



**Studi *In Silico*: Potensi Antiadhesi Senyawa
Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus
sabdariffa*) dalam Berikatan dengan Protein
Adhesin GbpA *Vibrio cholerae***

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**ARIEL BRILLIANT ISLAMI
21601101040**

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**Studi *In Silico*: Potensi Antiadhesi Senyawa
Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus
sabdariffa*) dalam Berikatan dengan Protein
Adhesin GbpA *Vibrio cholerae***

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ARIEL BRILLIANT ISLAMI

21601101040

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**Studi *In Silico*: Potensi Antiadhesi Senyawa
Flavonoid Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus
sabdariffa*) dalam Berikatan dengan Protein
Adhesin GbpA *Vibrio cholerae***

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ARIEL BRILLIANT ISLAMI

21601101040

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021

RINGKASAN

Islami, Ariel Brilliant. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Januari 2021. Studi *In Silico*: Potensi Antiadhesi Senyawa *Flavonoid* Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dalam Berikatan dengan Protein Adhesin GbpA *Vibrio cholerae*. Pembimbing 1: Arif Yahya. Pembimbing 2: Reza Hakim. Pemilik pohon penelitian : Rio Risandiansyah

Pendahuluan: Kelopak bunga Rosella memiliki berbagai senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri. Pada penelitian terbaru ditemukan bahwa kelopak bunga Rosella memiliki potensi antiadhesi sebagai terapi suportif antibakteri. Namun secara spesifik belum diketahui senyawa aktif mana yang dapat digunakan sebagai agen antiadhesi. Oleh sebab itu, perlu penelitian *in silico* mengenai senyawa aktif kelopak bunga Rosella sebagai agen antiadhesi.

Metode: Penambatan senyawa aktif *flavonoid* kelopak bunga Rosella terhadap protein target GbpA *Vibrio cholerae* dievaluasi dari nilai energi ikatan bebas, konstanta inhibisi, interkasi permukaan, dan residu asam amino secara *in silico* menggunakan docking server dengan *ciprofloxacin* sebagai kontrol.

Hasil: Senyawa aktif *Quercetin-3-rutinoside* memiliki nilai afinitas yang terbaik dibanding senyawa lainnya dalam berikatan dengan protein target GbpA. *Quercetin-3-rutinoside* memiliki nilai energi ikatan bebas dan konstanta inhibisi yang terkecil melebihi kontrol dan senyawa lain. Nilai interaksi permukaan terbesar juga dimiliki oleh senyawa aktif *Quercetin-3-rutinoside*. Jumlah residu asam amino terbanyak diketahui milik senyawa *5-Caffeoylquinic acid* dengan jumlah 10 residu asam amino dan 6 diantaranya merupakan residu yang sama dengan kontrol.

Kesimpulan: Senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) diprediksi memiliki potensi antiadhesi lebih baik dari kontrol dengan cara berikatan pada protein target GbpA *Vibrio cholerae*

Kata Kunci: *Antiadhesi, Hibiscus sabdariffa, In silico*

SUMMARY

Islami, Ariel Brilliant. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, January 2021. In Silico Study: Antiadhesion Potential of *Flavonoid* Active Compound Rosella Calyx (*Hibiscus sabdariffa*) by Bonded with Adhesion Protein GbpA *Vibrio cholerae*. Supervisor 1: Arif Yahya. Supervisor 2: Reza Hakim. Owner of Research Tree : Rio Risandiansyah.

Introduction: Rosella calyx have various active compounds that act as antibacterials. In a recent study it was found that Rosella calyx have antiadhesion potential as antibacterial supportive therapy. However, it is not specifically known which active compounds can be used as antiadhesion agents. Therefore, it is necessary to research in silico regarding the active compound of Rosella calyx as an antiadhesion agent.

Method: The docking of the active compound *flavonoids* Rosella flower to the target protein GbpA *Vibrio cholerae* was evaluated from the value of free bond energy, inhibition constants, surface interactions, and amino acid residues by in silico studies using docking servers with *ciprofloxacin* as a control.

Result: The active compound *Quercetin-3-Routoside* has the best affinity value compared to other compounds in binding to the GbpA target protein. *Quercetin-3-Routoside* has the smallest value of free bond energy and inhibition constant than control and other compounds. The highest surface interaction value is also owned by the active compound *Quercetin-3-Routoside*. The highest number of amino acid residues is owned by the *5-Caffeoylquinic acid* compound with 10 amino acid residues and 6 of them are the same residues as the control.

Conclusion: The active compound of Rosella flower (*Hibiscus sabdariffa*) is predicted to have better antiadhesion potential than control in binding to the target protein GbpA *Vibrio cholerae*.

Keyword: *Antiadhesion, Hibiscus sabdariffa, in silico*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Kolera disebabkan oleh bakteri Gram negatif yang motil bernama *Vibrio cholerae*. *Vibrio cholerae* termasuk anggota family *Vibrionaceae* seperti *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio tubiashi*, dan *Vibrio fluvial* yang umumnya terdapat pada ekosistem perairan dan dapat ditransmisi melalui makanan *seafood* dan air minum (Osunla and Okoh, 2017). Di daerah endemik kolera, kejadian penyakit mengikuti pola musiman yang berhubungan dengan perubahan iklim. Penyebaran *Vibrio cholerae* ke daerah nonendemik dengan sanitasi yang buruk dapat mengakibatkan penyebaran penyakit yang cepat melalui jalur *fecal-oral* (Silva *et al*, 2016).

Endemik kolera terjadi di lebih dari 50 negara dan dapat menyebabkan epidemi skala besar. Sejak 1817, tujuh pandemi kolera telah menyebar dari Asia ke sebagian besar dunia. Pandemi ketujuh dimulai di Indonesia pada tahun 1961 dan menyebar melalui Asia hingga Amerika Latin yang mempengaruhi 3–5 juta orang setiap tahun, menewaskan 120.000 orang. WHO memperkirakan bahwa 3–5 juta kasus terjadi per tahun, terutama di Asia dan Afrika, dengan epidemi besar berkala termasuk di Haiti pada tahun 2010. Penyakit diare termasuk kolera adalah penyebab utama kedua kematian di seluruh dunia pada anak-anak di bawah 5 tahun, dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas (Harris *et al*, 2012).

Patogenesis penyakit diare akibat infeksi bakteri, secara umum berawal dari fase adhesi yang dilanjutkan dengan fase invasi, kolonisasi, pembentukan biofilm, dan peyebaran toksin. Fase terpenting dalam mekanisme infeksi bakteri ialah fase

adhesi pada permukaan kulit atau mukosa yang merupakan langkah awal dalam patogenesis banyak penyakit menular (Szymanski *et al*, 2017). Telah terbukti bahwa kelangsungan hidup *Vibrio cholerae* di usus bergantung pada kemampuannya untuk melekat dan berkoloni pada permukaan sel. Studi terbaru menunjukkan bahwa *Vibrio cholerae* mengeluarkan protein yang memediasi adhesi di lingkungan akuatik, seperti plankton, serta adhesi pada sel usus manusia. Protein ini ialah GlcNAc binding protein A (GbpA) yang dapat berikatan dengan N-acetylglucosamine (GlcNAc) yang mengandung karbohidrat, seperti kitin, dan disekresikan oleh sistem sekresi tipe 2. Selain kitin, GbpA telah terbukti berikatan dengan musin yang juga mengandung GlcNAc sebagai bagian dari jaringan padat glikans terkait-O. GbpA, protein yang disekresikan oleh *Vibrio cholerae* dan tampaknya memfasilitasi pertumbuhan bakteri baik di usus manusia maupun di *exoskeletons* organisme laut (Wong *et al*, 2012).

Agen anti-adhesi merupakan strategi yang signifikan untuk memblokir atau mengobati infeksi bakteri serta mencegah infeksi, mengurangi virulensi, dan pembentukan biofilm. Agen ini menghambat perlekatan sel inang bakteri melalui interferensi dengan perakitan reseptor, rakitan adhesi reseptor, atau biosintesis adhesi reseptor inang. Antibodi adhesi bakteri dapat mencegah epitop permukaan untuk berikatan dan menghambat patogenesis serta mengurangi kerusakan (Madle *et al*, 2018). Terapi Ini memiliki keunggulan dibandingkan antibiotik klasik melalui pemblokiran patogenisitas tanpa menghancurkan bakteri dan juga memiliki efek sinergis bila diaplikasikan dengan antibiotik.

Berdasarkan penelitian nusrasi *et al* (2018) diperoleh data kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) memiliki banyak senyawa aktif, dan masih belum

banyak ditemukan penelitian lain tentang senyawa aktif yang spesifik dapat digunakan sebagai agen antiadhesi (Nurnasari *et al*, 2018). Mohamed-Salem *et al* (2019) melaporkan bahwa Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) diketahui mengandung *Flavonoid* yang berpotensi sebagai anti-adhesi. *Flavonoid* diduga dapat berikatan dengan protein adhesi bakteri, sehingga bakteri tidak dapat menempel pada mukosa atau epitel sel host (Mohamed-Salem *et al.*, 2019). *Flavonoid* diketahui memiliki toksisitas sistemik yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa aktif antibakteri lainnya, senyawa ini juga banyak terlibat dalam mekanisme antibakteri seperti inhibisi *nucleic acid*, inhibisi fungsi membran sitoplasma serta memiliki efikasi *liposomal apigenin* yang baik terhadap bakteri gram positif dan negatif (Adamczak *et al*, 2019). Untuk mengetahui potensi antiadhesi senyawa tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, menggunakan pendekatan *in silico* metode *molecular docking* dengan menambatkan senyawa aktif dan protein adhesi bakteri.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dapat berikatan dengan protein adhesi *GbpA* pada *Vibrio cholerae* dengan metode *Molecular Docking*?

1.2.2 Apakah ikatan senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan protein adhesi *GbpA* pada *Vibrio cholerae* memiliki nilai afinitas yang lebih baik daripada *Floroquinolone ciprofloxacin* dengan metode *Molecular Docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Membuktikan potensi antidiadhesi senyawa aktif *Flavonoid* kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap protein adhesi *GbpA* pada *Vibrio cholerae* dengan metode *Molecular Docking*.

1.3.2 Membutikan ikatan senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan protein adhesi *GbpA* pada *Vibrio cholerae* memiliki nilai afinitas yang lebih baik daripada *Floroquinolone ciprofloxacin* dengan metode *Molecular Docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah mengenai mekanisme antiadhesi dari penggunaan kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).
2. Menginformasikan bahwa zat aktif *Flavonoid* dari kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dapat berikatan dengan protein target bakteri enterik *GbpA* pada bakteri *Vibrio cholerae*, dan memiliki nilai afinitas yang lebih baik daripada *Floroquinolone ciprofloxacin* melalui studi *In Silico* metode *Molecular Docking*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi landasan ilmiah digunakannya kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) sebagai obat antiadhesi.



2. Menjadi landasan teori untuk modifikasi ligan yang dapat mengikat protein adhesin GbpA yang terdapat pada *Vibrio cholerae* serta memiliki nilai afinitas yang dapat dibandingkan dengan *Floroquinolone ciprofloxacin*.



BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) mampu berpotensi sebagai antiadhesi melalui pengikatan dengan protein adhesin GbpA *Vibrio cholerae*.

Berdasarkan penilaian nilai energi ikat bebas, dan interkasi permukaan dari senyawa aktif kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) yang diidentifikasi menunjukkan senyawa *Quercetin-3-rutinoside* memiliki nilai afinitas terbaik dibanding kontrol dan senyawa lainnya. *Quercetin-3-rutinoside* diketahui memiliki nilai energi ikatan bebas terkecil dan interaksi permukaan terbesar dibanding senyawa lain serta memiliki 5 kesamaan *active site* dengan kontrol.

7.2 Saran

Peneliti menyarankan hal – hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

1. Diperlukan penelitian GCMS dan LCMS untuk memastikan secara pasti jumlah kadar yang terkandung dalam kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*).
2. Disarankan melakukan studi in vitro mengenai potensi anti adhesi kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap kolonisasi bakteri *Vibrio cholerae*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, E.M, 2016. Antibacterial activity of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces against hospital isolates of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Acute Disease*. 5.
- Ali M., Nelson A.R., Lopez A.L, and Sack D.A, 2015. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 9(6).
- Asadi, A., Razavi, S., Talebi, M. *et al*, 2019. A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases. *Infection*. 47 : 13–23.
- Bhowmick R., Ghosal A., Das B., Koley H., Saha D R., Ganguly S., Nandy R K, and Bhadra R K, 2008. Intestinal Adherence of *Vibrio cholerae* Involves a Coordinated Interaction between Colonization Factor GbpA and Mucin \square \dagger , *Infection and Immunity*. 76(11) : 4968 LP - 4977.
- Bikadi, Z and Hazai, E, 2009. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *Journal of cheminformatics*. 1(15).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. Cholera – *Vibrio cholerae* Infection : center for disease control and prevention. Diunduh dari : <https://www.cdc.gov/cholera/illness.html> diakses 7 Oktober 2020
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. Cholera – Recommendations for the Use of Antibiotics for the Treatment of Cholera. Diunduh dari : <https://www.cdc.gov/cholera/treatment/antibiotic-treatment.html> diakses 15 Januari 2021
- Clemens J.D., Nair G.B., Ahmed T., Qadri F, and Holmgren J, 2017. Cholera. *The Lancet*, 390(10101) : 1539–1549.

