

---

## PERTIMBANGAN TERAPI KORTIKOSTEROID PADA STOMATITIS HERPETIK REKUREN

**Fitri mailiza<sup>\*</sup>, Riani Setiadhi<sup>\*\*</sup>**

<sup>\*</sup>Residen Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran, Bandung

<sup>\*\*</sup>Bagian Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran, Bandung

---

### KATA KUNCI

*Corticosteroid, anti-inflammatory, HSV-1*

Kortikosteroid, anti-inflamasi, HSV-1

---

### ABSTRAK

*Corticosteroid is a group of drugs used as anti-inflammatory and immunosuppressive. Most of the disease which treated with steroids have inflammatory characteristics. This paper is about the management of a 25 year old woman who complained of multiple oral ulcers since 2 months before. Patient had difficulty in eating, drinking and speaking. Before referred to RSUP DrHasan Sadikin she was treated at Hospital X and only got a slight improvement. Diagnosis oral infection Herpes Simplex virus type 1 was made based on anamnesis, clinical examination and laboratory examination (IgG anti HSV-1). Oral lesions showed significant improvement after administration of comprehensive treatment including communication, information and education about the disease as well as topical corticosteroid drug and multivitamin. Corticosteroid was used to limit the inflammatory process caused by the action of T-lymphocytes. However, this drug have many side effects so that practitioners need to consider carefully to use it. Corticosteroid could be considered in the management of oral infections herpes virus type 1 (HSV-1) and showed efficacy in the treatment of this patient.*

Kortikosteroid adalah golongan obat yang digunakan sebagai anti inflamasi dan immunosupresan. Kebanyakan penyakit yang diterapi dengan steroid mempunyai karakteristik adanya inflamasi. Makalah ini membahas mengenai perawatan seorang wanita berusia 25 tahun yang mengeluh banyak sariawan di rongga mulutnya sejak 2 bulan sebelumnya. Pasien menjadi sulit makan, minum dan berbicara. Sebelum dirujuk ke RSUP Dr. Hasan Sadikin, ia pernah berobat di Rumah Sakit X tetapi hanya mengalami sedikit perbaikan. Diagnosis infeksi oral HSV-1 ditegakkan berdasarkan anamnesa, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium IgG anti HSV 1. Lesi rongga mulut menunjukkan perbaikan yang signifikan setelah dilakukan perawatan secara komprehensif meliputi komunikasi, informasi dan edukasi mengenai penyakit serta pemberian kortikosteroid topikal dan multivitamin. Kortikosteroid digunakan untuk membatasi proses inflamasi yang disebabkan oleh aksi limfosit T. Meskipun demikian kortikosteroid memiliki banyak efek samping sehingga praktisi perlu mempertimbangkan dengan cermat untuk penggunaannya. Kortikosteroid dapat dipertimbangkan dalam penanganan infeksi oral virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1) dan menunjukkan keberhasilan dalam perawatan pasien ini.

---

### PENDAHULUAN

Infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 (HSV-1) merupakan infeksi virus yang paling sering

menyerang manusia di seluruh dunia, mengenai tubuh bagian pinggang ke atas terutama mulut dan wajah yang dikenal dengan istilah “cold sores” atau “fever

blister". Tidak ada perbedaan angka kejadian antara wanita dan pria. Seseorang bisa terinfeksi HSV-1 baik melalui kontak seksual maupun non seksual kemudian virus ini akan berusaha menghindar dari pembersihan sistem imun dan menjadi laten.<sup>1</sup>

Virus Herpes simpleks merupakan famili alpha herpes virus. Jenis virus herpes yang patogen terhadap manusia cukup banyak yaitu : *Herpes simpleks virus 1*, *Herpes simpleks virus 2*, *Varicella-zoster virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein Barr virus*, *Human herpes virus 6*, *Human herpes virus 7*, *Human herpes virus 8* dan *Simian herpes virus B*. Dari semua jenis herpes (*Human Herpes Virus*), virus herpes simpleks tipe-1 dan tipe 2 adalah jenis yang sering menyebabkan penyakit orofasial.<sup>2</sup>

Virus HSV-1 ketika masuk ke dalam tubuh manusia, akan laten di ganglion saraf Trigeminal dan mengalami reaktivasi jika dipicu oleh menstruasi, stres, sinar matahari, dan kondisi immunosupresi iatrogenik. Diawali oleh gejala prodromal yaitu demam, rasa sakit, kesemutan (*tingling*) dan gatal yang terjadi sebelum timbulnya lesi. Lesi awal berupa papula eritem dan akan berubah menjadi lepuh berisi cairan yang dikenal sebagai vesikel. Vesikel kemudian pecah dan menjadi ulser yang terasa sakit dan kemudian sembuh melalui proses reepitelisasi.<sup>3,4</sup>

Penegakkan diagnosis untuk infeksi virus herpes simpleks memerlukan anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti, dan pemeriksaan penunjang laboratorium seperti

kultur virus, test antigen, *Polimerase Chain Reaction* (PCR), dan tes antibodi.<sup>5</sup> Infeksi HSV-1 yang diidentifikasi dini (dalam rentang waktu sekitar 3 hari) dapat diberikan terapi antivirus (*acyclovir*) untuk mengontrol tanda dan gejala infeksi. Selain itu *acyclovir* juga dapat digunakan untuk mencegah terjadinya rekurensi.<sup>6</sup>

Hal yang sangat penting dalam terapi lesi oral infeksi HSV-1 adalah anjuran untuk banyak minum dan makan makanan lunak tinggi kalori tinggi protein, pemberian anti piretik atau analgesik untuk mengurangi rasa sakit dan demam, menghilangkan inflamasi dan istirahat yang cukup. Beberapa pasien tidak memerlukan terapi apapun karena penyakit ini bersifat *self limiting*.<sup>7</sup>

---

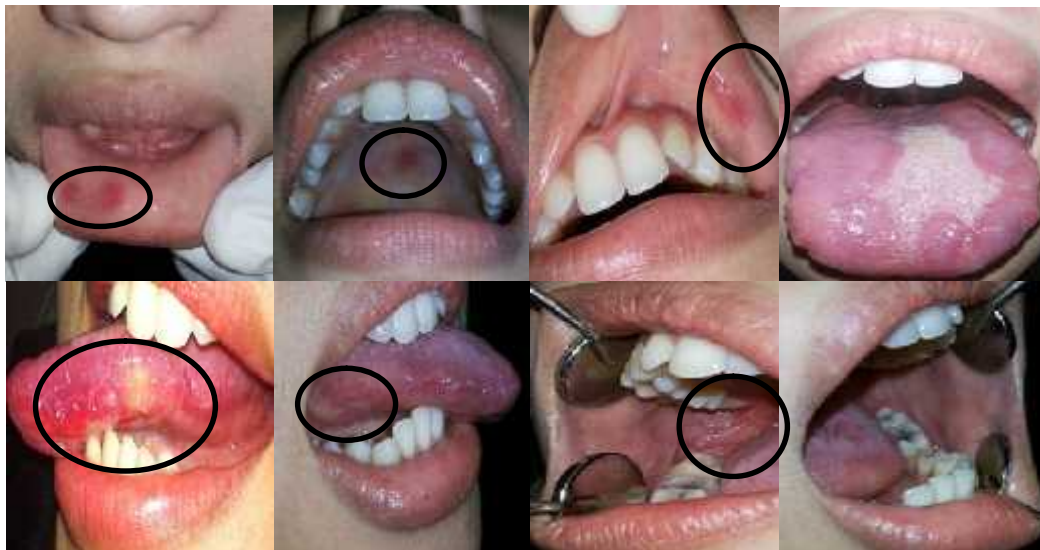
## LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 24 tahun datang ke poli Ilmu Penyakit Mulut RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan keluhan banyak sariawan di rongga mulutnya, sakit, sulit untuk makan, minum dan bicara. Saat ini pasien tidak ada demam (suhu 36,5°C), tekanan darah 110/20 mmHg, pernafasan 20x/menit. Pasien memiliki riwayat sariawan yang mulai timbul sejak 2 bulan sebelumnya. Timbulnya sariawan diawali oleh demam. Pasien sudah pernah berobat ke dokter umum dan diberi obat kumur berupa *Candistatin*<sup>®</sup> 1 botol dan *Albothyl*<sup>®</sup>, tetapi sariawan justru semakin meluas. Kemudian berobat ke Rumah Sakit X dan mendapatkan obat *Catridex*<sup>®</sup> tablet 2x1, *Ibuprofen*<sup>®</sup> 3x1,

