

# DETEKSI FENOTIP ISOLAT *Pseudomonas aeruginosa* PENGHASIL METALLO BETA-LAKTAMASE (MBL) RESISTEN KARBAPENEM PADA PASIEN INFEKSI DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Lukman Hardia<sup>1</sup>, M. Natsir Djide<sup>2</sup>, Mansyur Arief<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Pendidikan Muhammadiyah Sorong

<sup>2</sup> Departemen Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>3</sup> Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

## Kata Kunci :

Antibiotik, Karbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*, MBL, CDT

## ABSTRAK

Resistensi antibiotik pada beberapa tahun terakhir menjadi ancaman yang muncul dan menyebabkan kekhawatiran bagi dunia kesehatan karena semakin meningkatnya bakteri yang resisten terhadap hampir semua golongan antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian resistensi *Pseudomonas aeruginosa* terhadap antibiotik golongan karbapenem dan prevalensi fenotip isolat *P. aeruginosa* yang memproduksi Metallo Beta-Laktamase (MBL) pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Penelitian dilaksanakan di laboratorium patologi klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Mei-Juli 2019. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan teknik pengambilan sampel secara consecutive sampling. Bakteri *P. aeruginosa* diisolasi dari 50 pasien. Pengujian dilakukan meliputi uji sensitivitas antibiotik dengan menggunakan vitek 2 compact dan uji fenotip deteksi MBL dengan menggunakan metode Combined Disk test (CDT). Hasil penelitian bakteri *P. aeruginosa* yang menginfeksi pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar telah mengalami resistensi terhadap antibiotika golongan karbapenem, sebesar 26% (13/50) dan 46,15% (6/13) isolat *P. aeruginosa* yang resistensi terhadap antibiotika golongan karbapenem positif menghasilkan MBL.

## PENDAHULUAN

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri Gram negatif yang seringkali menjadi sumber infeksi serius pada pasien rawat inap terutama dengan gangguan pertahanan kekebalan tubuh, seperti pasien luka bakar, pasien kanker dan fibrosis kistik. Infeksi bakteri *P. aeruginosa* juga menimbulkan manifestasi klinis mencakup kasus bakteremia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi luka pasca operasi dan infeksi lainnya. Disamping itu penularan infeksi melalui kontak dari satu pasien ke pasien lain kerap terjadi di lingkungan rumah sakit (1).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah yang sangat serius dalam dunia kesehatan. Penggunaan antibiotik secara irrasional merupakan salah satu penyebab suatu antibiotik kehilangan kemampuannya dalam melawan bakteri *P. aeruginosa*, akibatnya infeksi yang disebabkan bakteri ini sulit untuk diatasi dan dapat mengancam jiwa, khususnya jika disebabkan oleh strain yang multiresisten (2,3).

Meningkatnya prevalensi infeksi *P. aeruginosa* Multidrug-Resistant (MDR), termasuk resisten terhadap beta-laktam spektrum luas, aminoglikosida dan fluorokuinolon, semakin menyulitkan pemilihan terapi antibiotik yang tepat. Saat ini karbapenem menjadi antibiotik pilihan untuk infeksi *P. aeruginosa*. Namun, resistensi karbapenem juga semakin meningkat sehingga hal ini akan menjadi masalah kesehatan masyarakat (4). Salah satu mekanisme resistensi bakteri gram negatif adalah dengan memproduksi Metallo Beta-Laktamase (MBL) (5).

Resistensi ini disebabkan oleh akuisisi plasmid yang mengandung gen yang mengkode enzim MBL, terutama diproduksi oleh *P. aeruginosa*, serta enzim tersebut bisa menghambat semua antibiotik kelas beta-laktam kecuali monobactam. Selain itu, MBL tidak rentan terhadap terapi inhibitor beta-laktamase, tetapi enzim jenis ini dapat dihambat oleh pengobatan dengan ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) (6,7).

Metallo Beta-Laktamase (MBL) adalah kelompok enzim beta-laktamase yang membutuhkan ion seng untuk mengkatalisis hidrolisis beta-laktam dan tidak memiliki urutan atau homologi struktural ke serin beta-laktamase. Mereka memperlihatkan profil substrat spektrum luas mengkatalisis hidrolisis berbagai antibiotik beta-laktam termasuk penisilin, sefalosporin, karbapenem, cephameycins, dan bahkan beberapa inhibitor berbasis mekanisme kelas A beta-laktamase (8). Enzim MBL dapat dibagi dalam tiga subclass: subclass B1, B2, dan B3 berdasarkan urutan asam amino, profil substrat, dan kebutuhan ion logam. Subkelas B1 adalah yang terbesar dan mengandung beberapa beta-laktamase yang dipelajari dengan baik: BCII dari *Bacillus cereus*, CcrA dari *Bacteroides fragilis*, IMP-1, SPM-1 dari *P. aeruginosa*, dan BlaB dari *Cryseobacterium meningosepticum*. Enzim ini efisien mengkatalisis hidrolisis berbagai substrat seperti penisilin, sefalosporin, dan karbapenem. BCII mengkatalisis hidrolisis penisilin pada tingkat yang jauh lebih tinggi daripada sefalosporin dan karbapenem (9).

