

Sintesis Nanopartikel (AgNPs) Ekstrak Adas Pagar Berbasis Proteomik sebagai Larvasida Nyamuk *Aedes Aegypti*

*Synthesis of Fennel Extract-Based Nanoparticles (AgNPs) Using Proteomics as Larvicide for *Aedes Aegypti* Mosquitoes*

Rafa Athalia Maritza^{1*}, Isnaini Nursalsabila Gozali²

¹*SMAN 1 Bawang Kabupaten Banjarnegara Jawa Tengah ; athaliamaritza2007@gmail.com

² SMAN 1 Bawang Kabupaten Banjarnegara Jawa Tengah ; salsabilawanakarsa@gmail.com

* (athaliamaritza2007@gmail.com)

ABSTRACT

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) remains a major public health problem in Indonesia due to the high population of *Aedes aegypti* mosquitoes. Chemical-based larval control poses risks of resistance development and environmental impacts; therefore, effective and environmentally friendly natural larvicides are urgently needed. This study aimed to analyze the potential of silver nanoparticles (AgNPs) synthesized using essential oil extract of adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) as a larvicide against *Aedes aegypti* through a proteomic approach. This research employed a laboratory experimental design using third-instar *Aedes aegypti* larvae as samples. Data were obtained through GC-MS, FTIR, PSA, larvicidal assays, BSLT toxicity tests, *in silico* analysis, and proteomic analysis, conducted from May to October 2025. Data analysis was performed using logarithmic regression to determine LC_{50} values and one-way ANOVA. The results demonstrated that adas pagar essential oil-based AgNPs exhibited high larvicidal activity with an LC_{50} value of 0.08091 $\mu\text{g/mL}$ and caused significant disruption to metabolic and cellular defense proteins in larvae. In conclusion, adas pagar-based AgNPs have strong potential to be developed as an effective natural larvicide, with further *in vivo* studies and applicative formulation development recommended.

Keywords: *Aedes Aegypti* Larvae, Adas Pagar Essential Oil, Silver Nanoparticles (AgNPs)

ABSTRAK

Demam Berdarah Dengue (DBD) masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia akibat tingginya populasi nyamuk *Aedes aegypti*. Pengendalian larva berbasis bahan kimia berisiko menimbulkan resistensi dan dampak lingkungan, sehingga diperlukan alternatif larvasida alami yang efektif dan ramah lingkungan. Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi nanopartikel perak (AgNPs) berbasis ekstrak minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) sebagai larvasida *Aedes aegypti* melalui pendekatan proteomik. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan sampel larva *Aedes aegypti* stadium III. Data diperoleh melalui uji GC-MS, FTIR, PSA, uji larvasitas, uji toksisitas BSLT, uji *in silico*, dan analisis proteomik, yang dilaksanakan pada Mei–Oktober 2025. Analisis data dilakukan menggunakan regresi logaritmik LC_{50} dan uji ANOVA satu jalur. Hasil menunjukkan AgNPs-minyak atsiri adas pagar memiliki aktivitas larvasida tinggi dengan nilai LC_{50} sebesar 0,08091 $\mu\text{g/mL}$ serta menyebabkan gangguan signifikan pada protein metabolisme dan pertahanan sel larva. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa AgNPs adas pagar berpotensi dikembangkan sebagai larvasida alami yang efektif, dengan saran dilakukan uji lanjutan *in vivo* dan pengembangan formulasi aplikatif.

Kata Kunci: Larva *Aedes Aegypti*, Minyak Atsiri Adas Pagar, Nanopartikel (AgNPs)

PENDAHULUAN

Ancaman penyakit menular yang bersumber dari serangga kian meluas di dunia hingga saat ini¹. Salah satunya disebabkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* yang ditularkan ke manusia melalui gigitannya dan berperan sebagai vektor utama penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD)^{1,2}. Kondisi kebersihan lingkungan yang kurang memadai umumnya akan memicu perkembangbiakan nyamuk, sehingga meningkatkan risiko



penularan penyakit berbasis vektor³. DBD merupakan penyakit infeksi yang berpotensi menimbulkan komplikasi berat hingga kematian, terutama pada kelompok usia rentan^{1,4}.

