

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Kecombrang ( *Etlingera elatior* )

#### 1. Klasifikasi

Untuk klasifikasi tanaman Kecombrang adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Sub Kelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Etlingera</i>
Spesies	: <i>Etlingera elatior</i> (Jack)

(Tjitrosoepomo, 2005)

## 2. Morfologi Kecombrang (*Etilingera elatior*)

Kecombrang merupakan jenis tanaman semak dengan tinggi 1-3 m, berbatang semu, tegak, berpelepah, membentuk rimpang dan berwarna hijau. Daunnya tunggal, lanset, ujung dan pangkal runcing tetapi rata, panjang daun sekitar 20-30 cm dan lebar 5-15 cm, pertulangan daun menyirip dan berwarna hijau. Bunga kecombrang merupakan bunga majemuk yang berbentuk bonggol dengan panjang tangkai 40-80 cm. Panjang benang sari  $\pm 7,5$  cm dan berwarna kuning. Putiknya kecil dan putih. Mahkota bunganya bertaju, berbulu jarang dan warnanya merah jambu. Biji kecombrang berbentuk kotak atau bulat telur dengan warna putih atau merah jambu. Buahnya kecil dan berwarna coklat. Akarnya berbentuk serabut dan berwarna kuning gelap (Syamsuhidayat, 1991).



**Gambar 3. Kecombrang (*Etilingera elatior*)**  
(Sumber : Syamsuhidayat, 1991)

### 3. Kandungan kimia tanaman Kecombrang (*Etlingera elatior*)

Kandungan bahan aktif yang terdapat dalam tanaman adalah saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri (Warta, 2008).

#### 1. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida triterpenoida atau glikosida Steroida yang merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun serta dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemolisa sel darah merah (Harborne, 1996 ).

Keberadaan saponin sangat dapat ditandai dengan pembentukan larutan koloidal dengan air yang apabila dikocok menimbulkan buih yang stabil. Saponin merupakan senyawa berasa pahit menusuk dan dapat menyebabkan bersin dan bersifat racun bagi hewan berdarah dingin, banyak di antaranya digunakan sebagai racun ikan (Gunawan dan Mulyani, 2004).

Menurut Nio (1989), sifat-sifat Saponin adalah:

1. Mempunyai rasa pahit.
2. Dalam larutan air membentuk busa yang stabil.
3. Menghemolisa eritrosit.
4. Merupakan racun kuat untuk ikan dan amfibi.
5. Membentuk persenyawaan dengan kolesterol dan hidroksisteroid lainnya.
6. Sulit untuk dimurnikan dan diidentifikasi.

7. Berat molekul relatif tinggi, dan analisis hanya menghasilkan formula empiris yang mendekati (Nio, 1989)

Berdasarkan struktur aglikonnya, saponin dibedakan menjadi dua tipe, yaitu tipe steroida dan tipe triterpenoida.

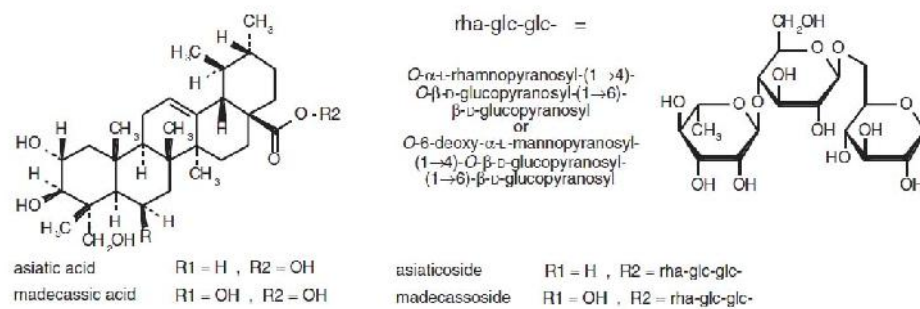
- a. Steroida

Saponin steroida terdapat pada tumbuhan monokotil maupun dikotil, contohnya diosgenin yang terdapat pada *Dioscorea hispida* dan hecogenin yang terdapat pada *Agave americana* (Gunawan dan Mulyani, 2004).

- b. Triterenoida

Saponin triterpenoida banyak terdapat pada tumbuhan dikotil seperti: gipsogenin terdapat pada *Gypsophylla* sp. dan asam glisiretat terdapat pada *Glycyrrhiza glabra* (Gunawan dan Mulyani, 2004).

