain menggunakan Google Scholar dan Portal Garuda. pencarian artikel menggunakan beberapa kata kunci berdasarkan sumber artikel yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Keyword berdasarkan Sumber Literatur

Sumber	Kata kunci
Scopus dan pubmed	("dengue" AND "vector" OR "Aedes" AND "aegypti" OR "albopictus" AND "control" AND "indonesia") ("Aedes" AND "aegypti" OR "albopictus" AND "control" AND "indonesia"),

	("dengue" AND "vector" AND "control" AND "indonesia")
Google scholar	("dengue" AND "vector" OR "Aedes" AND "aegypti" OR "albopictus" AND "control" AND "indonesia")
Portal Garuda	"pengendalian demam berdarah dengue", "pengendalian vektor dengue", "pengendalian aedes aegypti", "pengendalian aedes albopictus"

Artikel di seleksi dengan tahapan seleksi duplikasi, skrining judul dan Abstrak, dan skrining Full-Text. Artikel di seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi artikel terkait pengendalian vektor dengue, artikel pemanfaatan ekstrak tanaman papaya, penelitian dilakukan di Indonesia, berbahasa Inggris dan Indonesia, publikasi

tahun 2012-2022. Data dipetakan berdasarkan penulis, tahun publikasi, tujuan, desain studi, metode, dan Hasil/ outcome. Analisis data dilakukan secara sintesis naratif. Fokus analisis studi adalah kandungan, bagian tanaman, solven, dan konsentrasi ekstrak.

Terdapat total 747 literatur ditemukan berdasarkan kata kunci. dengan total 142 artikel dari Scopus, 114 dari Pubmed, 406 artikel Google Scholar, 156 dari portal Garuda. pada seleksi duplikasi dikeluarkan 154 artikel, pada seleksi abstrak dan judul tersaring 293 artikel, pada kases full-text tersaring 259 artikel, dan pada skrining full text tersaring 5 artikel inklusi. Design studi semua studi inklusi menggunakan studi eksperimental. dengan sasaran intervensi pada vektor yaitu larva *Aedes aegypti*. terdapat 2 studi pada tahap instar III dan 2 studi pada tahap III-IV . berdasarkan tahun publikasi terdapat 2 artikel tahun 2015, 1 artikel tahun 2018, 1 artikel tahun 2019, dan 1 artikel tahun 2021. Lokasi penelitian artikel inklusi dilakukan di Banjarmasin, Jember, Depok, Medan, dan Kupang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Review Studi Inklusi Pengendalian Vektor Dengue menggunakan Ekstrak Pepaya

Penulis	Tujuan	Metode	Variabel	Hasil
Hayatie, L. et al. ¹⁹ Martapura 2015	menentukan aktivitas larvasida dari ekstrak kulit dan biji <i>Carica papaya</i> terhadap larva <i>Aedes aegypti</i>	Desain studi: Eksperimental Populasi: larva <i>Ae. aegypti</i>	Variable bebas: (air suling) Ekstrak kulit dan ekstrak biji papaya konsentrasi 500; 250; 125; 62,5; 31,5 Variable terikat: Mortalitas Larva <i>Ae. aegypti</i>	Mortalitas nyamuk tertinggi pada ekstrak biji ada pada konsentrasi 250 ppm, sedangkan pada ekstrak kulit pada 500 ppm uji fitokimia: alkaloid, flavonoid, tanin
Wahyuni, D. et al. ²³ Jember 2015	menyampaikan teknologi, dosis, formulasi dan toksisitas bioinsektisida granule baru dari ekstrak biji dan daun papaya yang dimodifikasi, melawan larva <i>Aedes aegypti</i>	Desain studi: Eksperimental Populasi: larva instar III-IV <i>Ae. aegypti</i>	Variable bebas: Granulasi ekstrak biji (ethanol 70%) dan daun papaya (air-ethanol 70%) konsentrasi 30, 60, 90, 120, 150 ppm Variable terikat: Mortalitas larva <i>Ae. aegypti</i>	Setelah pengamatan 48 jam, nilai LC 50 yaitu 107 ppm LC90: 150 ppm. Selama waktu observasi tidak ada konsentrasi yang mencapai mortalitas 100% uji fitokimia: saponin, flavonoid, dan triterpenoid

