



**SENSITIVITAS ISOLAT BAKTERI *Pseudomonas spp.*
DARI SUNGAI DONOWARIH YANG TERCEMAR
LOGAM TEMBAL TERHADAP ANTIBIOTIK
GENTAMICIN DAN *CEFTAZIDIM***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**ARINA AMALINA NAFADIAZ
21601101055**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**



**SENSITIVITAS ISOLAT BAKTERI *Pseudomonas spp.*
DARI SUNGAI DONOWARIH YANG TERCEMAR
LOGAM TEMBAL TERHADAP ANTIBIOTIK
GENTAMICIN DAN *CEFTAZIDIM***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**ARINA AMALINA NAFADIAZ
21601101055**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**



**SENSITIVITAS ISOLAT BAKTERI *Pseudomonas spp.*
DARI SUNGAI DONOWARIH YANG TERCEMAR
LOGAM TEMBAL TERHADAP ANTIBIOTIK
GENTAMICIN DAN *CEFTAZIDIM***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

ARINA AMALINA NAFADIAZ

21601101055

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2023**



RINGKASAN

Arina Amalina Nafadiaz. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 2023. Sensitivitas Isolat Bakteri *Pseudomonas spp.* Dari Air Sungai Donowarih Yang Tercemar Logam Timbal Terhadap Antibiotik *Gentamicin* Dan *Ceftazidim*. Pembimbing 1: Rio Risandiansyah. Pembimbing 2: Yoni Rina Bintari

Pendahuluan: *Pseudomonas spp.* merupakan kelompok bakteri basil gram negatif yang beberapa anggotanya patogen pada manusia dan dapat bersifat *multidrug resistance*. Kontaminasi logam timbal (Pb) dapat menyebabkan seleksi bakteri yang resisten antibiotik. Penelitian dilakukan di sungai Donowarih karena adanya dugaan sungai tercemar dan belum dilakukannya penelitian di tempat ini sebelumnya.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium. Pengujian logam Pb menggunakan metode uji Spektrofotometri Serapan Atom (SSA). Perhitungan koloni bakteri menggunakan metode Total Plate Count (TPC). Pengujian sensitivitas antibiotik menggunakan metode Zone of Inhibition (ZOI). Hasil dianalisa dengan uji T-test untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara dua variabel ($p < 0,05$).

Hasil: Uji SSA menunjukkan pada air sungai Donowarih (T1) dan air PDAM Donowarih (T2) memiliki kadar logam Pb sebesar $0,5668 \pm 15,38$ dan $0,5645 \pm 10,52$. Pada perhitungan TPC bakteri *Pseudomonas spp.* menunjukkan Log TPC T1 dan T2 sebesar $4,61 \pm 3,71^a$ dan $2,18 \pm 4,00^b$. Hasil uji sensitivitas antibiotik menunjukkan nilai rata-rata antibiotik Gentamicin pada T1 dan T2 sebesar $8,28 \pm 0,028^a$ dan $8,88 \pm 0,028^b$. Sedangkan nilai rata-rata antibiotik Ceftazidim pada T1 dan T2 sebesar $12,85 \pm 0,028^c$ dan $13,43 \pm 0,071^d$.

Kesimpulan: Di sungai Donowarih terdapat cemaran timbal (Pb) dan bakteri *Pseudomonas spp.* Selain itu, juga terdapat resistensi *Pseudomonas spp.* terhadap *Gentamicin* dan *Ceftazidim*.

Kata Kunci: *Pseudomonas spp.*, *Gentamicin*, *Ceftazidim*, TPC

SUMMARY

Arina Amalina Nafadiaz. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 2022. Sensitivity of *Pseudomonas spp.* From Lead-Contaminated Donowarih River Water Against *Gentamicin* and *Ceftazidim* Antibiotics. 1: Rio Risandiansyah. Supervisor 2: Yoni Rina Bintari,

Introduction: *Pseudomonas spp.* is a group of gram-negative bacilli whose members are pathogenic to humans and can be multidrug resistant. Lead (Pb) metal contamination can cause selection of bacteria that are resistant to antibiotics. The research was carried out on the Donowarih river because there was an allegation that the river was polluted and no research had been conducted at this location before.

Method : This research was conducted in an experimental laboratory. Testing for Pb metal uses the Atomic Absorption Spectrophotometry (AAS) test method. Calculation of bacterial colonies using the Total Plate Count (TPC) method. Testing the sensitivity of antibiotics using the Zone of Inhibition (ZOI) method. The results were analyzed using the T-test to determine the significant differences between the two variables ($p < 0.05$).

Result : The SSA test showed that Donowarih river water (T1) and Donowarih PDAM water (T2) had Pb levels of 0.5668 ± 15.38 and 0.5645 ± 10.52 . In calculating the TPC of *Pseudomonas spp.* shows TPC T1 and T2 logs of 4.61 ± 3.71^a and 2.18 ± 4.00^b . The results of the antibiotic sensitivity test showed that the average values for Gentamicin antibiotics at T1 and T2 were 8.28 ± 0.028^a and 8.88 ± 0.028^b . Meanwhile, the average values of Ceftazidim antibiotics at T1 and T2 were 12.85 ± 0.028^c and 13.43 ± 0.071^d .