Kasus DBD secara global dilaporkan melampaui 50 juta kasus setiap tahun berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), dengan sekitar 50% populasi dunia tinggal di wilayah endemik dengue¹. Beban kasus tertinggi dilaporkan terjadi di kawasan Asia, khususnya Asia Tenggara, yang menampung sekitar 52% populasi berisiko atau setara dengan 1,3 miliar penduduk^{1,2}. Kelompok usia praremaja dilaporkan memiliki risiko tertinggi, mencapai sekitar 90% dari total kasus dengue secara global, dengan angka kematian tahunan diperkirakan mencapai 25.000 jiwa^{1,5}. Berdasarkan laporan WHO, kejadian DBD di Asia Tenggara tertinggi ditemukan di Indonesia dalam periode panjang sejak tahun 1968 hingga 2011⁶.

Di Indonesia, lonjakan kasus DBD masih menunjukkan tren signifikan setiap tahun. Pada tahun 2019 tercatat 138.127 kasus dengan 919 kematian, kemudian meningkat menjadi 108.303 kasus dengan 747 kematian pada tahun 2020, serta mencapai total 331.540 kasus dengan 2.836 kematian pada periode 2021–2023⁷. Pada tahun 2024, jumlah kumulatif kasus DBD dilaporkan sekitar 247.000 dengan 1.418 kematian, sementara pada awal tahun 2025 Kementerian Kesehatan mencatat 10.752 kasus dengan 48 kematian⁸. Di Provinsi Jawa Tengah, kasus DBD mengalami fluktuasi selama periode 2020–2023 dengan peningkatan kembali pada tahun 2022 sebanyak 12.476 kasus dan 260 kematian⁹. Sementara itu, Kabupaten Banjarnegara menunjukkan peningkatan kasus dalam lima tahun terakhir dengan 633 kasus dan 5 kematian pada tahun 2024. Data tersebut menunjukkan bahwa DBD masih menjadi permasalahan kesehatan prioritas yang memerlukan penanganan komprehensif dan berkelanjutan^{1,7}.

Perkembangbiakan nyamuk *Aedes aegypti* meningkat secara signifikan pada musim penghujan, terutama pada fase larva yang menjadi target utama pengendalian vektor^{2,10}. Oleh karena itu, diperlukan upaya penghambatan larvasitas nyamuk *Aedes aegypti* menggunakan sumber bahan alami yang lebih aman bagi lingkungan. Tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, dan tanin diketahui memiliki efek toksik terhadap larva nyamuk dan berpotensi sebagai larvasida alami^{10,11}. Salah satu tanaman yang berpotensi namun belum dimanfaatkan secara optimal adalah adas pagar (*Eupatorium capillifolium*). Penelitian ini menawarkan keterbaruan melalui sintesis nanopartikel perak (AgNPs) berbasis ekstrak minyak atsiri adas pagar, yang berukuran nano sehingga mampu menembus sel larva, merusak struktur sel, dan mengganggu metabolisme¹². Selain itu, pendekatan proteomik digunakan untuk mengkaji perubahan protein secara mendalam, disertai uji toksisitas dan larvasitas, sehingga penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan larvasida alami yang efektif dan ramah lingkungan^{12,13}. Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi nanopartikel perak (AgNPs) berbasis ekstrak minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) sebagai larvasida *Aedes aegypti* melalui pendekatan proteomik.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental laboratorium dengan rancangan true experimental design untuk menilai potensi larvasida nanopartikel perak (AgNPs) berbasis ekstrak minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) terhadap larva *Aedes aegypti*. Objek penelitian adalah larva *Aedes aegypti* instar III yang diperoleh dari laboratorium entomologi, dengan ruang lingkup penelitian meliputi proses ekstraksi minyak atsiri, sintesis AgNPs, karakterisasi nanopartikel, uji larvasitas, uji toksisitas, serta analisis proteomik. Bahan utama yang digunakan meliputi tanaman adas pagar, larva *Aedes aegypti*, larutan perak nitrat (AgNO₃), serta bahan kimia pendukung analisis. Alat utama yang digunakan antara lain GC-MS, FTIR, Particle Size Analyzer (PSA), serta perangkat lunak analisis *in silico* dan proteomik. Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei–Oktober 2025 di laboratorium kimia dan biologi yang telah terstandar.

