

PATOGENESIS PENYAKIT KOLERA PADA MANUSIA

Musjaya M. Guli

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Tadulako Kampus Bumi Tadulako Tondo Palu, Sulawesi Tengah 94117
E-mail: musjaya67@yahoo.co.id

ABSTRACT

Vibrio cholerae is the causative agent of cholera is characterized by continuous diarrhea in patients. *V.cholerae* strains that have *ctx* genes that can produce cholera toxin (cholera toxin = CT), which is a toxigenic strain. The toxigenic strain responsible for an outbreak of cholera. Pathogenic *V. cholerae* is due to two main factors, namely cholera toxin (CT) and TCP pili (toxin coregulated pilus), which is responsible for the ability of *V. cholerae* attaches to epithelial cells intestinal. The mechanism of bacterial infection generally consists of 2 phases, the first phase of bacterial will latch preceded by pili to host cells that are anchoring, after that proceed with sticking through the outer membrane cell attachment is docking. After the invasion and colonization, *V. cholerae* which will remove pathogens and toxin coregulated CT pilus (TCP). Type IV pili are found in *V. cholerae* are important in the formation of colonies, biofilms, and adhesion and secretion of proteins in the outer membrane. *V. cholerae* can invade macrophage phagocytosis surrounded by a membrane that *V. cholerae* can damage the membrane and spread into the cytoplasm.

Keywords: Cholera, Pathogenicity, Cholera toxin (CT), toxin coregulated pilus (TCP), *Vibrio cholerae*

PENDAHULUAN

Kolera adalah penyakit diare yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan di seluruh dunia. Penyakit tersebut merupakan penyakit infeksi usus yang disebabkan oleh bakteri *Vibrio cholerae*. Penularan kolera melalui makanan, minuman yang terkontaminasi oleh bakteri *Vibrio cholerae*. Atau kontak dengan *carrier* kolera. Dalam usus halus bakteri *Vibrio cholerae* ini akan beraksi dengan cara mengeluarkan toksinnya pada saluran usus, sehingga terjadilah Diare disertai Muntah yang akut dan

hebat (Sawasvirojwong, Srimanote, Chatsud thipong, *et al.*, 2013).

Bakteri *Vibrio cholerae* masuk ke dalam tubuh seseorang melalui makanan dan minuman yang telah terkontaminasi oleh Bakteri akan mengeluarkan Enterotoksin di dalam tubuh seseorang pada bagian saluran usus, sehingga menimbulkan diare disertai muntah yang akut dan sangat hebat, dan berakibat seseorang dalam waktu hanya beberapa hari akan kehilangan banyak cairan dalam tubuhnya sehingga mengalami dehidrasi (Lesmana, 2004).

Patogenesis bakteri untuk menimbulkan suatu penyakit, secara umum ada dua tahap. Pada tahap pertama bakteri akan melakukan pelekatan ke sel inang, pada pelekatan awal diperankan oleh pili dan sifat pelekatannya adalah *anchoring*, setelah itu dilanjutkan dengan pelekatan melalui outer membrane sel, yang pelekatannya bersifat *doching*. Setelah melakukan pelekatan maka bakteri akan berkembang biak disertai dengan produksi bahan-bahan metabolisme bakteri yang dapat merugikan sel inang (Salyer and Whitt 2002).

Dalam melakukan pathogenesis, *Vibrio cholerae* mengeluarkan *cholera toxin* (CT) dan *toxin coregulated pilus* (TCP). Cholera toxin (CT) dan toxin coregulated pilus (TCP) diproduksi oleh pili dan outer membrane protein (OMP). Dalam melaksanakan fungsi pada patogenitas, toksin tersebut di sandi oleh gen. Gen-gen yang berperan yaitu gen *toxR*. Gen *toxR* adalah gen regulator global pada genus *Vibrio sp.* sebagai gen pengontrol regulator ekspresi gen. Produk gen *toxR* (Vp-ToxR) mempromotori ekspresi gen *tdh* dan gen *trh* untuk menghasilkan toksin (Suarni, 2011) terhadap pertumbuhan bakteri *S. mutans*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi literatur seputar patogenesis kolera yang melanda masyarakat di dunia, terutama di negara-negara berkembang di benua Asia dan Afrika akhir-akhir ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Vibrio cholerae adalah bakteri gram negatif, berbentuk koma, bersifat an aerobik fakultatif. Bakteri ini pathogen fakultatif intraseluler yang ditemukan pada

manusia dan hewan jenis primata. *Vibrio cholerae* pertama kali di isolasi karena dari kasus diare. Pada biakkan, dapat dilihat bahwa *Vibrio* membentuk koloni yang cembung (convex), bulat, halus/smooth, opak, dan tampak bergranula bila diamati dibawah sinar cahaya. Bersifat halofilik dan dapat tumbuh optimal pada air laut bersalinitas 20-40 ‰ tetapi tidak tahan asam sehingga bakteri *Vibrio* dapat tumbuh pada pH 4 – 9 dan tumbuh optimal pada pH 6,5 – 8,5 atau kondisi alkali dengan pH 9,0. *Vibrio cholerae* mempunyai susunan antigen kompleks. Sebagian besar bakteri *Vibrio cholerae* mempunyai antigen O juga dimiliki oleh bakteri enterik lainnya. Antigen somatik O dari *Vibrio* adalah lipopolisakarida. Kehususan serologiknya tergantung pada polisakarida. Terdapat sekitar 200 atau lebih serotype. Lipopolisakarida (LPS) - endotoksin dari *Vibrio cholerae* - memainkan peran penting dalam memunculkan respon imun antibakteri dari hospes dan dalam mengklasifikasikan *vibrio* menjadi sekitar 200 atau lebih serogrup yang mempunyai karakteristik fisik dan kimia dari tiga unsur, lipid A, polisakarida inti (*core - PS*) dan O - antigen polisakarida - charide (*O - PS*), dari LPS dari *V. cholerae* serogrup berbeda, termasuk yang penyebab penyakit, O1 dan O139 (Wang, Rajanna, Zhang *et al*, 2009). *Vibrio cholerae* ditularkan secara oral melalui air, makanan, dan alat yang tercemar oleh feses pasien. Sebagian galur *Vibrio* menyebabkan kolera (Mrityunjoy, Kaniz, Fahmida *et al*, 2013). Dosis efektif yang diperlukan untuk menyebabkan penyakit diperkirakan sekitar 10^2 - 10^3 sel untuk menyebabkan diare berat dan dehidrasi (Sack *et al.*, 1998).

Vibrio memiliki sifat bertahan terhadap pH yang rendah sehingga dapat melewati *barrier* lambung. Setelah

melewati lambung, bakteri akan berkembang di usus halus, tetapi kolon merupakan tempat utama yang diserang *Vibrio cholerae*. Di kolon tersebut, bakteri *Vibrio cholerae* akan menginvasi sel epitel mukosa usus (Sawasvirojwong, dkk., 2013). Epitel usus memiliki beberapa lapisan sebagai sistem pertahanan yang berfungsi sebagai penghalang mikroba. Lapisan tersebut terdiri dari 4 komponen utama yaitu mikroba komensal, *integrity epithelium*, *rapid inthelial turnover* dan mucosal (Ashida *at al*, 2011). Mikroba komensal di lumen usus dapat bersaing dengan bakteri asing yang akan tumbuh dengan cara mengganggu kolonisasi bakteri di permukaan mukosa. *Integrity epithelium* ditopang oleh sel-sel adheren yang menjadi penghalang fisik dan biologis terhadap mikroba, *Rapid epithelial turnover* ditutupi oleh lapisan musin yang tebal sehingga dapat mencegah mikroba mencapai permukaan sel epitel. Mukosa sebagai sistem kekebalan tubuh berfungsi sebagai pertahanan biologis terhadap infeksi mikroba. Meskipun pertahan berlapis, pathogen gastrointestinal seperti *Vibrio cholerae* mampu melewati penghalang usus dan membentuk kolonisasi (Ashida *at al*, 2011).

Epitel usus mempunyai beberapa lapisan system pertahanan yang berfungsi sebagai penghalang mikroba. Lapisan tersebut terdiri dari 4 komponen utama yaitu *commensal microba*, *integrity epithelium*, *rapid epithelial turmover* dan mikosal. (Ashida, Ogawa, Kimet *al.*, 2011). *Commensal microbiota* di lumen di usus dapat bersaing dengan bakteri asing yang akan tumbuh dengan cara mengganggu kolonisasi bakteri di permukaan mukosa. *Integrity epithelium* ditopang oleh sel-sel adheren yang menjadi penghalang fisik dan biologis terhadap mikroba. *Rapidepithelial turmover* ditutupi oleh lapisan musin yang tebal sehingga dapat

mencegah mikroba mencapai permukaan sel epitel. Mukosa sebagai system kekebalan tubuh berfungsi sebagai pertahanan biologis terhadap infeksi mikroba. Meskipun pertahanan berlapis, ptogen gastrointestinal seperti *Vibrio cholerae* mampu melewati penghalang usus dan membentuk kolonisasi (Ashida, Ogawa, Kimet *al.*, 2011). Adhesi merupakan tahap inisiasi dari proses kolonisasi bakteri. Bakteri patogen harus menempel pada sel inang untuk memulai terjadinya infeksi. Proses ini diperlukan untuk kolonisasi pada jaringan inang dan dimediasi oleh permukaan bakteri yang mempunyai sifat adesif, seperti lectins yang mampu mengenali oligosakarida residu glikoprotein atau reseptor glikolipid pada sel inang (Anderson *at al*, 2007). Kemampuan adhesi ini diperantarai oleh keberadaan hemaglutinin pada permukaan bakteri. Hemaglutinin (HA) adalah suatu zat yang dapat berperan dalam proses penggumpalan sel darah merah. Proses hemaglutinin yang berbanding dengan aktivitas enzim protease (HA/P) (Naka *at al*, 1993).

Kemampuan adhesi bakteri pada permukaan sel inang ada hubungannya dengan peran antigen permukaan untuk melekat pada reseptor permukaan baik yang spesifik maupun yang tidak spesifik. Pada adhesi yang bersifat spesifik, perlekatan bakteri diperantarai oleh reseptor sel inang yang mampu berikatan dengan antigen permukaan bakteri. Antigen permukaan ini secara umum disebut adhesin dan dapat berupa pili, fimbria, kapsul, atau komponen struktural lainnya (Wibawan *et al.*, 1993). Keberadaan hemaglutinin pada permukaan bakteri sangat menentukan proses adhesi. Bakteri yang tidak memiliki hemaglutinin maka kemampuan adhesinnya akan lemah. Hal ini sangat mempengaruhi patogenisitas dari bakteri

itu sendiri karena adhesi merupakan tahap awal dari infeksi

Salah satu peristiwa penting pada patogenitas bakteri enteroinvasi adalah penetrasi ke dalam epitel usus. *Vibrio Cholerae* dapat memasuki sel epitel melalui sel M. Sel M merupakan struktur folikel limfoid yang tersebar di seluruh permukaan sel usus kecil, usus besar dan rectum. Sel M relatif jarang, ditemukan kurang dari 0,1 % epitel pada lapisan usus. Sel M memiliki aktifitas endositik yang tinggi berfungsi untuk mengangkut larutan dan partikulat antigen di sitoplasma, sehingga sel M menjadi target pintu masuk bagi banyak bakteri pathogen. Sel M juga mengekspresikan molekul pada permukaannya yang berfungsi reseptor untuk bakteri patogen (Selvanantham, Escalante, Tleugabulova *et al.*, 2013). Bakteri patogen harus menempel pada sel inang untuk memulai terjadinya infeksi. Proses ini diperlukan untuk kolonisasi pada jaringan inang dan dimediasi oleh permukaan bakteri yang mempunyai sifat adhesian, seperti lectins, mengenali oligosaccharide residu glikoprotein atau reseptor glycolipid pada sel inang (Anderson, Ding and Thomas, 2007). Kemampuan adhesi ini diperantarai oleh keberadaan hemagglutinin pada permukaan bakteri. Adhesi merupakan tahap inisiasi dari proses kolonisasi bakteri. Bakteri pathogen harus menempel pada sel inang untuk memulai terjadinya infeksi. Proses ini diperlukan untuk kolonisasi pada jaringan inang dan dimediasi oleh permukaan bakteri yang mempunyai sifat adhesian, seperti lectins, mengenali oligosaccharide residu glikoprotein atau reseptor glycolipid pada sel inang (Anderson, Ding and Thomas, 2007). Kemampuan adhesi ini diperantarai oleh keberadaan hemagglutinin pada permukaan bakteri.

Keberadaan faktor adhesi spesifik pada permukaan sel bakteri akan menstimulasi jaringan inang untuk mengekspresikan reseptor tertentu pada permukaan selnya. Selain menstimulasi reseptor spesifik, adhesian juga berkaitan dengan elemen-elemen struktural membran dasar, seperti kolagen, fibrinogen, fibronektin, dan lain-lain (Anderson, Ding and Thomas, 2007). Adhesi bakteri terletak pada permukaan sel yaitu pada ujung rambut *peritrichous*, dikenal sebagai pili atau fimbriae. Struktur utama fimbriae atau poros pilus, yang terdiri dari ratusan sampai ribuan pili (Anderson, Ding and Thomas, 2007). Kemampuan adhesi bakteri pada permukaan sel inang ada hubungannya dengan peran antigen permukaan untuk melekat pada reseptor permukaan baik yang spesifik maupun yang tidak spesifik. Pada adhesi yang bersifat spesifik, perlekatan bakteri diperantarai oleh reseptor sel inang yang mampu berberkaitan dengan antigen permukaan bakteri. Pada perlekatan yang bersifat tidak spesifik, diduga tidak melibatkan peranan reseptor permukaan. Antigen permukaan ini secara umum disebut adhesin dan dapat berupa fimbriae, pili, kapsul atau komponen structural bakteri lainnya (Wibawan *et al.*, 1993). Keberadaan hemagglutinin pada permukaan bakteri sangat menentukan proses adhesi. Bakteri yang tidak memiliki hemagglutinin maka adhesinnya akan lemah. Hal ini sangat mempengaruhi patogenitas dari bakteri itu sendiri karena adhesi merupakan tahap awal dari infeksi *Vibrio cholerae*.

Kemampuan *Vibrio cholerae* untuk menempel atau adhesi pada sel inang diperantarai oleh komponen adhesi bakteri yang membantu perlekatan bakteri pada reseptor spesifik dari sel inang. Protein adhesi yang berperan adalah pili dan

Outer Membrane Protein (OMP). *Outer membran* mempunyai peranan penting dalam virulensi (kemampuan untuk menimbulkan penyakit) dari bakteri gram negatif. *Outer membran* merupakan lapisan seperti membran sel yang terdiri dari lemak, protein dan polisakarida. Ada sedikit perbedaan dari struktur OMP jika dibandingkan dengan membran sitoplasma, komposisi dari OMP sangat kompleks. Porin merupakan bagian terpenting dari membran yang berhubungan dengan permeabilitas sel. Porin merupakan protein yang membentuk pori-pori di outer membran yang mengatur masuknya molekul-molekul hidrofobik kecil, porin ini mengatur perpindahan molekul tersebut ke dalam ruang periplasmik untuk transport melalui membrane sitoplasma. Fungsi *outer membrane* adalah mengatur tekanan negatif pada sel, sebagai pori untuk masuknya molekul hidrofobik sebagai phage reseptor atau berhubungan dengan patogenitas bakteri, mengatur stabilitas sel dan mempertahankan enzim dalam periplasmik (Paustian, 2006).

Menurut Wibawan *etal.* (1993) penghalangan/*blocking* tahap awal infeksi merupakan strategi yang efektif untuk pencegahan terjadinya infeksi bakteri.

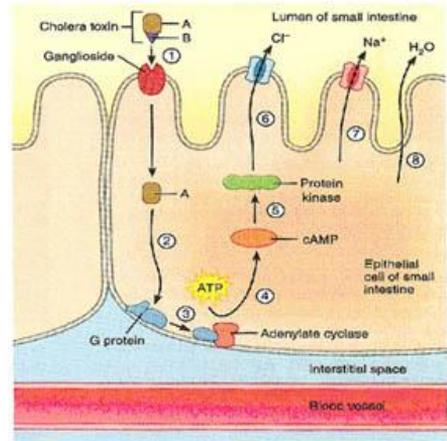
Efek utama dari infeksi *V. cholerae* O1 adalah meningkatnya secara aktif sekresi klorida dan bikarbonat, dan menurunnya absorpsi sodium klorida. Kedua peristiwa ini terjadi melalui pekerjaan toksin kolera, yaitu (i) subunit B, yang mengikat diri pada reseptor di permukaan mukosa epitel intestinal yang mengandung glikolipid GM1 gangliosida, dan (ii) subunit A yang secara enzimatis mengaktifkan adenilat siklase dan meningkatkan konsentrasi intraseluler AMP siklik (cAMP). Selanjutnya cAMP bekerja sebagai pembawa perintah intraseluler kedua (*intracellular second*

messenger) untuk menghambat absorpsi sodium klorida yang terjadi secara aktif, dan sebaliknya meningkatkan sekresi klorida dan bikarbonat. Mekanisme lain selain peningkatan konsentrasi intraseluler dari cAMP yang juga dianggap berperan di dalam sekresi cairan intestinal pada kolera adalah meningkatnya kadar prostaglandin. Prostaglandin meningkatkan sekresi cairan intestinal secara *in vitro*. Akibat meningkatnya prostaglandin dapat dijumpai di dalam tinja penderita kolera. Gambaran klinis kolera yang paling menyolok adalah produksi tinja cair yang jumlahnya besar dan terjadinya dehidrasi sebagai akibat dari kehilangan cairan melalui tinja yang tidak diganti (Lesmana, 2004).

Patogenitas dan manifestasi klinis *Vibrio cholerae* merupakan akibat dari sejumlah faktor virulensi yang di ineksikan oleh bakteri tersebut. Virulensi adalah ukuran patogenitas organisme. Tingkat virulensi berbanding lurus dengan kemampuan organisme menyebabkan penyakit. Tingkat virulensi dipengaruhi oleh jumlah bakteri, jalur masuk ke tubuh inang, mekanisme pertahanan inang, dan faktor virulensi bakteri (Wanenoer, 2010). Faktor virulensi utama dihasilkan oleh *Vibrio cholerae* merupakan enterotoksin ekstraseluler yang kuat yang berperan pada sel usus kecil. Dalam struktur dan fungsinya. Toksin Cholera (CT), atau "cholera toxin", merupakan suatu molekul protein kompleks dengan berat molekul sekitar 84.000 di susun oleh dua subunit utama. CT memiliki subunit toksin A dan B. Subunit A yang melakukan respon untuk aktivitas biologi sedangkan subunit B yang melakukan respon pengikatan seluler toksin. Subunit A terdiri dari dua polipeptida yang diikat bersama oleh suatu ikatan disulfida tunggal. Aktifitas toksin terdapat pada A1, sedangkan A2 tersedia sebagai pengikat subunit B ((Wachsmuth,

Blake, Olsvik, 2005). Subunit B terdiri dari lima peptide yang identik dengan masing-masing berat molekul 11.500 Da. Subunit B berikatan sangat cepat dengan molekul monosialogangliosid GM1 dari sel usus kecil. Subunit A selanjutnya terlepas dari subunit B sehingga menembus membran seluler. Aktivasi A1 terjadi dengan reduksi ikatan disulfida. A1 yang teraktifkan secara enzimatik, dengan mentransfer adenosin difosfat ribosa dari nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) menjadi protein pengikat-GTP (guanosin trifosfat) yang mengatur aktifitas adenilsiklase. Aksi tersebut menghambat mekanisme "turnoff" GTP dari aktivitas adenilsiklase dan meningkatkan aktivitas adenilsiklase. Peningkatan aktivitas adenilsiklase tersebut menyebabkan peningkatan level cAMP intraseluler (*cyclic* AMP) yang menyebabkan meningkatnya sekresi elektrolit ke dalam lumen usus. Hilangnya elektrolit layaknya peningkatan sekresi klorida tergantung-natrium dan mencegah penyerapan Na dan Cl melintasi membran oleh mekanisme kotranspor NaCl. Pembentukan sekresi merupakan suatu cairan isotonis dengan konsentrasi bikarbonat dua kali dari plasma normal dan Kalium 4-8 kali plasma normal. Pengeluaran cairan dapat mencapai 1 liter per jam, dan pengaruhnya dapat dilihat pada pasien penderita. Triptofan pada subunit toksin B memiliki peran vital dalam pengikatan reseptor. Triptofan B distimulasi oleh komponen sistein dan disalurkan menuju membran sel eukariotik oleh pentamer B. Sub unit B mengandung lima polipeptida, dimana masing-masing molekul memiliki aktivitas ADP *ribosyltransferase* dan menyebabkan transfer ADP ribose dari NAD ke sebuah guanosine triphosphate, mengikat protein yang mengatur aktivitas adenilat siklase yang mengakibatkan produksi cAMP yang menghambat absorpsi NaCl dan

merangsang ekskresi klorida, sehingga menyebabkan hilangnya air, NaCl, Kalium dan bikarbonat (Wachsmuth *at al*, 2005). Pada gambar di bawah ini ditampilkan Mekanisme Infeksi *Vibrio cholerae*



KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan pustaka dan pembahasan yang telah dipaparkan di atas, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Cholerae Toxin (CT) dan Toxin Coregulated Pilus (TCP) merupakan toksin utama yang berperan dalam patogenesis penyakit kolera karena toksin tersebut merupakan toksin utama pada bakteri *Vibrio cholerae* yang menyebabkan penyakit kolera. Kedua faktor virulensi tersebut banyak berperan dalam proses invasi bakteri ke dalam sel enterosit.
2. Pili dan *Outer Membrane Protein* (OMP) berperan sebagai protein adhesi yang memiliki fungsi penting dalam virulensi (kemampuan untuk menimbulkan penyakit) dari bakteri gram negatif. Keduanya bekerja

dengan membantu perlekatan bakteri pada reseptor spesifik dari sel inang.

SARAN

Berdasarkan pemaparan mengenai patogenesis penyakit kolera beserta komponen-komponen yang terlibat maka perlu adanya pemahaman lebih lanjut tingkat molekuler mengenai terjadinya kolera sehingga diharapkan pemahaman kolera lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson BN, Ding AM, and Thomas WE, 2007. *Weak Rolling Adhesion Enhances Bacterial Surface Colonization*, Journal of Bacteriology, 189 (5): 1798-1802
- Ashida H, Ogawa M, Kim M, Mimuro H, and Sasakawa C, 2011. *Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier*, Natur Chemical Biology (8)1: 36-45
- Lesmana, M, 2004. *Perkembangan Mutakhir Infeksi Kolera*, Jurnal Kedokteran Trisakti.
- Mrityunjy A, Kaniz F, Fahmida J, Shanzida J SMD, Aftab U. and Rashed N, 2013. *Prevalence of Vibrio cholerae in different food samples in the city of Dhaka*, Bangladesh, 20(2): 1017-1022
- Naka AK, Yamamoto MJ, Albert , Honda T, 1995. *Vibrio cholera 0139 produces a protease which is indistinguishable from the haemagglutinin/protease of Vibrio cholera 01 and non-01*. Immunol. Med. Microbiol. 11:87-90
- Paustin T, 2006. *Microbiologi dan Bakteriologi*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sack, D.A.; Tacket, C.O.; Cohen, M.B.; Sack, R.B.; Losonsky, G.A.; Shimko, J.; Nataro, J.P.; Edelman, R.; Levine, M.M.; Giannella, R.A.; Schiff, G. & Lang, D. ,1998. *Validation of a volunteer model of cholera with frozen bacteria as the challenge*. Infect. Immun. 66(5):1968-1972
- Salyer, AA. & Whitt, DD. 2002. *Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach*, ASM Press Washington DC. 115-127
- Sawasvirojwong S, Srimanote P, Chatsudthipong V, and Muanprasat C, 2013. *An Adult Mouse Model of Vibrio cholerae-induced Diarrhea for Studying Pathogenesis and Potential Therapy of Cholera*, Journal of Neglected Tropical Diseases
- Selvanantham T, Escalante NK, Tleugabulova MC, Fiévé S, Girardin SE, Philpott DJ, Mallevaey T, 2013. *Nod1 and Nod2 Enhance TLR-Mediated Invariant NKT Cell Activation during Bacterial Infection*, The Journal of Immunology
- Suarni E, 2011. *Deteksi Adanya Gen toxR, tdh, trh Vibrio parahaemolyticus pada Sampel Batissa violacea L dan Faunus ater Linn*, Jurnal Syifa Medica (1)2: 68-135
- Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O, 2005. *Vibrio cholera and cholera Molecular to Global Perspectives*,

American Society for Microbiology,
Washington DC.

Wanenoer, 2010. *Patogenity of Bacteria,
The Global Source for Summery &
Reviews.*

Wang J, Rajanna C , Zhang D, Xu Z, Ali
A, Hou Y M & Karaolis, 2009.
*Endotoxin of Vibrio cholerae: Physical
and Chemical Characterization,
Cholera toxins*, p: 33-54.

Wibawan IWT, Lammler C and Pasaribu
FH, 1993. A hemagglutinating
adhesion of group B Stretococci
isolated from cases of bovine
masitits mediated adherence to Hela
cell, *Journal Gen Microbiol* (139):
2173-2180.