Conclusion: In the Donowarih river there are lead (Pb) contamination and *Pseudomonas spp.* In addition, there is also resistance to *Pseudomonas spp.* to *Gentamicin* and *Ceftazidim*.

Keywords: *Pseudomonas spp.*, *Gentamicin*, *Ceftazidime*, TPC

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meningkatnya aktivitas antropogenik dan akselerasi di bidang industri dan pertanian, memicu peningkatan pencemaran air sungai oleh logam berat (Niveshika S. *et.al*, 2016). Salah satu logam berat yang banyak ditemukan diperairan sebagai pencemar adalah logam timbal (Pb) (Putra M. *dkk*, 2022). Kontaminasi air sungai oleh logam Pb terjadi melalui limpasan curah hujan dari limbah pertanian dan limbah industri, bercampur dengan limbah domestik yang dibuang langsung ke sungai (Kittinger C. *et.al.*, 2016; Niveshika S. *et.al.*, 2016). Cemaran Pb dapat menyebabkan gangguan mikroflora seperti bakteri, resisten terhadap logam tersebut (Edet U. *et.al*, 2023). Salah satu bakteri yang dapat ditemukan di air, dan terpapar logam berat timbal adalah *Pseudomonas spp.* (Berger C. *et.al.*, 2021).

Pseudomonas spp. merupakan bakteri gram negatif yang tersebar luas di lingkungan, dapat hidup dan berkoloni di air, tanah, dan tumbuhan (Berger C. *et.al.*, 2021). Air sungai memainkan peran penting dalam penyebaran bakteri ini kedalam tubuh manusia melalui rantai makanan maupun kontak secara langsung dengan air sungai (Kittinger C. *et.al.*, 2016; Antunes P. *et.al.*, 2020; Van Seventer J.M. and Hochberg N.S., 2017). Beberapa anggota dari *Pseudomonas spp.* dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Salah satunya adalah *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan penyakit seperti otitis media eksterna (Sahu M.C. *et.al*, 2019), konjungtivitis (Eguchi H. *et.al*, 2013), infeksi saluran kemih (ISK) (Newman J. *et.al*, 2022), dan bakteremia (Babich T. *et.al*, 2022). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kelompok bakteri “ESKAPE”, yang memiliki kemampuan resisten terhadap beberapa jenis antibiotik (Mancuso G. *et.al.*, 2021).

Resistensi antibiotik menjadi ancaman dalam dunia kesehatan yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas dalam dekade terakhir dan masa yang akan datang (Gajic I. *et.al*, 2022). Sebuah laporan dari organisasi

kesehatan dunia (WHO) memperkirakan bahwa di tahun 2050 resistensi antibiotik akan menjadi penyebab kematian yang paling umum, di mana infeksi ringan dapat membunuh (Khan Z.A. *et.al.*, 2019). Kontaminasi logam Pb diketahui dapat menyebabkan seleksi bakteri yang resisten antibiotik (Edet U. *et.al.*, 2023). Hal ini disebabkan adaptasi bakteri melalui proses mutasi dengan memodifikasi target, pengeluaran senyawa dengan pompa efluks, menurunkan permeabilitas membran bakteri dan memproduksi enzim (Wales A.D. and Davies R.H., 2015; Mancuso G. *et.al.*, 2021). Resistensi dapat berkembang luas melalui mekanisme transfer gen horizontal yang melibatkan transformasi, transduksi dan konjugasi (Sun D., 2018; Hall R.J. *et.al.*, 2020). Namun, penelitian yang mengkaitkan hal tersebut di Indonesia belum banyak dilakukan.