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui uji karakterisasi senyawa dan nanopartikel, uji larvasitas untuk menentukan nilai LC₅₀, uji toksisitas menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), serta analisis proteomik untuk mengidentifikasi perubahan ekspresi protein larva setelah perlakuan.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi AgNPs berbasis ekstrak minyak atsiri adas pagar, sedangkan variabel terikat meliputi tingkat mortalitas larva dan perubahan profil protein larva *Aedes aegypti*. Variabel kontrol berupa larva tanpa perlakuan. Analisis data dilakukan menggunakan regresi logaritmik untuk menentukan nilai LC_{50} dan uji ANOVA satu arah untuk mengetahui perbedaan efek antar perlakuan, dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL

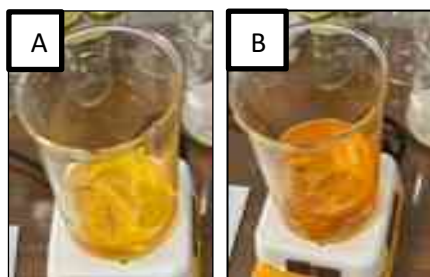
Proses Ekstraksi Minyak Atsiri Tanaman Adas Pagar dan Sintesis dengan Nanopartikel AgNPs

Ekstraksi minyak atsiri tanaman adas pagar dilakukan menggunakan metode distilasi uap dengan alat pengukus presto sederhana yang dimodifikasi sistem *steaming* untuk menghasilkan uap bersuhu di atas 100°C. Uap dialirkan ke kondensor hingga terbentuk kondensat yang selanjutnya dipisahkan menggunakan separator untuk memperoleh minyak atsiri. Proses distilasi menggunakan bahan tanaman adas pagar sebanyak 5 kg dan air 2 liter selama $\pm 5-6$ jam, menghasilkan minyak atsiri sebanyak 20 mL dengan nilai rendemen (yield) sebesar 0,15% berdasarkan berat basah dan kering. Identifikasi senyawa dalam minyak atsiri dilakukan menggunakan uji GC-MS di Laboratorium Teknik Kimia Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS) Surabaya, yang menghasilkan 342 senyawa terdeteksi, kemudian diseleksi menjadi 76 senyawa dengan nilai Similarity Index (SI) ≥ 80 , dan dipilih lima senyawa utama dengan nilai SI tertinggi yang berpotensi sebagai repellent dan larvasida *Aedes aegypti*.

Tabel 1: Data senyawa uji Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

Nama Senyawa	SI	% Area normalisasi
α -pinene	97	6,37
β -pinene	95	2,881
germacrene-D	90	2,851
cis-ocimene	95	3,766
1-phellandrene	94	1,236

Senyawa yang teridentifikasi pada Tabel 1 termasuk dalam golongan terpenoid, yaitu α -pinene, β -pinene, cis-ocimene, dan 1-phellandrene yang tergolong monoterpenoid bersifat volatil serta berperan sebagai komponen utama minyak atsiri, sedangkan germacrene-D termasuk seskuiterpenoid dengan volatilitas lebih rendah dan aroma herbal khas. Senyawa terpenoid diketahui memiliki aktivitas antifeedant, insektisida, serta mampu mengganggu metabolisme dan merusak jaringan larva, sehingga kandungan terpenoid pada minyak atsiri tanaman adas pagar berkontribusi terhadap aktivitas larvasida *Aedes aegypti*¹⁴. Untuk meningkatkan efektivitas aplikasi, minyak atsiri disintesis menjadi nanopartikel perak (AgNPs) menggunakan pengaduk otomatis berbasis medan magnet (*magnetic stirrer*), dengan penambahan larutan NaOH sebagai pengatur pH guna menghasilkan partikel yang stabil dan seragam, serta tween 20 sebagai surfaktan untuk mencampurkan minyak atsiri, AgNPs, dan aquadest secara homogen sehingga mencegah pemisahan fase setelah proses pengadukan.