- Da-Costa-Rocha I., Bonnlaender B., Sievers H., Pischel I, and Heinrich M, 2014. Hibiscus sabdariffa L. – A phytochemical and pharmacological review, *Food Chemistry*, Vol 165 : 424-443. ISSN 0308-8146.
- Damayanti D.S., Utomo D.H., and Kusuma C, 2017. Revealing the potency of Annona muricata leaves extractas FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment throughcomputational study. In *Silico Pharmacol.* 5(3):1-7
- Doron S., and Gorbach, S.L., 2008. Bacterial Infections: Overview, *International Encyclopedia of Public Health*, 273–282.
- Dwivedi, M., Muralidhar, S, and Saluja, D. 2020. Hibiscus sabdariffa Extract Inhibits Adhesion, Biofilm Initiation and Formation in Candida albicans. *Indian J Microbiol*, 60: 96–106.
- Ferreira, L.G., Dos-Santos, R.N., Oliva, G, and Andricopulo, A.D, 2015. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, (20): 13384-13421.
- Firmasyah, R.R., 2015. Efek Antihipertensi Dekokta Daun Sambung Nyawa (Gynura procumbens) Melalui Penghambatan tACE (Studi In Silico). Malang : Fakultas Kedokteran UNISMA
- Harris, J.B., LaRocque, R.C., Qadri, F., Ryan, E.T, and Calderwood, S.B, 2012. Cholera. *The Lancet*, 379: 2466–2476.
- Krachler, A. M., and Orth, K, 2013. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence*. 4(4) : 284–294.
- Latour R.A, 2014. Perspectives on the simulation of protein–surface interactions using empirical force field methods. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1(0) : 25–37

Laurence J.D., 2020. Interagency Taxonomic Information System. *Hibiscus subdariffa*.

https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=503001#null diakses pada 10 Oktober 2020

Lesmana, M., 2004. Perkembangan mutakhir infeksi kolera, *Jurnal Kedokteran Trisakti*, 23(3), pp. 101–109.

Lestari, P., Kusrini, D., and Anam, K., 2014. Anthocyanin Identification of Methanol-HCl Extract Active Fraction in Rosella (*Hibiscus Sabdariffa. L*) and Its Potential as Xanthine Oxidase Inhibitor. *JURNAL SAINS DAN MATEMATIKA*, 22(3):. 72-78.

Lippi, D., Gotuzzo, E., and Caini, S, 2016. Cholera. *Microbiology spectrum*, 4(4).

Madle W.K., Ajeel M.A., Alkataan M.A., Ajeel A.A., and Abd-alwahab W.I.A., 2018. Anti-adhesion therapy, a promising alternative in the infections treatment. *Iraqi Journal of Pharmacy*. 15(1): 46-60.

Mardianingrum R., Herlina T., and Supratman U, 2015. ISOLASI DAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA 6,7-DIHIDRO-17-HIDROKSIERISOTRIN DARI DAUN DADAP BELENDUNG (*Erythrina poeppigiana*) TERHADAP AKTIVITAS SITOTOKSIK ANTIKANKER PAYUDARA MCF-7. *Chimica et Natura Acta*. 3(3) : 90-93

McConkey, B., Sobolev, V., and Edelman, M, 2002. The performance of current methods in ligand–protein docking. *Current Science*, 83(7), 845-856.

Mohamed-Salem, R., Rodríguez, F.C., Nieto-Pelegrín E., Conde-Valentín B., Rumbero A, and Martinez-Quiles N, 2019. Aqueous extract of *Hibiscus*

sabdariffa inhibits pedestal induction by enteropathogenic *E. coli* and promotes bacterial filamentation in vitro. *PLOS ONE*, 14(3): e0213580.

Morris J.G.J., 2011. Cholera--modern pandemic disease of ancient lineage. *Emerging infectious diseases*, 17(11): 2099–2104.

Mubarika, S.A.Z., Dewi, A.R., and Damayanti D.Sri, 2019. In Silico Study: Anthelmintic Potential of Garlic's Active Compound (*Allium sativum* L.) by inhibiting Acetylcholinesterase, Beta tubulin and activate Voltage dependent L type Calcium Channel. Faculty of Medicine University of Islam Malang. 83-93

Mwaba, J., Ferreras, E., Chizema-Kawesa, E., Mwimbe, D., Tafirenyika, F., Rauzier, J., Blake, A., Rakesh, A., Poncin, M., Stoitsova, S., Kwenda, G., Azman, A. S., Chewe, O., Serafini, M., Lukwesa-Musyani, C., Cohuet, S., Quilici, M. L., Luquero, F. J., and Page, A. L., 2018. Evaluation of the SD bioline cholera rapid diagnostic test during the 2016 cholera outbreak in Lusaka, Zambia. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 23(8), 834–840.

Nurnasari, Elda and Khuluq, A., 2018. Potensi Diversifikasi Rosela Herbal (*Hibiscus sabdariffa* L.) untuk Pangan dan Kesehatan. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri*. (9): 82.

Osunla, C. A, and Okoh, A. I, 2017. *Vibrio* Pathogens: A Public Health Concern in Rural Water Resources in Sub-Saharan Africa. *International journal of environmental research and public health*, 14(10): 1188.

Purnomo R.Y., Hakim R., and D.S, Damayanti, 2019. Antimalarial Potential of Azadiractin, Gedunin, and Nimbolideto Bind PfATP6and Inhibit Lactate

Dehydrogenase : In Silico Study. Faculty of Medicine University of Islam Malang. 199-204

Purnomo, Y., Soeatmadji D.W., Sumitro S.B., and Widodo M.A, 2015. “Anti Diabetic Potential of Urena lobala leaf Throught Inhibition of DPP-IV Activity”. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5(8): 645–649.

Rarey, M., Kramer, B., and Lengauer, T. (1999). Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms. *Bioinformatics* (Oxford, England), 15(3): 243–250.

Silva A.J, and Benitez J.A, 2016. *Vibrio cholerae* Biofilms and Cholera Pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(2): e0004330.

Sugiarto, B et al. 2007. *Kimia Dasar 1*. Surabaya : UNESA University Press.

Szalewicz, K, 2003. Hydrogen Bond. *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 505–538.

Szymanski C.M., Schnaar R.L., Aebi M. 2017. *Bacterial and Viral Infections*. 3rd edition. *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. Chapter 42.

Universal Biological Indexer and Organizer (uBio). *Vibrio cholerae*. <http://www.ubio.org/browser/details.php?namebankID=2559884> diakses pada 15 Januari 2021

Viceconti, M., Henney, A, and Morley-Fletcher, E. 2016. In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*. 3(2): 37-46.



- Weil, A.A., Becker, R.L., and Harris, B, 2019. *Vibrio cholerae* at the Intersection of Immunity and the microbiome. *American Society for Microbiology*. 4 (6) e00597-19.
- Wong E., Vaaje-Kolstad G., Ghosh A., Hurtado-Guerrero R., Konarev PV, Ibrahim A.F.M., Svergun D.I., Eijsink V.G.H., Chatterjee N.S, and van Aalten D.M.F, 2012. The *Vibrio cholerae* Colonization Factor GbpA Possesses a Modular Structure that Governs Binding to Different Host Surfaces. *PLOS Pathogens*. 8(1): e1002373.
- World Health Organization (WHO). 2016. Third Meeting of the Global Task Force on Cholera Control. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251464> diakses pada 2 Oktober 2020
- World Health Organization (WHO). 2019. Cholera. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera> diakses pada 2 Oktober 2020.
- Yamamoto, T. and Yokota, T, 1988. Electron Microscopic Study of *Vibrio cholerae* 01 Adherence. *American Society for Microbiology*. 56(10): 2753–2759.
- Zhu, S., Kojima, S., and Homma, M, 2013. Structure, gene regulation and environmental response of flagella in *Vibrio*. *Frontiers in microbiology*, 4: 410.