Menurut Sparg dkk (2004) saponin memiliki aksi sebagai insektida dan larvasida. Saponin dapat menurunkan tegangan permukaan selaput mukosa traktus digestivus larva sehingga dinding traktus digestivus larva menjadi korosif (Aminah dkk, 2001). Saponin yang terdapat dalam makanan yang dikonsumsi serangga dapat menurunkan aktivitas enzim pencernaan dan penyerapan makanan (Dinata, 2009).



**Gambar 4. Rumus bangun saponin**

## 2. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat.

Beberapa fungsi flavonoid bagi tumbuhan adalah pengaturan tumbuh, pengaturan fotosintesis, kerja antimikroba dan antivirus, fitoaleksin merupakan komponen abnormal yang hanya dibentuk sebagai tanggapan terhadap infeksi atau luka dan kemudian menghambat fungus menyerangnya, mengimbas gen pembintilan dalam bakteri bintil nitrogen (Yunilda, 2011).

Flavonoid dapat dikelompokkan berdasarkan rantai C3 yaitu :

### a. Katekin dan proantosianidin

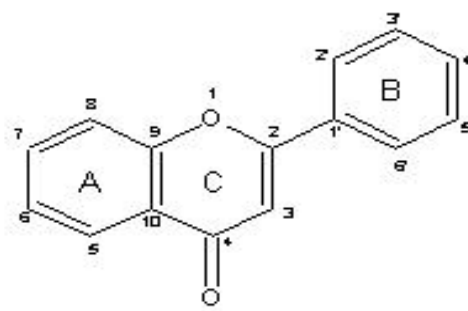
Katekin dan proantosianidin adalah dua golongan senyawa yang mempunyai banyak kesamaan, terdapat pada tumbuhan kayu. Katekin ditemukan dalam paku-pakuan

dan dua spesies Equisetum. Tiga jenis katekin yaitu katekin (+) dan katekin (-) hidrogen-2 dan hidrogen-3 nya trans. Beberapa katekin terdapat sebagai ester asam galat. Proantosianidin adalah senyawa yang membentuk antosianidin jika dipanaskan dengan asam.

b. Flavanon dan flavanonol

Bewarna kuning sedikit karena kosentrasinya rendah. Flavanon sering terjadi sebagai aglikon tetapi beberapa glikosidanya dikenal sebagai hesperidin dan naragin dari kulit jeruk. Flavononol merupakan flavonoid yang paling kurang dikenal, senyawa ini stabil dalam asam klorida panas tetapi terurai oleh basa hangat menjadi kalkon.

Menurut Dinata (2009) flavonoid merupakan senyawa pertahanan tumbuhan yang dapat bersifat menghambat makan serangga dan juga bersifat toksis.



**Gambar 5. rumus bangun Flavonoid**  
(sumber: [http:// repository.usu.ac.id](http://repository.usu.ac.id))

## B. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang ditetapkan (Depkes RI, 1995)

### 1. Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan penyari tertentu. Ada beberapa metode ekstraksi, yaitu:

#### a. Cara dingin

##### Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

##### Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai terjadi penyarian sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur kamar. Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak), terus-menerus

sampai diperoleh ekstrak (perkolat) (Depkes RI, 2000). Keuntungan metode ini adalah tidak memerlukan langkah tambahan yaitu sampel padat (marc) telah terpisah dari ekstrak.

b. Cara panas

Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes RI, 2000).

Digesti

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Depkes RI, 2000).

Infus

Infus adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur  $90^{\circ}\text{C}$ ) selama 15 menit (Depkes RI, 2000).

Sokletasi

Sokletasi adalah metode ekstraksi untuk bahan yang tahan pemanasan dengan cara meletakkan bahan yang akan diekstraksi



dalam sebuah kantung ekstraksi (kertas saring) di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinu.

Dekok

Dekok adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90<sup>0</sup>C selama 30 menit (Depkes RI, 2000).

### C. Fraksinasi

Fraksinasi adalah proses pemisahan asam lemak menjadi komponen-komponen asam lemak ringan yang kemudian akan dipisahkan lagi untuk mendapatkan hasil akhir yaitu asam laurat.