Gambar 1: Hasil sintesis minyak atsiri tanaman adas pagar-AgNPs (A) Sebelum tercampur sempurna, (B) Setelah tercampur sempurna

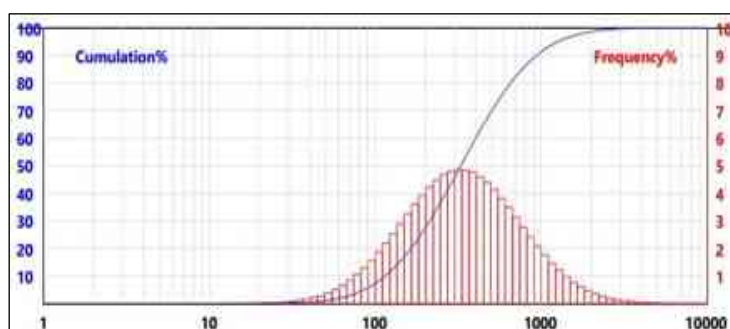
Karakterisasi Nanopartikel AgNPs

Larutan nanopartikel AgNPs yang sudah disintesis dengan minyak atsiri adas pagar, dilakukan karakterisasi meliputi uji PSA, FTIR dan Proteomik. Pada uji *Particle Size Analyzer* (PSA) data yang didapatkan di antaranya:

Tabel 2: Data *Dispersion Index* (DI) uji *Particle Size Analyzer* (PSA)

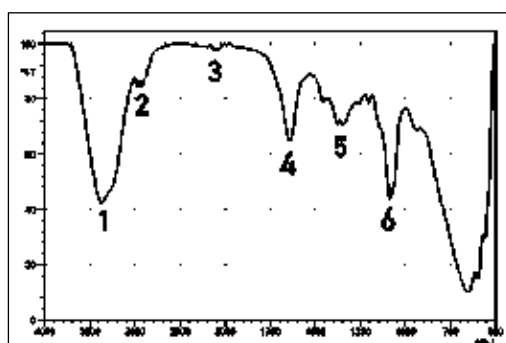
Dispersion Index (DI)	Angka
D10	114,17 nm
D50	327,13 nm

Hasil uji *Particel Size Analyzer* (PSA) terhadap larutan sintesis minyak atsiri dengan nanopartikel perak menunjukkan *Dispersion Index* (DI) lebih besar dari standar ideal nanopartikel ($DI \leq 0,3$) yaitu pada angka 0,9620 sehingga larutan terdistribusi cukup lebar. Namun demikian, larutan masih dapat dikatakan mengandung nanopartikel karena sebanyak 50% (D50) berukuran 327,13 nm dan sebanyak 10% (D10) sampel lebih kecil dari 114,17 nm. Hal tersebut menunjukkan bahwa sampel memiliki bagian nanopartikel, meskipun distribusinya cukup luas ¹⁵.



Gambar 2 : Grafik *Dispersion Index* uji *Particle Size Analyzer* (PSA)

Tahap selanjutnya adalah melakukan analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dengan tujuan mengidentifikasi gugus senyawa fungsi di dalam sampel yang didapatkan setelah melalui tahapan uji GC-MS. Uji FTIR dan uji GCMS merupakan dua pengujian yang saling berkaitan. Pada hasil uji GC-MS terdapat kandungan 56 senyawa pada minyak atsiri tanaman adas pagar dan pada uji FTIR akan mengidentifikasi gugus fungsi yang ada di dalam senyawa tersebut. Berikut adalah grafik yang dihasilkan dari hasil uji *Fourier Transform Infrared* (FTIR) sampel minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) di Lembaga Ilmu Hayati Teknik dan Rekayasa (LIHTR), Universitas Airlangga (UNAIR) Surabaya:



Gambar 3 : *Fourier Transform Infrared* (FTIR) minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*)

Dari gambar tersebut terdapat 2 sumbu yaitu sumbu x (horisontal) yang menunjukkan panjang gelombang dan sumbu y (vertikal) yang menunjukkan persentase transmitansi dari pancaran *infrared* (IR). Persentase transmitansi gelombang *infrared* (IR) yang terpancar menentukan adanya interaksi gugus. Transmittansi dibawah 100% menunjukkan adanya gugus yang menyerap gelombang infrared (IR) sedangkan transmittansi diatas 100% menunjukkan tidak adanya gugus yang menyerap gelombang infrared (IR). Berikut tabel yang menunjukkan adanya gugus penyerap gelombang *infrared* pada grafik:

Tabel 3: Gugus fungsi dari senyawa minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*)