Alloclair gel<sup>®</sup>2x1 tetapi tidak ada perbaikan. Akhirnya dirujuk oleh dokter di Rumah Sakit tersebut kebagian Ilmu penyakit Mulut RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung untuk penanganan lebih lanjut. Pasien sebelumnya juga sering mengalami sariawan minimal sekali dalam 2 atau 3 bulan kemudian sembuh, tetapi belum pernah mengalami lama sembuhnya seperti dialami sekarang dan jarang mengkonsumsi sayur dan buah – buahan.

Pemeriksaan Ekstra Oral mendapatkan bibir atas dan bawah kering serta adanya pembesaran kelenjar getah bening submandibula kiri. Pemeriksaan Intra Oral pada mukosa labial atas regio 23 dan 24 terdapat makula eritem ukuran 1x2 cm, tepi irreguler yang terasa sakit sedangkan pada mukosa labial bawah regio gigi 42 dan 43

tampak ulser minor 2 buah, bentuk bulat, dikelilingi daerah eritem, diameter 3 hingga 5 mm, dasar putih kekuningan, dikelilingi daerah eritem, tepi irreguler dan sakit. Mukosa bukal kanan dan kiri tidak ada keluhan. Lateral kiri lidah regio 43 dan 45 terdapat ulser 2 buah diameter 1 cm dasar putih kekuningan, tepi irreguler, eritem, sakit. Lateral kanan lidah regio 46 terdapat ulser diameter antara 0,5-1 cm, dasar putih kekuningan, tepi irreguler, ditutupi selaput putih, sakit. Dorsum lidah terdapat erosi multipel ukuran 1-2 cm, tepi irreguler, sakit. Mukosa angulus kanan regio distal 46 erosi (+), diameter antara 1-1,5 cm, tepi irreguler, ditutupi selaput putih, sakit. Palatum durum terdapat makula erythem diameter 1 cm, sakit (+).



Gambar1. Kondisi intra oral kunjungan I

Diagnosis kerja pasien adalah suspek Stomatitis Herpetika Rekuren. Penatalaksanaan dari bagian Ilmu Penyakit

Mulut adalah pemberian *Oral Hygiene Instruction* (OHI) untuk menjaga kondisi kebersihan mulutnya juga informasi

mengenai kemungkinan penyakit yang diderita serta proses pengobatan dan penggunaan obat yang diberikan, serta dirujuk ke laboratorium untuk pemeriksaan darah 8 parameter, laju endap darah dan pemeriksaan serologi IgG anti HSV 1.

Terapi yang diberikan yaitu vitamin B<sub>12</sub> 50 mcg sehari tiga kali, asam folat 1 mg sehari sekali, multivitamin Surbex Z<sup>®</sup> seharisekali, dan obat kumur buang Dexamethasone 1,5 mg/ hari dengan dosis 1-1-1, 1 tablet Dexamethasone 0,5 mg digerus dan ditambahkan air matang 10 cc, lalu dikumurkan selama 3 menit kemudian dibuang, setelah itu tidak boleh makan, minum, dan kumur air putih selama 30 menit.

Seminggu kemudian pasien kontrol dan merasa kondisi mulutnya terdapat perubahan. Sariawan dirongga mulutnya masih ada, rasa sakit berkurang tapi di bagian lidah masih terasa sakit. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya peningkatan IgG anti HSV-1 42,5 (reaktif) , batas bawah reaktif

adalah 11. Diagnosis definitif ditegakkan menjadi Stomatitis Herpetika Rekuren. Penatalaksanaan terapi sama dengan sebelumnya, hanya obat kumur buang Dexamethasone diturunkan menjadi 1 mg/ hari dengan dosis 1-0-1.

Sepuluh hari kemudian pasien kontrol kembali, sariawannya sudah sembuh, tidak sakit, sudah bisa makan dan minum dengan baik. Bibir atas dan bawah tampak tidak kering. Pemeriksaan Intra Oral menemukan mukosa labial bawah regio 43 masih terdapat makula eritem diameter 3-5 mm, tepi ireguler, tidak sakit. Ulser di lidah lateral kiri regio 43 sembuh tapi masih terdapat eritem diameter 2 mm, tepi irreguler, tidak sakit. Ulser di lateral kanan dan erosi pada dorsum lidah sembuh. Mukosa retromolar pad kanan regio distal 46 masih terdapat erosi diameter 5 mm, tepi irreguler, ditutupi selaput putih, tidak sakit. Makula erythem di palatum berkurang, tidak sakit. Terapi yang diberikan sama dengan kontrol sebelumnya.

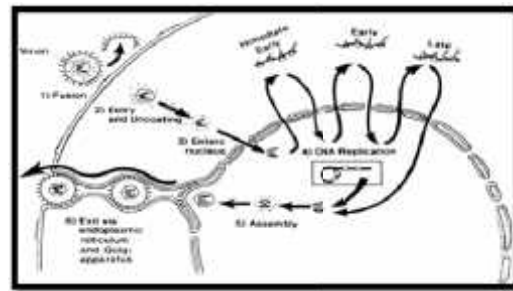


Gambar 2. Kondisi intra oral kunjungan III

## PEMBAHASAN

Virus herpes adalah virus DNA yang sering menginfeksi manusia ditularkan melalui kulit yang terinfeksi, saliva, dan cairan tubuh lain, memiliki kekhususan adanya masa laten. Virus dapat aktif kembali pada kondisi immunosupresi. Virus herpes simpleks yang sering menginfeksi yaitu HSV tipe 1 (Herpes Simplex Virus Type 1) dan HSV tipe 2 (Herpes Simplex Virus Type 2). HSV tipe 1 biasanya menginfeksi daerah mulut dan wajah (Herpes Oral).<sup>1,2</sup>

Patogenesis HSV-1 diawali dengan masuknya HSV-1 akibat kontak langsung melalui cairan tubuh, cairan genital, atau eksudat dari lesi yang aktif. Virus menempel pada sel *host* (inang) yang perlekatannya dimediasi oleh *envelope* virus dan berhubungan dengan protein virus yang mengikat reseptor spesifik pada membran sel inang. Kemudian virus masuk ke sel inang diperantarai oleh protein virus lain yang menyebabkan fusi antara *envelope* virus dengan membran sel inang. Virus masuk ke dalam sitoplasma kemudian *capsid* virus lisis sehingga terjadilah *uncoating*, genom virus masuk ke nukleus sel inang dan mengalami replikasi didalamnya, terjadilah penyusunan virus baru yang kemudian matang dan siap dikeluarkan untuk menginfeksi tubuh atau virus mengalami dorman di ganglion saraf trigeminal.<sup>3</sup>



Gambar3. Patogenesis HSV 1<sup>3</sup>

HSV-1 menyebabkan terjadinya gelembung berisi cairan (vesikel) yang terasa nyeri pada mukosa mulut, wajah, dan sekitar mata.<sup>4</sup> Diagnosis HSV-1 dapat ditegakkan melalui anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik yang teliti dan pemeriksaan penunjang laboratorium berupa kultur virus, PCR, *Direct Fluorescent Antibodi* tes dan pemeriksaan serologi, yaitu antibody IgM dan IgG HSV tipe 1. Kultur virus dilakukan 24-48 jam saat lesi masih berupa vesikel karena memiliki titer virus yang tinggi (89 % memberikan hasil positif). Virus akan tumbuh dalam media kultur dalam 5 hari. PCR merupakan pemeriksaan laboratorium yang lebih akurat untuk HSV, bisa digunakan untuk kondisi perkembangan HSV yang asimtomatik. *Direct Fluorescent Antibodi* bisa mendeteksi HSV dari spesimen udara kering dan memberikan hasil positif sebanyak 80 % bila dimodifikasi dengan kultur virus.<sup>5,6</sup>

Pemeriksaan serologi diperlukan untuk konfirmasi penegakkan diagnosis HSV-1. Infeksi yang berhubungan dengan meningkatnya titer immunoglobulin M (IgM) dan kemudian diikuti oleh titer IgG

permanen (serokonversi), mengindikasikan adanya infeksi sebelumnya tetapi tidak menjadi perlawanan melawan reaktivasi. IgM merupakan antibodi utama yang dibentuk setelah terjadinya infeksi, yaitu 1-2 minggu setelah onset. Setelah beberapa minggu atau bulan, IgM tidak akan terdeteksi karena mengalami penurunan secara cepat, sebaliknya antibodi IgG akan terbentuk secara lambat dalam beberapa bulan atau tahun. Infeksi rekuren HSV-1 berhubungan dengan peningkatan titer IgG. Peningkatan IgG hingga empat kali (*fourfold*) merupakan kriteria indikasi infeksi aktif.<sup>6</sup>

Lesi oral infeksi HSV-1 dapat berupa vesikel, erosis, eritema, dan ulser. Diperlukan diagnosis banding karena banyaknya lesi infeksi HSV-1 yang mirip dengan penyakit lainnya. Infeksi HSV-1 dapat didiagnosis bandingkan dengan SAR tipe herpetiform, flu Singapura, herpangina, eritema multiforme, zoster intraoral, gingivitis ulseratif akut, pemphigoid, dan pemphigus.<sup>8,9</sup> Infeksi HSV-1 yang diidentifikasi secara awal (dalam rentang waktu sekitar 3 hari) dapat diberikan terapi antivirus (acyclovir) baik secara topikal maupun sistemik. Terapi antivirus akan mengontrol tanda dan gejala infeksi. Hal yang penting sekali dalam perawatan lesi oral infeksi HSV-1 berupa anjuran untuk istirahat yang cukup, banyak minum dan makan makanan lunak tinggi kalori tinggi protein, pemberian antipiretik atau analgesik untuk mengurangi rasa sakit dan demam, disertai juga multivitamin.

Untuk lesi ekstra oral dapat diberikan krim *penciclovir* 1% atau *acyclovir* 5% pada masa prodromal sedangkan untuk lesi intra oral dapat diberikan antivirus peroral pada awal *onset* penyakit. Pada kondisi setelah *onset* dapat diberikan terapi antiinflamasi yang membantu penyembuhan lesi oral didukung dengan multivitamin. Banyak juga pasien tidak memerlukan perawatan apapun karena penyakit ini bersifat *self limiting* dengan rentang waktu 1 minggu hingga 10 hari.<sup>10</sup>

Dalam makalah ini membahas mengenai seorang perempuan berusia 24 tahun datang ke Poli Ilmu Penyakit Mulut RSUP Dr Hasan Sadikin, Bandung dengan keluhan sakit pada rongga mulutnya karena sariawan yang banyak dan tidak sembuh sembuh sehingga pasien kesulitan untuk makan dan minum, ia sudah mengalami sariawan tersebut selama 2 bulan. Pada pemeriksaan intra oral terlihat adanya erosi dan ulser multipel terutama di lidah dan mukosa labial. Dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dilakukan ditegakkan diagnosa kerja suspek Stomatitis Herpetika Rekuren.

Pasien dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan laboratorium hematologi 8 parameter, laju endap darah serta pemeriksaan serologi IgM dan IgG anti HSV-1. Pemeriksaan serologi tersebut diperlukan untuk mengetahui adanya antibodi terhadap virus HSV-1 sebagai konfirmasi diagnosis infeksi HSV-1.

Terapi kunjungan I adalah Dexamethasone kumur buang karena parahnya ulser dan erosi

di hampir seluruh permukaan lidah dan mukosa oral. Pemberian obat ini yang merupakan kortikosteroid golongan antiinflamasi medium dengan harapan dapat mengurangi rasa sakit dan menekan reaksi peradangan. Ditambahkan multivitamin Surbex Z<sup>®</sup>, vitamin B12, serta asam folat untuk mempercepat penyembuhan lesi dan menjaga asupan nutrisi karena kondisi saat itu pasien kesulitan untuk makan dan minum. Multivitamin Surbex Z<sup>®</sup> berisi komponen vitamin E 30 iu, vitamin C 750 mg, asam folat 400 mcg, vitamin B<sub>1</sub> 15 mg, vitamin B<sub>12</sub> 12 mcg, asam pantotenat 20 mg, Zn 22,5 mg. Semua komponen yang ada dalam multivitamin Surbex Z<sup>®</sup> diperlukan untuk mempercepat penyembuhannya.<sup>13,14</sup>

Vitamin B<sub>12</sub> bersama asam folat membentuk senyawa *S-adenosylmethionine* (SAME) yang terlibat dalam fungsi kekebalan tubuh. Vitamin B<sub>12</sub> juga berfungsi menjaga dan meningkatkan energi serta membantu mengatur pembentukan sel darah merah.<sup>15,16</sup>

Pada kunjungan II pasien membawa hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan nilai laju endap darah lebih tinggi dari nilai normal, hal ini mengindikasikan adanya infeksi kronis sedangkan dari hasil pemeriksaan serologi didapatkan IgG anti HSV-1 reaktif 42,5 batas bawah reaktif adalah 11. Reaktif disini berarti virus HSV tipe 1 sedang aktif dan dapat menularkan ke orang lain. Diagnosis infeksi HSV-1 dikonfirmasi dari hasil pemeriksaan serologi IgG anti HSV-1.

Pemberian kortikosteroid pada infeksi virus merupakan kontra indikasi tetapi pada kasus ini pasien tidak diberikan *first line* terapi berupa acyclovir karena ia sudah melewati masa prodromal. Dexamethasone bukan merupakan *first line* kortikosteroid tetapi memiliki potensi medium untuk menekan reaksi peradangan yang parah dalam rongga mulut sehingga rasa sakit akan berkurang, dengan demikian diharapkan pasien bisa makan sehingga asupan nutrisi akan lebih baik yang akan mempercepat penyembuhan lesi.

Kunjungan III tampak erosi di lidah dan ulser multipel lainnya mengalami perbaikan yang bermakna. Semua obat – obatan dipakai sesuai anjuran, hal ini juga yang membuat terapi berhasil karena adanya kerjasama yang baik dari pasien dalam melakukan saran dan menjalankan pengobatan yang diberikan. Pasien juga harus mengetahui diagnosis penyakit serta faktor pencetusnya sehingga diharapkan dapat menghindari dan mengurangi kekambuhan dan keparahan lesi akibat aktifnya kembali virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1).

---

## SIMPULAN

Kortikosteroid merupakan kontra indikasi untuk infeksi virus tetapi pada kasus ini diberikan dengan tujuan untuk menekan reaksi peradangan yang parah dalam rongga mulut dan mengurangi rasa sakit sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup. Hal yang penting sekali dalam perawatan lesi oral

infeksi HSV-1 berupa anjuran untuk istirahat yang cukup, banyak minum dan makan makanan lunak tinggi kalori tinggi protein, pemberian antipiretik atau analgesik untuk mengurangi rasa sakit dan demam, disertai juga multivitamin. Kortikosteroid dapat dipertimbangkan dalam penanganan oral infeksi virus herpes simplek stipe 1 (HSV-1) dan menunjukkan keberhasilan dalam perawatan pasien ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Laurence K, Tidy C. Herpes Simplex Virus 1. *J Clin Virol.* 2012. Jan;53(1):6-11.doi:10.1016/j.jvc.Accessed 5 Mei 2015.
2. Terri S.I, Tillis, J Mc Dowell. Differential Diagnosis: Is It Herpes or Aphthous. *J. Contemporary Dental Practice.* Vol. 3 No.1. Feb, 15, 2002. Web: [www.thejcdp.com](http://www.thejcdp.com). Accessed 5 mei 2015.
3. Mittart A. Infeksi Herpes pada Pasien Imunokompeten. A Review. PKB "New Perspective of Sexually Transmitted Infection Problem. Surabaya,7-8 Agustus 2010. Accessed 5 Mei 2015.
4. Usatine R.P, Tinnigan R. Nongenital Herpes Simplex Virus. A Review. *American Family Phisician J.*[www.aafp.org/afp.2010](http://www.aafp.org/afp.2010).
5. Aljahrani. Diagnosis of Herpes Simplex 1 and 2 IgG and IgM Antibodies in Pregnant Women and Their Neonates. Colleges of Medicine, King Faisal University. Saudi Arabia.
6. AlexAzwa, Simon E. Barton. Aspect of Herpes Simplex Virus: a Clinical Review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; 35(4). <http://jfprhc.bmj.com/> Accessed 24 Mei 2015.
7. Savage NW, Mc.Cullough MJ. Topical Corticosteroid in dental practice. *Australian Dental Journal Medication Supplement.* 2005;50:4.
8. Nelson L.S, Ian C.T. Herpes Simplex and Zoster. <http://www.mic.gov.aids.pdi>. accessed Mei 2015.
9. Dwyer D.E, Cunningham A.L. Herpes Simplex and Varisella Zoster. *The Medical Journal of Australia* 1914-2014. 117(5):267-273.
10. Scully C. *Oral and Maxillofacial Medicine.* 2st ed. Elsevier 2008. p.233-240
11. Elluru Venkatesh, Anjana Bagewadi. Role of Corticosteroid in Dentistry. *J.Achieve of Dental Science.* Vol.1. Issue 1;3-11. 2010. [www.archdent.org](http://www.archdent.org). Accessed 25 Feb 2015.
12. Masthan N. Steroid Application in Oral Disease; a Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.*2013 Apr;4(2):p829-834. [www.ijpbs.net](http://www.ijpbs.net). Accessed 1 June 2015.
13. MIMS Edisi Bahasa Indonesia. *Surbex Z.* Volume 9. Jakarta : PT Info Master. 2008. p.407.
14. Askep. Manfaat Fungsi Asam Folat. Available at : [www.askep-net.blogspot.com/2013/05/manfaat-fungsi-asam-folat.html](http://www.askep-net.blogspot.com/2013/05/manfaat-fungsi-asam-folat.html). Accessed April 2, 2014.
15. Ilmu Pengetahuan Umum. Jenis – Jenis Vitamin dan Fungsinya. Available at :[www.ilmupengetahuan.com/jenis-jenis-vitamin-dan-fungsi-vitamin/](http://www.ilmupengetahuan.com/jenis-jenis-vitamin-dan-fungsi-vitamin/). Accessed April 2, 2014.
16. Amazine Online Popular Knowledge. Tips Sehat: Khasiat dan Manfaat Vitamin B12 Bagi Tubuh. Available at : [www.amazine.co/6519/tips-sehat-khasiat-dan-manfaat-vitamin-b12-bagi-tubuh/](http://www.amazine.co/6519/tips-sehat-khasiat-dan-manfaat-vitamin-b12-bagi-tubuh/). Accessed April 2, 2014.