Proses pemisahan senyawa-senyawa berdasarkan tingkat kepolaran. Jumlah dan senyawa yang dapat dipisahkan menjadi fraksi berbeda – beda tergantung pada jenis tumbuhan. Fraksinasi menggunakan dua metode yaitu dengan menggunakan corong pisah dan kromatografi kolom. salah satu fase berupa larutan air dan yang lainnya berupa pelarut organik Lipofilik organik seperti eter, MTBE, diklorometana, kloroform, atau pun etil asetat (Hafil, 2011).

#### a. Fraksinasi Kering (*Winterization*)

Fraksinasi kering adalah fraksinasi yang berdasarkan pada berat molekul dan komposisi dari suatu material. Keuntungan metode ini adalah lebih murah dibandingkan dengan metode yang lain, namun hasil kemurnian fraksinasinya rendah.

**b. Proses Fraksinasi Basah (*Wet Fractination*)**

Fraksinasi basah adalah fraksinasi dengan menggunakan zat pembasah (*Wetting Agent*) atau disebut juga proses *Hydrophilization* atau *detergent* proses. Hasil fraksi dari proses ini sama dengan proses fraksinasi kering.

**c. Fraksinasi dengan menggunakan Solvent (pelarut)/ *Solvent Fractionation***

Merupakan fraksinasi dengan menggunakan pelarut. Pelarut yang digunakan adalah aseton. Proses fraksinasi ini lebih mahal dibandingkan dengan proses fraksinasi lainnya karena menggunakan bahan pelarut.

**d. Fraksinasi dengan Pengembunan (*Fractional Condensation*)**

Proses fraksinasi ini merupakan suatu proses fraksinasi yang didasarkan pada titik didih dari suatu zat / bahan sehingga dihasilkan suatu produk dengan kemurnian yang tinggi. Fraksinasi pengembunan ini membutuhkan biaya yang cukup tinggi namun proses produksi lebih cepat dan kemurniannya lebih tinggi.

**D. Insektisida**

Insektisida adalah salah satu jenis pestisida yang mengandung persenyawaan kimia yang digunakan untuk membunuh serangga.

Insektisida yang baik mempunyai sifat sebagai berikut :

1. Mempunyai daya bunuh yang besar dan cepat serta tidak berbahaya bagi binatang vertebrata termasuk manusia dan ternak.

2. Murah harganya dan mudah didapat dalam jumlah yang besar.
3. Mempunyai susunan kimia yang stabil dan tidak mudah terbakar.
4. Mudah digunakan dan dapat dicampur dengan berbagai macam bahan pelarut.
5. Tidak berwarna dan tidak berbau yang menyenangkan.

Beberapa istilah yang berhubungan dengan insektisida adalah :

1. Ovisida = insektisida untuk membunuh stadium telur
2. Larvasida = insektisida untuk membunuh stadium larva / nimfa
3. Adultisida = insektisida untuk membunuh stadium dewasa
4. Akarisida = insektisida untuk membunuh tungau
5. Pedikulisida = insektisida untuk membunuh tuma

Khasiat insektisida untuk membunuh serangga sangat bergantung pada bentuk, cara masuk ke dalam tubuh serangga, macam bahan kimia, konsentrasi dan jumlah (dosis) insektisida.

Berdasarkan bentuk sediaanya, insektisida dibedakan sebagai berikut:

#### 1. Dust (Serbuk)

Biasa di beri kode “D”, dapat ditaburkan pada tanaman yang terserang hama atau dilarutkan dalam air untuk selanjutnya dimanfaatkan dalam penyemprotan-penyemprotan.

#### 2. Emulsion Concentrated (Cairan)

Biasa di beri kode “E”, dibuat secara cairan yang dilarutkan dalam sejenis minyak. Penggunaannya harus dilarutkan dalam air agar tercapai kepekatan tertentu sesuai dengan kebutuhan/keperluan.

### 3. Granular (butiran)

Biasa di beri kode “G”, Digunakan dengan menaburkan diatas larikan-larikan tanah atau pada tanah sekitar tanaman, kemudian ditutup atau ditimbuni tanah. Pada waktu terjadinya hujan atau waktu dilakukan penyiraman, butiran ini akan hancur dan meresap kedalam tanah sehingga hama akan terbasmi.

### 4. Fumigan (gas/asap)

Digunakan dalam penyemprotan/fumigasi untuk membasmi hama tanaman.