Gugus	Panjang Gelombang	Transmitansi (%)	Gugus Fungsi	Senyawa	Fungsi
1	3000-3500	40-60	O-H	Carvacrol turunan thymol(thymil-2-methylbutanoade) 4-hydroxy-3-methyl acetophenone	Repellent, insektisida dan larvasida
2	2500-3000	80-100	C-H	Hidrokarbon	Aroma wangi
3	2000-2500	100	Noise	-	-
4	1500-1750	60-80	C=C/C=O	Alpha pinene, beta pinene terpinene, germacene-d	Repellent, insektisida
5	1250-1500	60-80	C-H	Hidrokarbon	Aroma wangi
6	1000-1250	40-60	C-O-C	l-pinene, b-pinene	Repellent, insektisida

Potensi Larvasida Nanopartikel AgNPs dengan Reduktor Minyak Atsiri Tanaman Adas Pagar

Larvasida merupakan jenis pestisida yang dirancang untuk mengendalikan larva atau jentik nyamuk. Peptisida yang kami buat merupakan pestisida alami dan ramah lingkungan. Pengujian larvasida dilakukan untuk mengetahui tingkat keefektifan formula yang kami hasilkan. Uji yang dilakukan untuk mengetahui potensi larvasida meliputi uji in silico, uji larvasitas, dan uji toksisitas.

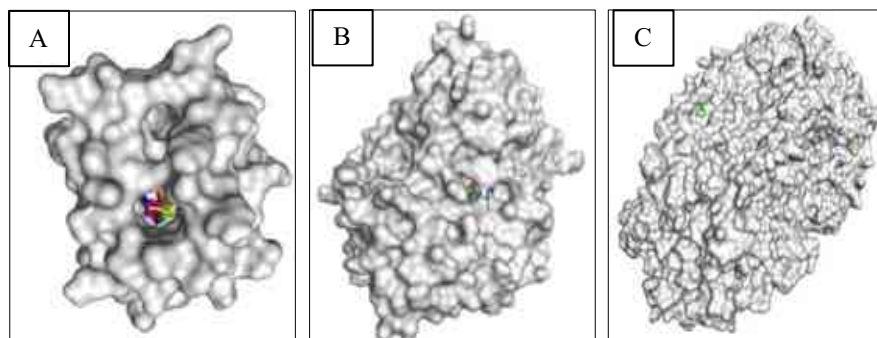
Uji In Silico

Interaksi antara senyawa uji dengan reseptor target diprediksi menggunakan uji in silico secara komputasi. Analisis ini bertujuan agar potensi aktifitas senyawa dan ikatan yang terbentuk pada sisi aktif protein diketahui berdasarkan nilai *binding affinity*. Pada uji ini peneliti menggunakan tiga reseptor yaitu olfactory, acetylcholinesterase (AChE), gaba. Sedangkan ligan yang digunakan merupakan senyawa hasil uji GC-MS yaitu α -pinene, β -pinene, germacrene-D, cis-ocimene, 1-phellandrene. Adapun nilai *binding affinity* yang dihasilkan yaitu:

Tabel 4: Hasil nilai *Binding Affinity*

Nama Senyawa	Nama Reseptor		
	Olfactory	Acetylcholinesterase (AChE)	Gaba
α -pinene	-6,3	-6,5	-6,8
β -pinene	-6,4	-6,6	-5,7
germacrene-D	-9,0	-8,1	-6,7
cis-ocimene	-6,0	-5,1	-6,3
1-phellandrene	-6,4	-7,9	-6,9

Berdasarkan data pada tabel 4. dapat dibuktikan bahwa nilai *binding affinity* yang dihasilkan cukup rendah sehingga afinitas (ikatan) ligan terhadap target cukup kuat. Ikatan ligan terhadap target dikatakan kuat jika nilai *binding affinity* minimal -5 kcal/mol¹⁶.



α -pinene (merah), β -pinene (hijau), Germacrene-D (biru),
 Cis-Ocimene (kuning), 1-Phellandrene (magenta)

Gambar 4: Visualisasi hasil *docking molekuler* (uji in silico) antara reseptor dengan ligan
 (A) Olfactory, (B) Acetylcholinesterase (AChE), (C) Gaba

Hasil uji in silico menunjukkan bahwa kelima senyawa yang ada pada larutan sintesis yang dibuat dapat berinteraksi dengan ketiga protein target dengan hasil *binding affinity* yang bervariasi. Pada senyawa germacrene-D berpotensi kuat sebagai inhibitor olfactory, β -pinene dan 1-phellandrene berpotensi terhadap AChE, sedangkan α -pinene dan cis-ocimene cenderung kuat terhadap gaba.

PEMBAHASAN

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa minyak atsiri tanaman adas pagar yang diformulasikan dalam bentuk nanopartikel perak (AgNPs) memiliki potensi tinggi sebagai larvasida *Aedes aegypti*. Secara teoretis, senyawa terpenoid dalam minyak atsiri mampu menembus kutikula larva dan mengganggu sistem fisiologisnya, sedangkan penerapan teknologi nanopartikel meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan kemampuan penetrasi senyawa aktif. Kombinasi kedua pendekatan ini menjelaskan mengapa aktivitas larvasida yang dihasilkan lebih kuat dibandingkan penggunaan minyak atsiri tanpa formulasi nano.

Hasil penelitian ini konsisten dengan studi Benelli (2015) dan Pavela (2016) yang menyatakan bahwa minyak atsiri kaya monoterpenoid dan seskuiterpenoid efektif sebagai larvasida nyamuk vektor. Namun, efektivitas yang diperoleh dalam penelitian ini relatif lebih tinggi, yang diduga dipengaruhi oleh ukuran partikel AgNPs yang sangat kecil sehingga mampu berinteraksi langsung dengan membran sel larva dan mempercepat kerusakan struktural^{17,18}. Hal ini sejalan dengan laporan Ga'al et al. (2018) yang menunjukkan bahwa nanopartikel perak berbasis bahan alam memiliki aktivitas insektisida yang lebih kuat dibandingkan ekstrak tanaman konvensional¹⁹.

Pendekatan proteomik dalam penelitian ini memberikan bukti tambahan mengenai mekanisme kerja AgNPs pada tingkat molekuler. Gangguan terhadap protein yang berperan dalam metabolisme energi dan sistem pertahanan sel larva mengindikasikan bahwa AgNPs bekerja secara multi-target, tidak hanya melalui kerusakan fisik tetapi juga melalui disrupsi biokimiawi. Temuan ini mendukung hasil penelitian Nantipat et al. (2022) yang melaporkan perubahan ekspresi protein terkait stres oksidatif dan detoksifikasi pada larva *Aedes aegypti* akibat paparan nanopartikel perak²⁰.

Meskipun hasil penelitian ini sejalan dengan sebagian besar penelitian terdahulu, perbedaan tingkat efektivitas larvasida kemungkinan dipengaruhi oleh variasi jenis tanaman, metode ekstraksi, kondisi sintesis nanopartikel, serta konsentrasi perlakuan. Penggunaan minyak atsiri adas pagar yang kaya terpenoid dan pengendalian pH selama sintesis AgNPs dalam penelitian ini diduga meningkatkan stabilitas dan aktivitas biologis nanopartikel. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya mengonfirmasi temuan sebelumnya, tetapi juga memberikan kontribusi baru melalui integrasi nanoteknologi dan analisis proteomik dalam pengembangan larvasida alami yang efektif dan berpotensi ramah lingkungan.

Kebaruan penelitian ini terletak pada integrasi sintesis nanopartikel perak (AgNPs) berbasis minyak atsiri tanaman adas pagar (*Eupatorium capillifolium*) dengan pendekatan analisis proteomik untuk

mengungkap mekanisme kerja larvasida terhadap *Aedes aegypti* pada tingkat molekuler. Berbeda dari penelitian sebelumnya yang umumnya hanya menilai aktivitas larvasida secara biologis, penelitian ini tidak hanya memanfaatkan bahan alam lokal yang belum banyak dieksplorasi, tetapi juga mengombinasikannya dengan teknologi nanomaterial untuk meningkatkan efektivitas serta stabilitas senyawa aktif. Pendekatan proteomik yang digunakan memberikan kontribusi baru dalam memahami gangguan protein metabolisme dan sistem pertahanan sel larva akibat paparan AgNPs, sehingga penelitian ini menawarkan dasar ilmiah yang lebih komprehensif dalam pengembangan larvasida alami yang efektif, inovatif, dan berpotensi ramah lingkungan.

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak atsiri tanaman adas pagar menghasilkan rendemen sebesar 0,15% dengan volume 20 mL dari 5 kg bahan segar melalui distilasi uap selama $\pm 5-6$ jam. Analisis GC-MS mengidentifikasi 342 senyawa, yang diseleksi menjadi 76 senyawa dengan nilai $SI \geq 80$, dengan lima senyawa utama golongan terpenoid. Sintesis nanopartikel perak (AgNPs) berbasis minyak atsiri adas pagar menunjukkan aktivitas larvasida yang sangat kuat terhadap larva *Aedes aegypti* instar III dengan nilai LC_{50} sebesar 0,08091 $\mu\text{g/mL}$. Analisis proteomik mengindikasikan gangguan pada protein metabolisme dan pertahanan sel larva, menegaskan efektivitas AgNPs adas pagar sebagai larvasida alami berbasis nanoteknologi. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa AgNPs adas pagar berpotensi dikembangkan sebagai larvasida alami yang efektif, dengan saran dilakukan uji lanjutan *in vivo* dan pengembangan formulasi aplikatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue and severe dengue. WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393(10169):350–363. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361832497X>
3. Brady OJ, et al. Vector ecology and dengue transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003565. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003565>
4. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453–465. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614600807>
5. Stanaway JD, et al. The global burden of dengue. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712–723. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309916000268>
6. Hairil A, Eko MS. Faktor risiko kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia. *Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia*. 2019. Available from: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/mppki/article/view/30342>
7. Muhammad HA, Dewi R, Hardi W. Implementasi kebijakan penanggulangan DBD di Indonesia. *Journal of Public Policy and Management Review*. 2023. Available from: <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jppmr/article/view/36571>
8. Machmudi MI. Ditemukan 10.752 kasus DBD sampai Februari 2025. MetroTV; 2025. Available from: <https://www.metrotvnews.com/read/k8oCVw32-ditemukan-10-752-kasus-dbd-sampai-februari-2025>
9. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Tren kasus DBD di Jawa Tengah. 2023. Available from: <https://jatengprov.go.id/publik/tren-kasus-dbd-di-jateng-menurun-dinkes-minta-warga-waspada-saat-pancaroba/>
10. Benelli G. Plant-based larvicides against mosquito vectors. *Parasitol Res*. 2015;114:3201–3212. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-015-4555-6>
11. Pavela R. Essential oils for mosquito larval control. *Industrial Crops and Products*. 2016;76:174–187. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669015303624>

12. Ga'al H, Fouad H, Mao G, Tian J, Mo J. Larvicidal activity of silver nanoparticles synthesized using plant essential oils. *J Asia Pac Entomol.* 2018;21(3):844–852. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226861518300797>
13. Nantipat C, et al. Proteomic response of *Aedes aegypti* larvae to silver nanoparticles. *Insects.* 2022;13(4):342. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4450/13/4/342>
14. Widawati, M., & Yuliasih, Y. (2017). Aktivitas Larvasida Berbagai Pelarut pada Ekstrak Biji Kayu Besi Pantai (Pongamia). *BALABA*, 8.
15. Sekar, L., & Kumari, S. (2021). A Review on Nanoparticles: Structure, Classification, Synthesis & Applications. *Journal of Scientific Research*, 5.
16. Calvo-Fernandez, A., Alonso-Lerma, B., Schönfelder, J., Franco, D., Muñoz-Ortega, Casares, S., . . . Jimenez- Perez, R. (2023). High-Throughput Virtual Search Of Small Molecules For Controlling The Mechanical Stability Of Human CD4. *ASBMB*, 11.
17. Benelli G. Plant-mediated biosynthesis of nanoparticles as an emerging tool against mosquitoes of medical and veterinary importance: a review. *Parasitol Res.* 2015;114(9):3201–3223.
18. Pavela R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Ind Crops Prod.* 2016;76:174–187.
19. Ga'al, H., Fouad, H., Mao, G., Tian, J., & Mo, J. (2018). Larvicidal and Pupicidal Evaluation Of Silver Nanoparticles Synthesized Using *Aquilaria Sinensis* and *Pogostemon Cablin* Essential Oils Against Dengue and Zikaviruses Vector *Aedes Albopictus* Mosquito and Its Histopathological Analysis. *Taylor & Francis*, 9.
20. Nantipat, C., Sutticha, N.-R., Thammasittirong, Sittiruk, R., Sucheewin, K., & Anon, T. (2022). Proteomic Response of *Aedes aegypti* Larvae to Silver/Silver Chloride Nanoparticles Synthesized Using *Bacillus Thuringiensis* Subsp. *Israelensis* Metabolites. *Jurnal of MDPI*, 14.