Penulis	Tujuan	Metode	Variabel	Hasil
Adayani, W. ²⁴ Depok 2018	Meneliti efek secara tunggal dan kombinasi dari nanokomposit Ag-TiO ₂ dan ekstrak biji papaya	Desain studi: Eksperimental Populasi: larva instar III <i>Ae. aegypti</i>	Variable bebas: ▪ (ethanol 70%) Ekstrak Biji papaya (0,2,4,6,8 dan 10 ppm) ▪ Nankomposit Ag-TiO ₂ (0,5,10,15,20,25 ppm) ▪ Biji + Ag-TiO ₂ (15ppm) (2,4,6,8 dan 10 ppm) Variable terikat: Mortalitas larva <i>Ae. aegypti</i>	LC50 dan LC90 Ekstrak biji papaya sebesar 3,24 dan 10,87 ppm. Sedangkan pada Ag-TiO ₂ sebesar 2,55 dan 5,19 ppm. Menunjukkan efek tunggal Ag-TiO ₂ lebih beracun. Pada campuran biji dan Ag-TiO ₂ , Nilai LC50 sebesar -1,48 ppm, namun LC90 10,87 Uji fitokimia:-
Ilham, R. et al. ²⁵ Medan 2019	menentukan efektifitas ekstrak ethanolic daun papaya sebagai alternatif larvasida	Desain studi: Eksperimental post test control Group Populasi: larva instar III/IV <i>Ae. aegypti</i>	Variable bebas: (ethanol 70%) Ekstrak ethanolic daun papaya (100, 150, 200, 250, dan 300 ppm) Variable terikat: Mortalitas larva <i>Ae. Aegypti</i>	Nilai LC50 adalah 215,96 ppm dan LT50 adalah 2369,64 menit. semua konsentrasi menunjukkan adanya kematian larva setelah 360 menit. paparan efektif pada konsentrasi 200 ppm pada menit 360-2880 uji fitokimia: alkaloid carpain, saponin, flavonoid, tannin, glikosida, dan triterpenoid/steroid
Dhenge, N. et al. ²⁶ Kupang 2021	meneliti efektifitas ekstrak daun papaya (<i>carica papaya</i>) sebagai larvasida instar III larva <i>Ae. aegypti</i>	Desain studi: Eksperimental post test only control group Populasi: larva instar III <i>Aedes aegypti</i>	Variable bebas: (ethanol 70%) ekstrak ethanol daun papaya (5%, 10%, 15%, 20%, dan 25%) Variable terikat: Mortalitas larva	Setelah 12 jam paparan Konsentrasi 25 % memiliki mortalitas larva tertinggi yaitu 68%, dan terendah pada konsentrasi 5% yaitu 16%. Setelah 24 jam mortalitas larva tertinggi pada konsentrasi 25% yaitu 78 % dan terendah pada 5% yaitu 38%. Konsentrasi LC50 berkisar 23% dan LC90 berkisar 55% Uji fitokimia: alkaloid, saponin, tannin, dan flavonoid

Kandungan Ekstrak

Bioinsektisida merupakan alternatif insektisida yang lebih rendah toksisitasnya, target spesifik, efektif pada kuantitas kecil dan mudah terurai.¹⁶ Fitokimia merupakan salah satu kelas bioinsektisida yang alamnya merupakan mekanisme pelindung tanaman dari mikroorganisme dan serangga. Memiliki efek sebagai repellen, racun, pencegah makan, dan pencegah pertumbuhan pada serangga.²⁷ kandungan fitokimia tersebut dapat menjadi kandidat pengendalian nyamuk *Aedes aegypti*, pada penelitian sebelumnya alkaloid, saponin, flavonoid, dan papain memiliki efek larvasida.²⁸

Pada tabel 2 hasil uji fitokimia pada 4 studi inklusi menunjukkan kandungan fitokimia dari ekstrak tanaman papaya mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, tannin, glikosida, dan triterpenoid/steroid.^{19,23,25,26}

Kandungan tanin bekerja sebagai penghambatan sintesis protein sel.²⁹ Kandungan alkaloid merupakan komponen natural yang berdampak penghambatan enzim AChE, degradasi membrane sel, dan merupakan racun perut. kandungan flavonoid menghambat kerja reseptor AChE pada larva nyamuk¹⁶

Kandungan saponin merupakan racun perut bagi hewan berdarah dingin, dengan mengkorosifkan

dinding saluran pencernaan, serta menghambat enzim yang menyebabkan penurunan aktivitas pencernaan dan penggunaan protein bagi serangga.³⁰ kandungan glikosida memberikan dampak menurunnya nafsu makan larva.³¹ kandungan triterpenoid menurunkan aktivitas enzim pencernaan dan menurunkan kadar sterol bebas yang berdampak pada proses pergantian kulit pada serangga.²⁵

Bagian Tanaman Ekstrak

Digunakan baik secara tunggal maupun dicampur. Kandungan fitokimia dapat didapatkan dari berbagai bagian tanaman besar seperti daun, akar, batang, biji, kulit pohon, buah, kulit buah, dan getah.¹⁶ Berdasarkan review studi Bagian tanaman pepaya yang digunakan pada studi inklusi diantaranya biji, daun, dan kulit^{19,23-26} dengan bagian yang banyak digunakan adalah biji dan daun.

Hasil review menunjukkan Terdapat masing perbedaan kandungan fitokimia pada kulit dan biji. Pada biji kandungan alkaloid lebih tinggi dibandingkan kulit. Sedangkan pada kulit kandungan flavonoid lebih tinggi dibandingkan biji. Dengan kematian tertinggi ekstrak kulit pada 500 ppm dan ekstrak biji pada 250 ppm.¹⁹ menunjukkan bagian tanaman yang digunakan berpengaruh pada aktivasi zat bioaktif yang mempengaruhi cara kerja larvasida.

Hal ini dikarenakan masing-masing bagian tanaman memiliki kandungan yang berbeda, serta perbedaan aktifitas fitokimia dapat berubah signifikan berdasarkan bagian tanaman dan umurnya.¹⁶ hal ini sejalan dengan penelitian prasetya et al. dimana ditemukan kesamaan kandungan fitokimia ekstrak daun dan biji pepaya yaitu flavonoid, alkaloid, tanin, dan steroid. namun pada ekstrak biji mengandung terpenoid, sedangkan pada daun mengandung saponin.²²

Solven Ekstraksi

Berdasarkan studi inklusi terdapat dua solven yang digunakan yaitu Air^{19,23} dan ethanol 70%.²³⁻²⁶ Terdapat perbedaan kandungan fitokimia berdasarkan solven yang digunakan. pada penelitian hayatie dengan solven air ekstrak biji mengandung alkaloid, flavonoid, dan tanin.¹⁹ Sedangkan pada penelitian wahyuni dengan solven ethanol 70% ekstrak mengandung saponin, flavonoid, dan triterpenoid.²³

Perbedaan dapat dilihat pada ekstrak daun dengan solven air-ethanol mengandung saponin, flavonoid, dan triterpenoid.²³ Sedangkan ekstrak daun dengan solven ethanol 70% mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, tannin, glikosida, dan triterpenoid/steroid.²⁵ Hal ini menunjukkan penggunaan solven yang berbeda dapat mempengaruhi kandungan fitokimia pada ekstrak tanaman.

Selain bagian tanaman dan umur tanaman kandungan fitokimia dapat berbuha signifikan

berdasarkan polaritas solven.¹⁶ Hal ini sejalan dengan studi verdiana et al. kandungan flavonoid dari ekstrak kulit lemon dengan solven ethanol 70% lebih tinggi dibandingkan dengan solven aquades.³² Air dan ethanol merupakan solven polar, namun ethanol lebih mudah melarutkan alkaloid, flavonoid, steroid. serta sedikit melarutkan tanin dan saponin.³³

Konsentrasi Ekstrak

Konsentrasi merupakan faktor penting dimana konsentrasi mempengaruhi efektifitas dan efisiensi kerja larvasida. *Lethal concentration 50* (LC50) merupakan konsentrasi yang dibutuhkan untuk membunuh 50% populasi uji.²³ Berdasarkan hasil review rata rata studi dapat membunuh 50% populasi uji. Yang menunjukkan ekstrak pepaya merupakan agen biolarvasida yang efektif. Biolarvasida dikatakan efektif apabila dapat membunuh 10-95% populasi uji.³⁴

Terdapat 3 studi inklusi menggunakan LC50 dan LC90.^{23,24,26} Nilai LC50 dan LC90 ekstrak biji dan daun pepaya adalah 107 ppm dan 150 ppm.²³ Nilai ekstrak larutan biji dan AgTiO₂ adalah -1,48 ppm dan 10,98 ppm.²⁴ Nilai ekstrak daun pepaya adalah 23% dan 90%.²⁶ Dapat dilihat bahwa pola konsentrasi menunjukkan semakin tinggi konsentrasi semakin tinggi mortalitas larva.

Hal ini sejalan dengan studi oleh Ningsih et al. semakin tinggi konsentrasi ekstrak pepaya semakin semakin tinggi mortalitas larva *Anopheles aconitus dontis*.³⁵ Sedangkan semakin rendah konsentrasi semakin bercaun, maka dari itu insektisida tidak harus menyebabkan mortalitas tinggi pada organisme target agar diterima.¹⁹

Salah satu limitasi efikasi biolarvasida adalah konsentrasi. Sehingga dibutuhkan adanya aplikasi teknologi yang sesuai dapat mempengaruhi efikasi biolarvasida.¹⁶ Berdasarkan review terdapat dua studi menggunakan modifikasi ekstrak. Modifikasi formulasi ekstrak daun dan biji dalam bentuk garanul.²³ Serta pencampuran larutan ekstrak biji pepaya dengan nanokomposit AgTiO₂. Perbedaan hasil terlihat pada larutan campuran ekstrak biji dan nanokomposit memiliki nilai LC50 -1,48 ppm sedangkan pada larutan ekstrak biji murni nilai LC50 3,24 ppm.²⁴ Hal ini menunjukkan modifikasi ekstrak dapat meningkatkan potensi tanaman pepaya sebagai agen biolarvasida.

SIMPULAN

Pepaya sebagai salah satu komoditas terbesar Indonesia, menjadikan ekstrak pepaya sebagai alternatif pengendalian *Aedes spp.* yang potensial untuk dikembangkan dan diterapkan. Ekstrak pepaya sebagai bahan alami yang memiliki kandungan dan mode kerja yang beragam bergantung pada bagian tanaman dan solven ekstrak, serta penerapan teknologi dan modifikasi yang tepat dapat menjadi salah satu solusi dari resistensi insektisida di Indonesia.

Disarankan untuk penelitian selanjutnya pada ekstrak tanaman pepaya sebagai biolarvasida vektor *Aedes spp.* dapat dilakukan uji lapangan atau pada kelompok nyamuk resisten. Sehingga dapat diamati lebih lanjut potensi ekstrak pepaya sebagai alternative pengendalian vektor *Aedes spp.* di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benelli G, Mehlhorn H. Mosquito-borne Diseases: Implications for Public Health [Internet]. Vol. 10, Parasitology Research Monographs. 2018.
2. Service M. Medical entomology for students, fourth edition. Medical Entomology for Students, Fourth Edition. 2008. 1–301 hal
3. WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever [Internet]. WHO Regional Publication SEARO. 2011. 159–168 hal.
4. Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White N. Manson 's Tropical Diseases. 23 ed. 2013. 1–1360 hal.
5. Du M, Jing W, Liu M, Liu J. The Global Trends and Regional Differences in Incidence of Dengue Infection from 1990 to 2019: An Analysis from the Global Burden of Disease Study. Infect Dis Ther [Internet]. 2021;10(3):1625–43. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00470-2>
6. Chakraborty T. Deadly Diseases and Epidemics: Dengue Fever and Other Hemorrhagic Viruses. Vol. 1, Goldmans Cecil Medicine. 2008. 103 hal.
7. Narang J, Khanuja M. Small Bite, Big Threat : Deadly Infections Transmitted by Aedes Mosquitos. Narang J, Khanujang M, editor. Singapore: Jenny Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2020. 287 hal.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Implementasi PSN 3M-PLUS Dengan Gerakan 1 Rumah 1 Jumantik. Kementerian Kesehatan RI. 2016.
9. Bhatia R, Dash A, Sunyoto T. Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. WHO South-East Asia J Public Heal. 2013;2(1):23.
10. Kemenkes RI. Panduan Pengendalian Demam Berdarah Degue Di Indonesia. Vol. 5, Kementerian Kesehatan RI. 2017.
11. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Demam Berdarah Di Indonesia 2017 [Internet]. Vol. 31, Journal of Vector Ecology. 2018. hal. 71–8.
12. Kementrian Kesehatan. Profil Kesehatan Indoensia 2018. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
13. Kementerian Kesehatan. profil kesehatan Indonesia 2019. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020.
14. KEMENKES RI. Profil Kesehatan Indonesia 2020 [Internet]. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.
15. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Sasmono RT, Imrie A. Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: Analysis of five decades data from the National Disease Surveillance. BMC Res Notes [Internet]. 2019;12(1):4–9. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4379-9>.
16. Demirak MŞŞ, Canpolat E. Plant-Based Bioinsecticides for Mosquito Control: Impact on Insecticide Resistance and Disease Transmission. Insects. 2022;13(2):1–24.
17. Anggraito YU, Susanti R, Iswari RS, Yuniastuti A, Lisdiana, WH N, et al. Metabolit Sekunder Dari Tanaman : Aplikasi dan Produksi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. 2018. Hlm. 25-28.
18. Sporleder M, Lacey LA. Biopesticides [Internet]. Insect Pests of Potato: Global Perspectives on Biology and Management. Elsevier Inc.; 2012. 463–497 hal. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386895-4.00016-8>.
19. Hayatie L, Biworo A, Suhartono E. Aqueous Extracts of Seed and Peel of Carica Papaya Against Aedes Aegypti. J Med Bioeng. 2015;4(5):417–21.
20. Saran PL, Solanki IS, Choudhary R. Papaya: Biology, Cultivation, Production and Uses. CRC press; 2016. 1–14 hal.
21. Putu IA, I.A I, Sulistyorini E. Papaya (*Carica papaya L.*) [Internet]. universitas gadjah Mada. 2008 [dikutip 21 Februari 2023]. Tersedia pada: https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=477.
22. Prasetya AT, Mursiti S, Maryan S, Jati NK. Isolation and Identification of Active Compounds from Papaya Plants and Activities as Antimicrobial. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2018;349(1).
23. Wahyuni D. New Bioinsecticide Granules Toxin from Ectract of Papaya (*Carica Papaya*) Seed and Leaf Modified Against Aedes Aegypti Larvae. Procedia Environ Sci. 2015;23:323–8.
24. Adayani WS, Subahar R, Fatmawaty, Slamet. Effect of treatment using Carica papaya seed extract with Ag–TiO 2 nanocomposite on the mortality of Aedes aegypti larvae. J Phys Conf Ser [Internet]. Agustus 2018;1073(3):32035.
25. Ilham R, Lelo A, Harahap U, Widyawati T, Siahaan L. The effectivity of ethanolic extract from papaya leaves (*Carica papaya L.*) as an alternative larvacide to Aedes spp [Internet]. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences; 2019 hal. 3395–9.
26. Dhenge NF, Pakan P, Lidia K. Larvacide effectiveness of Papaya leaf extract (*Carica*