Masuk 31-08-2021

Revisi 19-01-2022

Diterima 30-05-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i2.17871

## Korespondensi

Lukman Hardia

lukman.jarot19@gmail.com

## Copyright

© 2022 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Agustus 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



Penelitian terhadap bakteri *P. aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem di Indonesia pernah dilakukan di ICU RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2011 oleh Rini Latifah, dari total 77 isolat *P. aeruginosa*, 20 isolat (25,97%) diantaranya positif resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem dan dari 20 isolat tersebut, 4 isolat (20%) terbukti positif memproduksi karbapenemase. Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Roslaili Rasyid pada tahun 2012 di RS M. Djamil Padang, dari total 89 isolat *P. aeruginosa* 23 isolat (25,84) yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem dan dari 23 isolat tersebut, 8 isolat (34,78%) terbukti positif memproduksi MBL (10,11).

Metode yang direkomendasikan oleh European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing (EUCAST) dan Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) untuk mendeteksi MBL adalah menggunakan EDTA atau dipicolinic acid sebagai inhibitor, begitupun dengan hasil penelitian Yong, D. et al., menyarankan metode Disk Imipenem-EDTA yang biasa dikenal dengan nama Combined Disk Test (CDT) sebagai suatu metode yang sangat sensitif dalam menentukan isolat penghasil enzim MBL (12,13,14).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian resistensi *P. aeruginosa* terhadap antibiotik golongan karbapenem dan prevalensi fenotip isolat *P. aeruginosa* yang memproduksi MBL pada pasien infeksi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini Autoklaf, bunsen, BSC Tipell, cawan petri, erlenmeyer, Gel DOC, Handscoon, hot plate, inkubator, jarum ose, kamera digital, Laminar air flow, Lemari pendingin, mikropipet (1000 µl, 100 µl, 20 µl, 10 µl), mikrotube, mikrosentrifuge, oven, pH meter, pipet serologi, sentrifuge, mesin shaker, tabung endorf, tabung uji, termometer, timbangan analitik, tips (1000 µl, 100 µl, 20 µl, 10 µl), vortex, waterbath, VITEK 2 Compact ®, Vorteks dan benda gelas lainnya.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini Agarose, buffer TEA, Etidium bromide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, loading dye, MacConkey agar, Mueller Hinton agar, suspensi standar McFarland, natrium EDTA, Sodium Chloride (NaCl) 0,9%, dan paper disk antibiotik (Imipenem 10 µg).

### Prosedur Kerja

#### Identifikasi Bakteri

Uji identifikasi bakteri dari spesimen urin, sputum, pus, darah dan jaringan dilakukan dengan menggunakan instrumen VITEK 2 Compact, koloni yang tumbuh pada medium disuspensikan dengan larutan NaCl 0,9% yang dibandingkan dengan 0,5 McFarland lalu diinjeksikan sebanyak 145 µl kedalam VITEK 2 Compact untuk diidentifikasi sensitifitas bakteri terhadap antibiotik golongan karbapenem (Imipenem, Meropenem dan Doripenem) dengan menggunakan kartu GN.

#### Phenotypic Confirmatory Test dengan menggunakan Vitek 2 Compact

Phenotypic Confirmatory Test pada uji bakteri yang menghasilkan MBL menggunakan kartu AST pada mesin VITEK 2 Compact. Tabung suspensi bakteri dan kartu VITEK 2 AST dimasukkan ke rak khusus (cassette). Rak yang berisi suspensi bakteri dan kartu dimasukkan ke vacuum chamber station, suspensi bakteri dipindahkan ke sumuran oleh alat.

Tabung transfer dipotong secara otomatis. Kartu dipindahkan ke ruang incubator setelah 15 menit, setelah

diinkubasi akan dianalisis secara otomatis oleh system kartu GN pada alat VITEK 2 Compact.

#### Phenotypic Confirmatory Test dengan menggunakan metode Combined Disc Test (CDT)

Uji konfirmasi (Phenotypic Confirmatory Test) dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan medium Muller-Hinton Agar yang telah ditanami bakteri uji *P. aeruginosa*. Larutan EDTA konsentrasi 0,5 M dibuat dengan melarutkan 46,53 g disodium EDTA · 2H<sub>2</sub>O dalam 250 mL air suling dan menyesuaikan dengan pH 8,0 dengan menggunakan NaOH. Campuran itu disterilkan dengan cara autoklaf. Dua cakram Imipenem 10 µg ditempatkan pada agar Mueller Hinton dengan jarak 15 mm dari tengah lempengan agar dan 10 µL larutan EDTA 0,5 M ditambahkan ke salah satunya. Zona penghambat cakram Imipenem dan Imipenem-EDTA dibandingkan setelah 16 sampai 18 jam inkubasi pada 35°C. Hasil positif dari uji tersebut didefinisikan, apabila terjadi peningkatan diameter zona hambat ≥ 7 mm dibandingkan dengan cakram tanpa EDTA (12,14).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini telah dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tepatnya di ruang laboratorium patologi klinik Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pengambilan data penelitian dan pengujian laboratorium dilakukan pada pasien dengan diagnosa penyakit infeksi yang dirawat selama periode Maret – Juni 2019. Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium berupa nilai white blood cell (WBC), nilai neutrophil, nilai limfosit, monosit, Laju endap darah (LED), procalcitonin (PCT) yang diatas nilai normal, hasil pemeriksaan bakteri penyebab infeksi dari isolat yang menunjukkan *P. aeruginosa* satu-satunya bakteri penyebab infeksi lainnya serta hasil uji resistensi antibiotik golongan karbapenem. sebagai Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 50 isolat pasien yang terinfeksi bakteri *P. aeruginosa*.

Berdasarkan karakteristik pasien, jenis penyakit (Tabel 1.) yang terdiagnosa dari pasien yang juga sebagai sumber isolat bakteri *P. aeruginosa* terbesar adalah infeksi luka operasi sebanyak 19 pasien dengan persentase 38% dan infeksi saluran napas sebanyak 19 pasien dengan presentase 38%. Hasil penelitian di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang angka kejadian infeksi luka operasi sebesar 56,67% dari 30 pasien (15). *P. aeruginosa* merupakan patogen utama infeksi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap dimana sekitar 24,44% merupakan penyebab utama infeksi luka bakar dan 12,21%. Menurut Sulviana & Ashima S., *P. aeruginosa* merupakan patogen utama infeksi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap dimana sekitar 24,44% merupakan penyebab utama infeksi luka bakar, 12,21% merupakan penyebab infeksi saluran pernapasan (16,17). Menurut temuan WHO, infeksi luka operasi merupakan jenis infeksi nosokomial kedua terbanyak setelah infeksi saluran kemih dengan angka kejadian infeksi luka operasi di dunia berkisar antara 5% sampai 34% (18).

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien berdasarkan diagnosis penyakit yang terdiagnosa dari pasien yang juga sebagai sumber isolat bakteri *P. aeruginosa*

Jenis Penyakit	Jumlah	Persentase %
Infeksi saluran napas	19	38
Infeksi luka operasi	19	38
Tuberkulosis	5	10
Meningitis	4	8
Infeksi saluran kemih	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Jenis antibiotika yang diberikan kepada pasien yang terinfeksi bakteri *P. aeruginosa* di RSUP Wahidin

Sudirohusodo Makassar terdiri golongan sefalosporin, penicillin, karbapenem, aminoglikosida, antituberkulosis, flourokuinolon, makrolida dan antibiotika golongan lain.

Identifikasi bakteri *P. aeruginosa* dengan vitek 2 compact (Tabel 2.) menunjukkan bahwa sampel isolat terbanyak berasal dari sputum sebesar 24 isolat dengan persentase 48%, pus sebesar 16 isolat (32%), darah sebanyak 3 isolat (6%), urin sebanyak 3 isolat (6%), jaringan sebanyak 3 isolat (6%) dan feses sebanyak 1 isolat dengan persentase (2%). Sedangkan hasil tingkat kekeruhan berada pada kisaran 93% - 99% dengan probabilitas very good. Probabilitas vitek 2 compact untuk range 96% -99% dinyatakan sebagai excellent, 93% - 95% dinyatakan very good. 89%- 92% dinyatakan good, 85%- 88% dinyatakan acceptable dan keberadaannya dua sampai tiga taxa yang memiliki pola sama dinyatakan sebagai low discrimination (19).

**Tabel 2.** Hasil identifikasi bakteri *P. aeruginosa* dengan menggunakan Instrumen Vitek 2 Compact® menunjukkan bahwa sampel isolat terbanyak berasal dari sputum sebesar 24 isolat dengan persentase 48%, pus sebesar 16 isolat (32%), darah sebanyak 3 isolat (6%), urin sebanyak 3 isolat (6%), jaringan sebanyak 3 isolat (6%) dan feses sebanyak 1 isolat dengan persentase (2%).

Sampel	Jumlah	Persentase %
Sputum	24	48
Pus	16	32
Darah	3	6
Urine	3	6
Jaringan	3	6
Feses	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri *P. aeruginosa* dengan menggunakan antibiotik golongan karbapenem (Imipenem, Meropenem dan Doripenem) (Tabel 3.), dimana 13 isolat (26%) telah resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem. Pada penelitian ini, Imipenem, Meropenem dan Doripenem mengalami resistensi yang cukup tinggi. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian di tahun 2014 yang dilakukan oleh Rini Latifah di RSUPN Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa 25,97% (20 isolat) dari total 77 isolat *P. aeruginosa* telah resisten terhadap antibiotik karbapenem seperti Imipenem, Meropenem, Ertapenem dan Doripenem (10), begitupun dengan hasil penelitian pada tahun 2012 yang dilakukan di RS M. Djamil Padang dengan hasil yang menunjukkan bahwa dari total 89 isolat *P. aeruginosa* 23,58% (23 isolat) dinyatakan telah resisten terhadap antibiotik karbapenem (11). Temuan WHO dan Kemenkes RI 40-62% penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada pasien yang tidak memerlukan antibiotik serta temuan 30% - 80% penggunaan antibiotik di rumah sakit tidak didasari oleh indikasi terjadi infeksi pada pasien. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan tidak tepat inilah yang menimbulkan antibiotik menjadi kurang efektif serta meningkatkan resiko resistensi bakteri terhadap antibiotik (18,20).

**Tabel 3.** Hasil Uji sensitivitas Phenotypic Confirmatory Test menggunakan VITEK 2 Compact® antibiotik terhadap bakteri *P. aeruginosa* dengan menggunakan antibiotik golongan karbapenem (Imipenem, Meropenem dan Doripenem)

Antibiotik	Resistensi	Presentase %	Intermediate	Persentase %	Sensitivitas	Persenta %
Imipenem	13	26	0	0	37	74
Meropenem	13	26	0	0	37	74
doripenem	13	26	0	0	37	74

Pada uji konfirmasi fenotip MBL menggunakan metode CDT dengan disk Imipenem (10 µg), Imipenem + EDTA (10 µg /10 µl) (Tabel 4.), diperoleh hasil sebanyak 6 isolat (46,15%) positif penghasil MBL sedangkan 53,85% (7 isolat) lainnya negatif memproduksi MBL. Penelitian Roslaili Rasyid & Netty Suharti di RS M. Djamil Padang dari total 89 isolat *P. aeruginosa* 23 isolat (25,84) yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem dan dari 23 isolat tersebut, 8 isolat (34,78%) terbukti positif memproduksi MBL (11).

**Tabel 4.** Hasil Phenotypic Confirmatory Test deteksi MBL menggunakan metode CDT dengan disk Imipenem (10 µg), Imipenem + EDTA (10 µg /10 µl) (Tabel 4.), diperoleh hasil sebanyak 6 isolat (46,15%) positif penghasil MBL sedangkan 53,85% (7 isolat) lainnya negatif memproduksi MBL.

Isolat <i>P. aeruginosa</i>	MBL Positif	Persentase %	MBL Negatif	Persentase %
13	6	46,15	7	53,85

Hasil uji fenotip yang positif pada beberapa isolat dalam penelitian ini membuktikan bahwa Karbapenemase kelas B khususnya MBL sudah dapat ditemukan di Indonesia sesuai dengan data penyebarannya yang mencapai seluruh dunia (21,22). Metallo Beta-Laktamase (MBL) yang diproduksi *P. aeruginosa* pada beberapa tahun terakhir menjadi ancaman yang muncul dan menjadi penyebab kekhawatiran yang dihadapi oleh para klinisi karena MBL bisa menghambat semua antibiotik kelas beta-laktam kecuali monobaktam dan khusus untuk karbapenemase yang konstan dan efisien aktivitas. Ini adalah karakteristik yang paling mengkhawatirkan karena karbapenem yang stabil terhadap sebagian besar serine beta-Laktamase yang diproduksi oleh patogen resisten adalah antibiotik dengan spektrum aktivitas terluas. Selain itu, MBL tidak rentan terhadap terapi inhibitor beta-laktamase (6).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bakteri *P. aeruginosa* yang menginfeksi pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar telah mengalami resistensi terhadap antibiotika golongan karbapenem, sebesar 26% (13/50) dan 46,15% (6/13) Isolat *P. aeruginosa* yang resistensi terhadap antibiotika golongan karbapenem positif menghasilkan MBL.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan semua pihak yang terlibat atas dukungan moril dan sarana selama penulis melakukan penelitian .

## DAFTAR PUSTAKA

- Rizki R. L. P. (2015). Studi efek kombinasi meropenem, gentamisin dan lefloxacin terhadap isolat klinis multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* (Mdr-Pa) dengan metode E-test [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.
- Yu-Chi Lin et al., (2009). Differences in carbapenem resistance genes among *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter genospecies 3* and *Acinetobacter genospecies 13TU* in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agen.* (439-443).
- Mohamed H. A. et al., (2014), Molecular characterization of carbapenem - insensitive *Acinetobacter baumannii* in Egypt. *International Journal of Infectious. Diseases*22(49-54).
- Nele B., Dirk V., and Stjin B., (2011). The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of intensive care*, 1:47.
- Kothari, Page M. I., and Badarau A. (2008). Review article; The Mechanisms of catalysis by metallo  $\beta$ -lactamases. *Hindawi Publishing Corporation Bioinorganic Chemistry and Applications*. Volume 2008, Article ID 576297, 14 pages
- Bebrone, Carine. (2007). Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. *Biochemical Pharmacology*. Volume 74, Issue 12 (2007), Pages 1686–1701.
- Meini M. R, Leticia L, Llarrull, & Alejandro J. Vila, (2016). Overcoming differences: The catalytic mechanism of metallo- $\beta$ -lactamases, HHS Public Acces. Department of Health and Human Services USA, *FEBS Lett*; 589(22): 3419–3432.
- Frere J. M. (1995). Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics. *Molecular Microbiology*, vol. 16, no. 3, pp. 385–395.
- Galleni M. J., Lamotte-Brasseur G. M. Rossolini J. Spencer, O. Dideberg, and J. M. Frere., (2001). Standard numbering scheme for class B  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 45, no. 3, pp. 660–663.
- Latifah, Rini. (2014). Deteksi enzim karbapenemase dan gen pengkodanya pada isolat *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* resisten karbapenem di ICU-RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2011 (Tesis), FK-UI, Jakarta.

11. Rasyid, Roslaili & Suharti, Netty, (2012). Deteksi & identifikasi metallo-beta lactamase (MBL) pada bakteri patogen yang resisten terhadap carbapenem. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2017). EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Version 2.0, July 2017.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2017). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-seven informational supplement. CLSI document M100-S22 Vol 32 No 3. Wayne P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
14. Yong D., Lee K., Yum J. H., Shin H. B., Rossolini G. M. & Chong Y., (2002). Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- $\beta$ -lactamase producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J. Clin. Microbiol.*, 40: 3798-3801.
15. Yuwono, (2013). Pengaruh beberapa faktor risiko terhadap kejadian surgical site infection (SSI) pada pasien Laparotomi emergensi. *JMJ*, Vol.1(1): 16 - 25.
16. Sulviana W. A. et al., (2017). Identifikasi *Pseudomonas aeruginosa* dan uji sensitivitas terhadap antibiotik dari sampel pus infeksi luka operasi di RSUD Dr. Moewardi (Skripsi). Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi, Surakarta.
17. Ashima, Sonita., Erly., Masri, Machdawati. (2012). Pola resistensi bakteri pada sputum pasien PPOK terhadap beberapa antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil periode 2011-2012. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang*.
18. World Health Organization (WHO), (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014.
19. Pincus David H., 2006, Microbial Identification Using the Biomérieux Vitek® 2 System, Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods, bioMérieux, Inc. Hazelwood, MO, USA
20. Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). (2012). Profil kesehatan Indonesia tahun 2012. Jakarta
21. Kyunwon et al., (2003). VIM- and IMP-type metallo-Beta-lactamase producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean Hospitals. *Emerging Infectious Diseases*. Vol.9, No. 7
22. Amjad A. et al., (2011). Modified hodge test: A simple and effective test for detection of carbapenemase production. *Iranian Journal Microbiology*, Volume 3 Number 4 page. 189-193.

**Sitasi artikel ini:** Hardia L, Djide MN, Arief M. Deteksi Fenotip Isolat *Pseudomonas aeruginosa* penghasil Metallo Beta-Laktamase (MBL) Resistensi Karbapenem pada Pasien Infeksi Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *MFF* 2022;26(2):48-51