Pada penelitian ini dilakukan di sungai Donowarih karena adanya dugaan sungai Donowarih tercemar dan belum dilakukannya penelitian di tempat ini sebelumnya. Sungai Donowarih merupakan sungai yang terletak di Desa Donowarih Kabupaten Malang. Sungai Donowarih diduga mengalami pencemaran bakteri *Pseudomonas spp.* yang berasal dari limbah domestik dari TPA yang dekat dengan sungai, limbah pertanian (pupuk organik), dan tinja manusia dan hewan ternak (Hanuf A.A., 2017), sehingga tidak layak untuk dipakai Mandi, Cuci dan Kaskus (MCK), irigasi sawah dan kebun, dan memberi minum hewan ternak (Bhumbla U. *et.al.*, 2020). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui cemaran timbal (Pb) dan bakteri *Pseudomonas spp.*, serta resistensi *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim*. Antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim* merupakan antibiotik lini pertama dan obat pilihan dalam terapi bakteri *Pseudomonas spp.* (Turner P., 2022). Sampel dalam penelitian ini diambil dari air sungai Donowarih yang terkontaminasi berbagai limbah. Diharapkan penelitian ini menjadi masukan bagi instansi setempat dalam mengolah limbah dan kebijakan mengenai penggunaan air sungai yang terkontaminasi, mengingat peran penting sungai bagi masyarakat setempat dan mencegah resistensi multi-antibiotik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat cemaran timbal (Pb) pada air sungai Donowarih kabupaten Malang ?
2. Apakah terdapat cemaran bakteri *Pseudomonas spp.* pada air sungai Donowarih kabupaten Malang ?
3. Apakah terdapat resistensi bakteri *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim* pada air sungai Donowarih kabupaten Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan ada tidaknya cemaran timbal (Pb) pada air sungai Donowarih kabupaten Malang.
2. Membuktikan ada tidaknya cemaran bakteri *Pseudomonas spp.* pada air sungai Donowarih kabupaten Malang.
3. Membuktikan ada tidaknya resistensi bakteri *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim* pada air sungai Donowarih kabupaten Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah mengenai cemaran logam timbal (Pb), cemaran bakteri *Pseudomonas spp.*, dan adanya resistensi bakteri *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim* pada air sungai Donowarih kabupaten Malang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada instansi setempat mengenai air sungai Donowarih yang tercemar logam berat timbal (Pb) dan bakteri *Pseudomonas spp.* dari berbagai limbah, berkaitan kebijakan mengenai penggunaan air sungai yang terkontaminasi bagi masyarakat setempat.







BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Beberapa kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan diantaranya :

1. Terdapat pencemaran logam timbal baik di air sungai maupun air PDAM Donowarih.
2. Terdapat pencemaran bakteri *Pseudomonas spp.* pada air sungai Donowarih, sedangkan cemaran bakteri *Pseudomonas spp.* pada air PDAM Donowarih masih dalam batas normal.
3. Terdapat resistensi bakteri *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim* baik di air sungai Donowarih maupun air PDAM Donowarih.

7.2 Saran

Saran untuk pengembangan dan perbaikan penelitian ini diperlukan penelitian lanjutan dengan

1. Melakukan uji korelasi antara peningkatan Pb dengan resistensi antibiotoik untuk melihat korelasi adanya peningkatan kadar timbal dengan resistensi multi-antibiotik.
2. Melakukan uji *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk melihat ada tidaknya gen resisten pada bakteri *Pseudomonas spp.* terhadap antibiotik *Gentamicin* dan *Ceftazidim*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abed, Mohsini and Fatima Sughra. 2021. *A Review on Cefazidime and Avibactam*. Research J. Pharm. and Tech vol. 14(8), Pages 4517-4520.
- Abimana, J. B., Kato, C. D., & Bazira, J. 2019. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nasal Colonization among Healthcare Workers at Kampala International University Teaching Hospital, Southwestern Uganda*. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology, 4157869.
- Ainna, Rati Nur. 2013. *Analisis Kadar Logam Berat Timbal (Pb) Dalam Air Sungai Kelay Kabupaten Berau Kalimantan Timur Dengan metode Spektrofotometri Serapan Atom (SSA)*. Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin : Makassar.
- Antunes P, Novais C, Peixe L. 2020. *Food to Humans Bacterial Transmission*. Microbiol Spectr, 8(1) : 10.1128.
- Babich, T., Naucler, P., Valik, J. K., Giske, C. G., Benito, N., Cardona, R., Rivera, A., Pulcini, C., Fattah, M. A., Haquin, J., Macgowan, A., Grier, S., Chazan, B., Yanovskay, A., Ami, R. B., Landes, M., Nesher, L., Zaidman-Shimshovitz, A., McCarthy, K., Paterson, D. L., ... Yahav, D. 2022. *Duration of Treatment for Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: a Retrospective Study*. Original Research : Infectious diseases and therapy, 11(4):1505– 1519.
- Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. 2021. *Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic*. Front Pharmacol, 2:64397.
- Beganovic M., Luther M.K., Rice L.B., Arias C.A., Rybak M.J., LaPlante K.L. 2018. *A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis*. Clin Infect Dis. Vol. 02;67(2):303-309.

- Behzadi, P., Baráth, Z., & Gajdács, M. 2021. *It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 10(1):42.
- Berger, C., Rückert, C., Blom, J., Rabaey, K., Kalinowski, J., & Rosenbaum, M. A. 2021. *Estimation of pathogenic potential of an environmental Pseudomonas aeruginosa isolate using comparative genomics*. Scientific reports, 11(1): 1370.
- Bhumbla, U., Majumdar, S., Jain, S., & Dalal, A. S. 2020. *A study of isolation and identification of bacteria from lake water in and around Udaipur, Rajasthan*. Journal of family medicine and primary care, 9(2):751–754.
- Bui T, and Preuss CV. 2022. *Cephalosporins*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Castanheira, M., Mills, J. C., Farrell, D. J., & Jones, R. N. 2014. *Mutation-driven β -lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa isolates from U.S. hospitals*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 58(11), 6844–6850.
- Chaves BJ, and Tadi P. 2022. *Gentamicin*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>.
- D. Apriani. 2018. *Identifikasi Pseudomonas sp. Pada Penderita Ulkus Diabetikum Di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan*. