

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

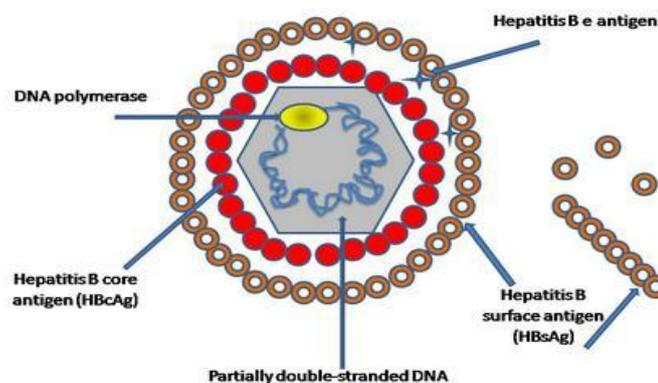
A. Tinjauan Pustaka

1. Hepatitis B

a. Definisi

Hepatitis berasal dari dua kata hepa (hepar/hati) dan itis (radang). Hepatitis merupakan peradangan yang terjadi pada organ hati. Gejala yang timbul pada penderita hepatitis hampir seluruh tubuhnya berwarna kekuningan, maka dalam masyarakat dikenal dengan penyakit kuning (Abata, 2014).

Virus hepatitis B (HBV) adalah virus DNA, suatu prototip virus yang termasuk dalam famili *Hepadnaviridae* (Levinson, 2012). Menurut Chen & Kasturi (2007), virus ini memiliki DNA yang sebagian berupa untaian tunggal (*single stranded DNA*) dan DNA *polymerase endogen* yang berfungsi menghasilkan DNA untaian ganda (*Double stranded DN, dsDNA*).



Gambar 1. Struktur virus Hepatitis B

Sumber : Masriadi (2017)

Virion lengkap HBV terdiri atas suatu struktur berlapis ganda dengan diameter keseluruhan 42 nm dan berbentuk bulat. Selubung terluar tersusun oleh protein yang disebut *hepatitis B Surface Antigen* (HbsAg), selubung dalam yang disebut nukleokapsid atau core (inti) tersusun oleh suatu protein *Hepatitis B Core Antigen* (HbcAg). Nukleokapsid bagian dalam terdapat DNA HBV dan enzim *polymerase* yang berfungsi untuk replikasi virus. Pada masing-masing protein penyusun HBV (terutama HbsAg dan DNA HBV) menjadi penanda atau marker penting untuk mengetahui sejauh mana virus hepatitis B menimbulkan masalah didalam tubuh seseorang yang terinfeksi (Cahyono, 2010).

b. Epidemiologi

Prevalensi infeksi hepatitis B berbeda-beda diseluruh dunia. Kategori endemis terbagi menjadi rendah, sedang, dan tinggi (Masriadi, 2017). Prevalensi hepatitis B pada populasi umum di Indonesia dilaporkan di Makassar 7,1 %, Jakarta 5,8 %, Pontianak 9,1 %, Papua 12,8 %, dan Sulawesi Utara 33,0 % yang berarti bahwa secara epidemiologis Indonesia tergolong kelompok negara dengan risiko endemisitas tinggi (Yano *et al*, 2015).

Infeksi hepatitis B dapat terjadi pada kelompok risiko tinggi seperti para penyalahgunaan obat-obatan dengan suntikan, hemodialisa, homoseksual, heteroseksual dengan banyak pasangan, pasangan seksual dengan orang yang terinfeksi hepatitis B, dan tenaga

kesehatan (Chin, 2006). Virus hepatitis B dapat menyebabkan peradangan hati akut atau kronis yang dapat berlanjut menjadi sirosis hati atau kanker hati (Kuswiyanto, 2016).

c. Patogenesis

Virus hepatitis B masuk kedalam tubuh manusia melalui aliran darah untuk mencapai sel hati, didalam sel hati virus memperbanyak diri melalui proses transkrip-replikasi dengan bantuan sel hati. Inti virus bereplikasi dengan bantuan sel hati, dan selaput virus dibantu oleh sitoplasma sel hati. Respon sel tubuh manusia pada infeksi virus hepatitis B dapat menyebabkan keadaan berikut :

- 1) Tidak terjadi proses peradangan dan sel hati masih berfungsi normal, tetapi produksi virus berlangsung terus menerus yang disebut dengan infeksi persisten (pasien tetap sehat dengan titer HbsAg yang tinggi).
- 2) Terjadi proses peradangan sel hati dan sintesis virus ditekan, yang disebut sebagai hepatitis akut.
- 3) Terjadi proses peradangan yang berlebihan, keadaan ini akan menyebabkan kerusakan sel hati, yang disebut dengan hepatitis fulminan.
- 4) Terjadi proses yang tidak sempurna, yaitu proses peradangan dan sintesis virus berjalan terus yang disebut sebagai hepatitis kronis (Masriadi, 2017).

d. Manifestasi klinis

Masa inkubasi dari 45 hari selama 160 hari (rata-rata 10 minggu). Hepatitis B akut biasanya dimanifestasikan bertahap, mulai kelelahan, kehilangan nafsu makan, mual dan rasa sakit. Pada awal perjalanan penyakit, rasa sakit, pembengkakan sendi, dengan meningkatnya area hati yang terinfeksi, ada peningkatan kolestasis, oleh karenanya urine berwarna kuning gelap, dan sering disebut penyakit kuning. HBV terdapat dalam semua cairan tubuhnya, baik dalam darah, sperma, cairan vagina, dan air liur (Kuswiyanto, 2016).

Fase kronis memiliki manifestasi yang beragam yaitu dari asimtomatis dengan abnormalitas pemeriksaan fungsi hati sampai hepatitis kronis, sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Emmanuel & Inns, 2014).

e. Diagnosa hepatitis B

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan anamnesa umumnya tanpa keluhan, perlu digali riwayat transmisi seperti pernah transfusi, seks bebas, riwayat sakit kuning sebelumnya (Cahyono, 2010).

Pemeriksaan penunjang terdiri dari pemeriksaan biokimia dan serologi. Pemeriksaan biokimia pada stadium akut HBV ditandai hasil SGOT dan SGPT meningkat puluhan kali diatas normal. Pemeriksaan serologi antigen dan antibodi HBV seperti *Radio-Immunoassay* (RIA),

Enzyme-Immuno Assay (EIA atau ELISA), kemudian dengan cara hemaglutinasi seperti *Passive Hemagglutination* (PHA) dan *Reverse Passive Hemagglutination* (RPHA) (Playfair & Chain, 2012); (Cahyono, 2010).

f. Pengobatan

Pada penderita Hepatitis B mengalami anoreksia atau penurunan nafsu makan karena gejala ini diperkirakan terjadi akibat pelepasan toksin oleh hati yang rusak untuk melakukan detoksifikasi produk yang abnormal. Oleh karena itu penderita harus mendapatkan nutrisi yang cukup agar dapat memproduksi energi metabolik sehingga penderita tidak mudah lelah (Kuswiyanto, 2016).

Masa penyembuhan infeksi hepatitis B diawali dengan hilangnya warna kuning pada mata (ikterik) dan keluhan-keluhan lainnya, disertai dengan menurunnya kadar enzim GPT dan GOT. Masa penyembuhan bervariasi antara 2-21 minggu (Cahyono, 2010). Terapi hepatitis B dengan IFN α dapat menginduksi imunitas dan mengendalikan virus (Playfair & Chain, 2012).

g. Pencegahan

Pencegahan infeksi virus hepatitis B pada tenaga kesehatan harus dilakukan vaksinasi dengan vaksin HBV rekombinan untuk menurunkan insidensi infeksi. Vaksin dan imunoglobulin spesifik diberikan pada neonatus dan ibu yang terinfeksi dapat menurunkan transmisi. Donor darah harus menjalani beberapa skrining tes, serta melakukan edukasi kesehatan seksual (Gillespie & Bamford, 2009).

2. Respon Imun Tubuh Terhadap Virus Hepatitis B

Pada infeksi hepatitis B, virus berada didalam sel-sel hati untuk menggandakan dirinya. Virus hepatitis B di dalam sel-sel hati ini akan mengundang sistem imunitas tubuh, terutama sel T, untuk menghancurkan sel-sel hati tersebut. Sel-sel hati menjadi hancur dan enzim GPT serta GOT terlepas dan masuk ke peredaran darah.

Respon imun tubuh pada penderita yang terinfeksi virus hepatitis B maka sistem kekebalan tubuh akan memberikan tanggapan dengan memproduksi berbagai antibodi, seperti Anti Hbe, Anti Hbs, Anti Hbc, serta memproduksi protein lain yang juga turut membantu mengatasi HBV, yaitu interferon. Pertempuran antara HBV dan sistem kekebalan tubuh mengakibatkan kerusakan sel-sel hati ditandai dengan meningkatnya enzim yang diproduksi sel-sel hati, yaitu *Glutamic Pyruvic Transferase* (GPT) dan *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (GOT) yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan laboratorium.

Bagian terluar dari HBV-HbsAg merupakan antigen, adanya antigen ini memacu sistem pertahanan tubuh untuk memproduksi antibodi sebagai penangkal antigen. Antibodi yang timbul sebagai bentuk perlawanan terhadap HbsAg disebut sebagai Anti Hbs (Cahyono, 2010).

3. Vaksinasi

a. Definisi

Vaksinasi merupakan suatu tindakan memberikan paparan dengan antigen yang berasal dari suatu patogen. Antigen yang

diberikan telah dibuat sedemikian rupa sehingga tidak menimbulkan sakit namun mampu memproduksi limfosit yang peka sebagai antibodi dan sel memori. Cara ini meniru infeksi alamiah yang tidak menimbulkan sakit namun cukup memberikan kekebalan, tujuannya adalah memberikan “infeksi ringan” yang tidak berbahaya namun cukup untuk menyiapkan respon imun sehingga apabila terjangkit penyakit yang sesungguhnya seseorang tidak menjadi sakit karena tubuh dengan cepat membentuk antibodi dan mematikan antigen (Ranuh *et al*, 2011). Vaksin hepatitis B adalah DNA rekombinan yang diproduksi dengan menambahkan plasmid yang berisi gen HbsAg pada sel mamalia (Chen, 2009).

b. Prinsip mekanisme vaksin

Vaksinasi (*immunoprophylaxis*) bertujuan untuk membangkitkan imunitas yang efektif sehingga terbentuk efektor imunitas dan sel-sel memori. Efektor yang terbentuk dapat berupa humoral (*antibody*) atau seluler. Vaksinasi ini merupakan imunisasi aktif, karena tubuh dipicu agar melakukan proses respon imun yang menghasilkan terbentuknya efektor imunitas. Vaksinasi yang berhasil akan memberikan perlindungan tubuh terhadap serangan infeksi, hal tersebut bergantung pada beberapa hal seperti spesifitas vaksin, cara memberikan vaksin, potensi vaksin dalam membangkitkan respon imun, dan jenis vaksin (Subowo, 2010). Vaksin berperan penting

menginduksi memori imunologik pada sel T, sel B, dan APC (*Antigen Presenting Cell*) (Sudoyo, 2006).

Vaksin hepatitis B rekombinan diberikan secara intramuskular, pada orang dewasa dan anak di bagian otot deltoid, sedangkan pada bayi di bagian anterolateral paha. Vaksin hepatitis B juga direkomendasikan untuk diberikan pada orang dewasa dengan 3 kali pemberian, vaksin hepatitis B dapat memberikan perlindungan sebesar 90% (Achmadi, 2006).

c. Faktor-faktor yang mempengaruhi vaksinasi

Vaksinasi yang berhasil akan memberikan perlindungan kepada tubuh terhadap serangan infeksi, hal tersebut bergantung pada beberapa hal seperti spesifitas vaksin, cara memberikan vaksin, potensi vaksin dalam membangkitkan respon imun, jenis vaksin, dan cara penyimpanan vaksin (Subowo, 2013). Faktor lain yang dapat mempengaruhi respon imun setelah vaksinasi adalah antibodi maternal, sifat dan dosis antigen, cara pemberian, dan adanya adjuvan, faktor penerima vaksin juga berpengaruh seperti umur, status gizi, obesitas, genetik, dan riwayat penyakit (Zulkarnain *et al*, 2000).

Menurut Rulistiana *et al* (2008), mendapatkan dari hasil pemeriksaan Anti Hbs pada 19 staf FIK Universitas Muhammadiyah Semarang setelah 10 tahun vaksinasi hepatitis B, didapatkan 10 orang (52,6%) masih memiliki Anti Hbs dalam serum dan 9 orang (47,4%) tidak protektif Anti Hbs dalam serum (negatif). Penurunan proporsi

Anti Hbs yang ada dalam kelompok status vaksinasi menunjukkan bahwa titer Anti Hbs menurun seiring dengan estimasi vaksinasi.

4. Hepatitis B Surface Antibody (Anti Hbs)

a. Definisi

Anti Hbs merupakan antibodi virus hepatitis B yang dihasilkan oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi dan diferensiasi sel B yang terjadi setelah kontak dengan antigen. Fungsi antibodi yaitu meningkatkan fagositosis dengan opsonisasi, menetralkan antigen, dan mengaktifkan komplemen (Sudiono, 2014). Vaksinasi hepatitis B dilakukan sebanyak 3 tahapan, setelah pemberian vaksinasi tubuh akan merespon ditandai dengan timbulnya Anti Hbs yang akan aktif dalam tubuh \pm 5 tahun (Rulistiana *et al*, 2008)

Titer Anti Hbs digunakan sebagai marker proteksi terhadap hepatitis B virus dengan titer Anti Hbs \geq 10 IU/l dianggap protektif terhadap infeksi virus hepatitis B (Kasih & Hapsari, 2017). Vaksinasi hepatitis B tidak perlu diulang, namun apabila pada pemeriksaan laboratorium menunjukkan titer Anti Hbs rendah dibawah ambang pencegahan ($<$ 10 IU/l), imunisasi booster harus diberikan (Ranuh *et al*, 2011).

b. Respon perubahan titer Anti Hbs

Keberhasilan pemberian vaksinasi hepatitis B dapat dilihat berdasarkan pada titer Anti Hbs. Respon perubahan titer dibagi menjadi 3, yaitu :

- a) Tidak ada respon vaksinasi jika setelah 3 kali pemberian vaksin, titer Anti Hbs < 10 IU/l. Pemeriksaan lanjutan yaitu anti HBc, apabila positif maka tidak perlu dilakukan vaksinasi ulang, karena meski Anti Hbs negatif individu tersebut tidak akan terinfeksi HBV lagi dan apabila hasil Hbc negatif maka vaksin yang sama diberikan dengan dosis yang lebih besar.
- b) Respon lemah jika setelah 3 kali pemberian vaksinasi lengkap hasil Anti Hbs berkisar 10-100 IU/l, meskipun responnya lemah namun sudah memberikan proteksi terhadap virus hepatitis B.
- c) Respon kuat yaitu semakin tinggi titer Anti Hbs semakin kuat daya perlingungannya terhadap virus hepatitis B. Respon kuat menunjukkan titer Anti Hbs > 100 IU/l setelah vaksinasi lengkap (Cahyono, 2010).

5. Umur

a. Definisi

Menurut Permatasari *et al* (2015), umur adalah usia kronologis dalam perhitungan bulan yang didapatkan dari tanggal lahir.

b. Perubahan respon imun pada kelompok umur

Fungsi sistem imunitas tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai umur. Kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi menurun termasuk kecepatan respon imun dengan peningkatan umur. Perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan umur adalah proses *thymic involution*. *Thymus* terletak diatas jantung dibelakang tulang dada

adalah organ tempat sel T menjadi matang. Sel T merupakan salah satu komponen utama sistem kekebalan tubuh. Penurunan fungsi sel T pada peningkatan umur mempengaruhi fungsi sel B karena sel T dan sel B bekerjasama untuk mengatur produksi antibodi.

Sistem imunitas tubuh orang tua dapat ditingkatkan melalui upaya imunisasi dan nutrisi. Imunisasi bertujuan untuk memelihara sistem imunitas melawan agen infeksi. Imunisasi/vaksin mengandung substansi antigen yang sama dengan patogen asing agar sistem imun mengenali patogen asing dengan menghasilkan sel T dan sel B. Respon antibodi tubuh dan respon sel T pada orang tua terhadap vaksin lebih rendah daripada orang muda mempengaruhi efek pemberian vaksin tersebut (Fatmah, 2006).

Menurut Pracoyo & Wibowo (2016), Hasil vaksinasi hepatitis B pada kelompok umur 1-4 tahun ditemukan terdapat 40,9 % protektif, pada kelompok umur 5-10 tahun ditemukan protektif Anti Hbs sebesar 32,7 %, kelompok umur 11-14 tahun sebesar 21,1 % protektif Anti Hbs, ini membuktikan bahwa dari penurunan proporsi yang ada dalam kelompok umur menunjukkan bahwa titer Anti Hbs menurun pada anak yang lebih tua atau menurun seiring dengan bertambahnya umur.

6. Obesitas

a. Definisi

Obesitas berasal dari Bahasa latin yaitu *ob* yang berarti “akibat dari” dan *esum* yaitu “makan” sehingga obesitas dapat didefinisikan

sebagai akibat dari pola makan yang berlebihan (Muhammad, 2017). Obesitas timbul karena jumlah kalori yang masuk melalui makanan lebih banyak daripada kalori yang dibakar, sehingga akan mengakibatkan penumpukan jaringan lemak yang berlebihan dalam tubuh (Kadir, 2015).

b. Klasifikasi obesitas

Obesitas dapat diketahui dengan mengukur Indeks Massa Tubuh (IMT). Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan hasil perhitungan berat badan dalam kilogram yang dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (Tim Edukasi Medis Kanker Payudara, 2017).

Rumus perhitungan IMT adalah sebagai berikut :

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

Cut off point untuk penduduk Asia dalam penentuan obesitas adalah ≥ 25.00 , maka obesitas dibagi menjadi 2 macam yaitu obesitas tingkat I dan obesitas tingkat II (Kadir, 2015).

Tabel 1. Klasifikasi IMT untuk Asia

IMT (Kg/m²)	Klasifikasi
< 18,5	<i>Underweight</i>
18.5 – 22.9	<i>Normal</i>
23.0 – 24.9	<i>At Risk Obesity</i>
25.0 – 29.9	<i>Obese I</i>
≥ 30	<i>Obese II</i>

Sumber : Weisell (2002).

c. Perubahan respon imun pada obesitas

Sel-sel efektor sistem imun berkembang seiring dengan perkembangan tubuh manusia. Beberapa jenis penelitian telah dilakukan dan mengkonfirmasi bahwa pada individu yang mengalami obesitas terjadi perubahan sistem imun.

Sel B adalah salah satu efektor sistem imun yang menghasilkan antibodi sebagai pertahanan sistem imun adaptif. Individu obesitas mengalami perubahan yang sifatnya imunologis seperti peningkatan jumlah neutrofil, monosit, dan limfosit, tetapi mengalami penurunan proliferasi sel T dan B (Muhammad, 2017).

7. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

a. Definisi

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan teknik pengujian serologi yang didasarkan pada prinsip antara antigen (Ag) dengan antibodi (Ab). Pengamatan hasil reaksi pada serologi biasa berdasarkan endapan molekul Ag-Ab, sedangkan pada ELISA berdasarkan perubahan warna yang terjadi pada substrat pereaksi sesuai dengan label atau imunoprob (*immune probe*) konjugat Ab-enzim. Perubahan warna terjadi akibat hidrolisa enzimatis pada reaksi antara konjugat Ab-enzim dengan substratnya, sehingga hasil ELISA lebih peka dan dapat dikuantifikasi (Suryadi *et al*, 2009). ELISA terbagi menjadi empat jenis yaitu langsung (*direct*), tidak langsung (*indirect*), kompetitif, dan *sandwich* (Naully & Khairinisa, 2018).

b. Jenis-jenis ELISA**1) Elisa *direct***

ELISA *direct* merupakan ELISA yang paling sederhana. Antigen target diimobilisasi pada permukaan sumur *microplate* secara langsung. ELISA *direct* menggunakan satu jenis antibodi deteksi yang terkonjugasi dengan enzim. Pada ELISA *direct* tidak dapat mengamplifikasi sinyal sehingga kurang sensitif.

2) ELISA *indirect*

Pada ELISA *indirect* sinyal dapat diamplifikasi, antigen target diimobilisasi pada permukaan sumur *microplate* secara langsung. ELISA *indirect* menggunakan dua jenis antibodi, yaitu antibodi deteksi yang tidak terkonjugasi dengan enzim (antibodi primer) dan antibodi yang terkonjugasi dengan enzim (antibodi sekunder). Jenis antibodi primer yang biasanya digunakan adalah antibodi monoklonal sedangkan jenis antibodi sekundernya adalah antibodi poliklonal.

3) ELISA kompetitif

Pada ELISA kompetitif, antigen yang berlabel akan berkompetisi dengan antigen yang tidak berlabel untuk berikatan dengan antibodi primer. Pengukuran sinyal pada ELISA kompetitif berbeda dengan jenis ELISA yang lainnya, jika pada ketiga jenis lain semakin banyak antigen dalam sampel maka sinyalnya akan semakin kuat, namun pada ELISA kompetitif semakin banyak

antigen dalam sampel maka semakin sedikit antigen berlabel yang terikat pada sumur dan sinyalnya akan semakin lemah.

4) **ELISA *sandwich***

Pada ELISA *sandwich* diawali dengan tahap *capture*. Antigen target diimobilisasi dengan bantuan antibodi lain yang disebut antibodi *capture*, oleh karena itu ELISA *sandwich* membutuhkan dua antibodi atau lebih. Antibodi yang bertugas untuk membantu proses imobilisasi antigen disebut antibodi *capture*, sedangkan antibodi yang berfungsi untuk mendeteksi kehadiran antigen disebut antibodi deteksi, kedua antibodi tersebut harus dapat mengenali *epitop* yang berbeda. ELISA *sandwich* lebih spesifik dan dapat mengamplifikasi sinyal.

Jenis ELISA *sandwich* dapat digunakan untuk deteksi Anti Hbs. Kit ELISA Anti Hbs dapat mendeteksi antibodi terhadap antigen permukaan virus hepatitis B (Anti Hbs) dalam serum atau plasma manusia secara kuantitatif untuk tujuan klinis dan menilai tingkat respon antibodi terhadap vaksin HbsAg (Naully & Khairinisa, 2018).

B. Landasan Teori

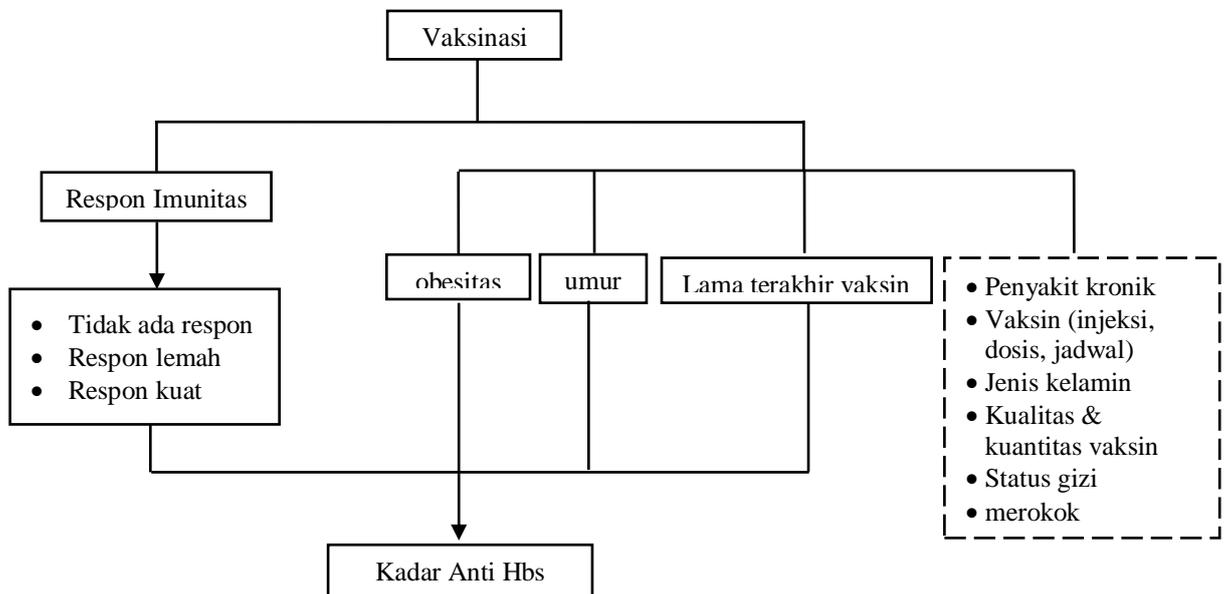
Hepatitis B merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus hepatitis B, anggota famili *Hepadnaviridae* yang dapat dapat menimbulkan sirosis, kanker hati sampai kematian. (Kuswiyanto, 2016); (Levinson, 2012). Tenaga

kesehatan mempunyai risiko mengalami perlukaan perkutan yang memungkinkan penularan jalur parenteral secara tidak langsung, secara langsung terpajan sekret penderita hepatitis B yang dirawat di rumah sakit memungkinkan penularan jalur non parenteral sehingga tenaga kesehatan memiliki risiko lebih besar dibandingkan populasi umum. (Gugun & Suryanto, 2009).

Menurut Subowo (2010), vaksinasi merupakan cara untuk mengontrol infeksi virus hepatitis B. Vaksinasi (*immunoprophylaxis*) bertujuan untuk membangkitkan imunitas yang efektif sehingga terbentuk efektor imunitas dan sel-sel memori. Efektor yang terbentuk dapat berupa humoral (*antibody*) atau seluler.

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap Anti Hbs dalam tubuh yaitu obesitas, status gizi, umur, imunitas, faktor genetik, lama terakhir vaksinasi, kualitas dan kuantitas vaksin. Penurunan proporsi yang ada dalam kelompok umur menunjukkan bahwa titer Anti Hbs menurun pada anak yang lebih tua atau menurun seiring dengan bertambahnya umur (Pracoyo & Wibowo, 2016).

C. Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :

----- : variabel yang tidak diteliti

————— : variabel yang diteliti

Gambar 2. Kerangka konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan kerangka teori diatas dapat dirumuskan hipotesis pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan yang positif dan signifikan antara umur dengan Anti Hbs pada tenaga kesehatan. Titer Anti Hbs dalam tubuh menurun seiring dengan bertambahnya umur.
2. Terdapat hubungan yang positif dan signifikan antara obesitas dengan Anti Hbs pada tenaga kesehatan. Titer Anti Hbs dalam tubuh menurun pada tenaga kesehatan yang obesitas dibandingkan yang tidak obesitas.
3. Terdapat hubungan yang positif dan signifikan antara lama terakhir vaksinasi dengan Anti Hbs pada tenaga kesehatan. Titer Anti Hbs dalam tubuh menurun seiring dengan lamanya terakhir melakukan vaksinasi.