- papaya) on the mortality of larvae vector of Dengue hemorrhagic fever caused by *Aedes aegypti* [Internet]. Vol. 913, 4th International Conference on Bioscience and Biotechnology, ICBB 2021. IOP Publishing Ltd; 202.
27. B.K. T. Advances in vector mosquito control technologies, with particular reference to herbal products. In: Veer V, Gopalakrishnan R, editor. Herbal insecticides, repellents, biomedicines: effective and commercialization. New Delhi: Springer; 2016.
 28. W. Ningsih E, Yuniar N, Fachlevy A. Efektivitas uji daya bunuh ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap larva nyamuk *Anopheles aconitus* Donits dalam upaya pencegahan penyakit malaria di daerah persawahan desa Lalonggombu Kecamatan Andoolo Kabupaten Konawe Selatan. *Jurnal Ilm Mahasiswa Kesehatan Masy Unsyiah*. 2016;1(3):1–10.
 29. K O, Pattabhiramaiah M. Evaluation of phytochemicals larvicidal activity of *Jatropha curcas* seed oil against *Aedes aegypti*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(5):395–400.
 30. Sv TL, T PN. Larvicidal activity of *Syzygium polyanthum* W . leaf extract against *Aedes aegypti* L larvae Faculty of Teacher Training and Education of Mulawarman University , Samarinda , East Borneo , Indonesia. *Prog Heal Sci* [Internet]. 2015;5(1):2015.
 31. Arivioli T, John R, Tennyson S. Larvicidal efficacy of plant extract against the malaria vector *Anopheles stephensi* Liston. *World J Med Sci*. 2012;7(2).
 32. Verdiana M, Widarta IWR, Permana IDGM. Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon (*Citrus limon* (Linn.) Burm F.). *J Ilmu dan Teknol Pangan*. 2018;7(4):213.
 33. Kumalasari E dan Musiam S. Perbandingan Pelarut Etanol-Air Dalam Proses Ekstraksi Daun Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Linn) Terhadap Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH. *J Insan Farmasi Indonesia*. 2019;2(1).
 34. Syazana N, Porusia M. Kajian literatur Efektivitas Biolarvasida Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Jentik Nyamuk *Aedes aegypti*. *Environ Occup Heal Saf J* •. 2022;2(2).
 35. Ningsih EW, Yuniar N, Fachlevy AF. Efektivitas Uji Daya Bunuh Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Larva Nyamuk *Anopheles aconitus* Donits Dalam Upaya Pencegahan Penyakit Malaria Di Daerah Persawahan Desa Lalonggombu Kecamatan Andoolo Kabupaten Konawe Selatan. *J Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat Unsyiah*. 2016;1(3).