Menurut cara masuknya ke dalam badan serangga, insektisida dibagi dalam :

#### 1. Racun kontak (*contact poisons*)

Insektisida masuk melalui eksoskelet ke dalam badan serangga dengan perantaraan tarsus (jari-jari kaki) pada waktu istirahat di permukaan yang mengandung residu insektisida. Pada umumnya dipakai untuk memberantas serangga yang mempunyai bentuk mulut tusuk isap.

#### 2. Racun perut (*stomach poisons*)

Insektisida masuk ke dalam badan serangga melalui mulut. Biasanya serangga yang diberantas dengan menggunakan insektisida ini mempunyai bentuk mulut untuk menggigit, lekat isap, kerat isap dan bentuk mengisap.

#### 3. Racun pernapasan (*fumigants*)

Insektisida masuk melalui sistem pernapasan (spirakel) dan juga melalui permukaan badan serangga. Insektisida ini dapat digunakan untuk

memberantas semua jenis serangga tanpa harus memperhatikan bentuk mulutnya. Penggunaan insektisida ini harus hati-hati sekali terutama bila digunakan untuk pemberantasan serangga di ruang tertutup (Hoedojo dan Zulhasril, 2004)

## **E. Hewan percobaan**

### **1. Klasifikasi**

Urutan klasifikasi dari nyamuk *Aedes aegypti* adalah sebagai berikut:

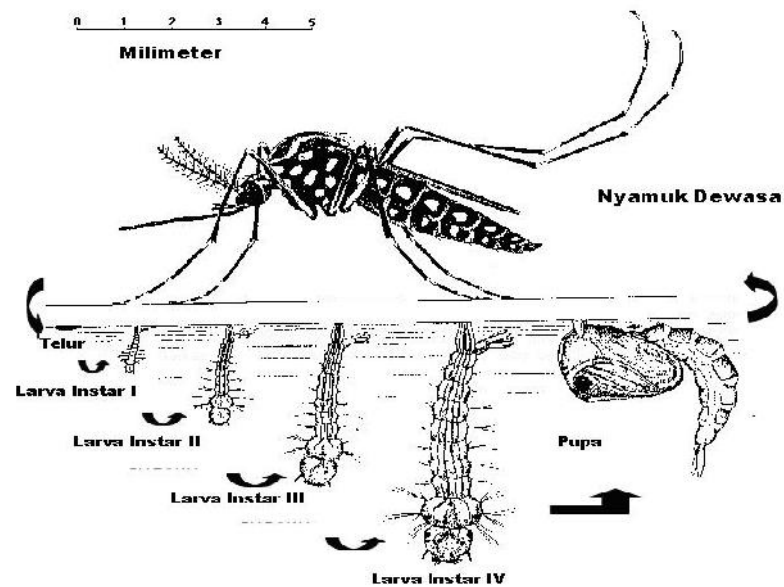
Kingdom : Animalia  
Phylum : Arthropoda  
Subphylum : Uniramia  
Kelas : Insekta  
Ordo : Diptera  
Subordo : Nematosera  
Familia : Culicidae  
Sub family : Culicinae  
Tribus : Culicini  
Genus : Aedes  
Spesies : *Aedes aegypti*

(Djakaria, 2004)

### **2. Daur hidup *Aedes aegypti***

*Aedes aegypti* mengalami metamorfosis sempurna, yaitu mengalami perubahan bentuk morfologi selama hidupnya dari stadium telur berubah

menjadi stadium larva kemudian menjadi stadium pupa dan menjadi stadium dewasa.



**Gambar 6. Daur Hidup *Ae.aegypti***  
(sumber : Sigit dkk, 2006)

*Aedes egypti* dewasa berukuran lebih kecil jika dibandingkan dengan ukuran nyamuk rumah (*Culex quinquefasciatus*), mempunyai warna dasar yang hitam dengan bintik putih pada bagian badannya terutama pada bagian kakinya (Depkes RI, 2007).

a. Stadium telur

Seekor nyamuk betina rata-rata dapat menghasilkan 100 butir telur setiap kali bertelur dan akan menetas menjadi larva dalam waktu 2 hari dalam keadaan telur terendam air. Telur *Aedes aegypti* berwarna hitam, berbentuk ovale, kulit tampak garis-garis yang menyerupai sarang

lebah, panjang 0,80mm, berat 0,0010-0,015 mg. Telur *Aedes aegypti* dapat bertahan dalam waktu yang lama pada keadaan kering. Hal tersebut dapat membantu kelangsungan hidup spesies selama kondisi iklim yang tidak memungkinkan (Depkes RI, 2007).

b. Stadium Larva

Larva nyamuk *Aedes aegypti* selama perkembangannya mengalami 4 kali pergantian kulit larva instar I memiliki panjang 1-2 mm, tubuh transparan, siphon masih transparan, tumbuh menjadi larva instar II dalam 1 hari. Larva instar II memiliki panjang 2,5 – 3,9 mm, siphon agak kecoklatan, tumbuh menjadi larva instar III selama 1-2 hari. Larva instar III berukuran panjang 4-5 mm, siphon sudah berwarna coklat, tumbuh menjadi larva instar IV selama 2 hari. Larva instar IV berukuran 5-7 mm sudah terlihat sepasang mata dan sepasang antena, tumbuh menjadi pupa dalam 2-3 hari. Umur rata-rata pertumbuhan larva hingga pupa berkisar 5-8 hari. Posisi istirahat pada larva ini adalah membentuk sudut  $45^{\circ}$  terhadap bidang permukaan air (Depkes RI, 2007).



**Gambar 7. Larva nyamuk *Aedes aegypti***

c. Stadium Pupa

Pada stadium pupa tubuh terdiri dari dua bagian, yaitu cephalothorax yang lebih besar dan abdomen. Bentuk tubuh membengkok. Pupa tidak memerlukan makan dan akan berubah menjadi dewasa dalam 2 hari. Dalam pertumbuhannya terjadi proses pembentukan sayap, kaki dan alat kelamin (Depkes RI, 2007).



**Gambar 8. Pupa nyamuk *Aedes aegypti***

d. Nyamuk dewasa

Tubuh nyamuk dewasa terdiri dari 3 bagian, yaitu kepala (caput), dada (thorax) dan perut (abdomen). Badan nyamuk berwarna hitam dan memiliki bercak dan garis-garis putih dan tampak sangat jelas pada bagian kaki dari nyamuk *Aedes aegypti*. Tubuh nyamuk dewasa memiliki panjang 5 mm. Pada bagian kepala terpasang sepasang mata majemuk, sepasang antena dan sepasang palpi, antena berfungsi sebagai organ peraba dan pembau. Pada nyamuk betina, antena berbulu pendek dan jarang (tipe pilose). Sedangkan pada nyamuk jantan, antena berbulu panjang dan lebat (tipe plumose). Thorax terdiri dari 3 ruas, yaitu



prothorax, mesothorax, dan metathorax. Pada bagian thorax terdapat 3 pasang kaki dan pada ruas ke 2 (mesothorax) terdapat sepasang sayap. Abdomen terdiri dari 8 ruas dengan bercak putih keperakan pada masing-masing ruas. Pada ujung atau ruas terakhir terdapat alat kopulasi berupa cerci pada nyamuk betina dan hypogoeum pada nyamuk jantan (Depkes RI, 2007).

Pada nyamuk betina, bagian mulutnya mempunyai probosis panjang untuk menembus kulit dan penghisap darah. Sedangkan pada nyamuk jantan, probosisnya berfungsi sebagai pengisap sari bunga atau tumbuhan yang mengandung gula.

Nyamuk *Aedes aegypti* betina umumnya lebih suka menghisap darah manusia karena memerlukan protein yang terkandung dalam darah untuk pembentukan telur agar dapat menetas jika dibuahi oleh nyamuk jantan. Setelah dibuahi nyamuk betina akan mencari tempat hinggap di tempat-tempat yang agak gelap dan lembab sambil menunggu pembentukan telurnya, setelah menetas telurnya diletakkan pada tempat yang lembab dan basah seperti di dinding bak mandi, kelambu, dan kaleng-kaleng bekas yang digenangi air (Hoedjo, 2003).

#### **F. Demam Berdarah Dengue**

Penyakit DBD disebabkan oleh virus dengue dari kelompok Arbovirus B yaitu *Arthropod borne virus* atau virus yang disebarkan oleh arthropoda. Virus ini termasuk genus flavivirus dari famili flaviviridae. Vektor utama

penyakit DBD adalah nyamuk *Aedes aegypti* (di daerah perkotaan) dan *Aedes albopictus* (di daerah pedesaan).

Infeksi virus terjadi melalui gigitan nyamuk, virus memasuki aliran darah manusia untuk kemudian bereplikasi (memperbanyak diri). Sebagai perlawanan tubuh akan membentuk antibodi, selanjutnya akan terbentuk antigen-antibodi. Kompleks antigen-antibodi tersebut akan melepaskan zat-zat yang merusak sel-sel pembuluh darah, yang disebut dengan proses autoimun. Proses tersebut menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat yang salah satunya ditunjukkan dengan melebarnya pori-pori pembuluh darah kapiler. Hal itu mengakibatkan bocornya sel - sel darah, antara lain trombosit dan eritrosit. Akibatnya tubuh akan mengalami perdarahan mulai dari bercak sampai perdarahan hebat pada kulit, saluran cerna, saluran pernapasan, dan organ vital yang sering menyebabkan kematian.

Pasien penyakit DBD umumnya disertai dengan gejala demam selama 2-7 hari tanpa sebab yang jelas, manifestasi perdarahan pada tes rumple leed, mulai dari petekie sampai perdarahan spontan seperti mimisan, muntah darah, atau berak darah hitam; hasil pemeriksaan trombosit menurun (normal : 150.000 – 300.000  $\mu$ L dan hematokrit meningkat (normal pria < 45 dan wanita < 40); akral dingin, gelisah, tidak sadar (DSS, *dengue shock syndrom*) (Widoyono, 2008).

## G. Diagnosa DBD

Menurut kriteria diagnosis WHO 1997, diagnosa DBD ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan gejala laboratorium. Jika ditemukan minimal 2 gejala klinis yang positif dan 1 hasil temuan laboratorium yang positif maka pasien bisa dikatakan menderita DBD. Namun bila gejala dan tanda tersebut kurang dari ketentuan maka pasien dinyatakan menderita demam dengue. Berikut ini kriteria klinis dan kriteria laboratorium diagnosis DBD menurut WHO :

### a. Kriteria Klinis

1. Demam tinggi mendadak tanpa sebab yang jelas dan berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan
3. Pembesaran hati
4. Syok

### b. Kriteria laboratorium

1. Trombositopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ )
2. Hemokonsentrasi (Ht meningkat 20%) (Widoyono,2008).

Berdasarkan gejalanya DBD dikelompokkan menjadi 4 tingkatan :

- a. Derajat I : demam diikuti gejala tidak spesifik, satu-satunya manifestasi perdarahan adalah tes torniquet yang positif atau mudah memar.
- b. Derajat II : gejala yang ada pada tingkat I ditambah dengan perdarahan spontan. Perdarahan bisa terjadi di kulit atau di tempat lain.

- c. Derajat III : kegagalan sirkulasi ditandai oleh denyut nadi yang cepat dan lemah, hipotensi, suhu tubuh yang rendah, kulit lembab dan penderita gelisah.
- d. Derajat IV : syok berat dengan nadi yang tidak teraba dan tekanan darah tidak dapat diperiksa. Fase kritis pada penyakit ini terjadi pada akhir masa demam.

## **H. Siklus Penyebaran Virus dengue**

Siklus penyebaran virus dengue dapat terjadi dalam beberapa tahap, yaitu perkembangbiakan virus dalam tubuh nyamuk kemudian ditularkan ke manusia. Tahap pertama nyamuk *Aedes aegypti* menggigit manusia yang terinfeksi virus dengue, kemudian virus akan berkembang di perut dan kelenjar ludah nyamuk *Aedes. aegypti*. Tahap kedua nyamuk *Aedes Aegypti* yang terinfeksi virus dengue menggigit manusia yang sehat, kemudian virus berkembang pada jaringan dekat titik inokulasi atau *lymph node*, virus keluar dari jaringan inokulasi dan menyebar melalui darah untuk menginfeksi sel-sel darah putih, lalu virus keluar dari sel darah putih dan bersirkulasi ke darah, sistem kekebalan tubuh merusak sel-sel yang terinfeksi. Jika sel yang terinfeksi sedikit, demam akan berlangsung 6-7 hari. Tetapi jika sel yang terinfeksi banyak demam akan lebih parah dan pendarahan akan lebih banyak (Kristina dkk, 2010).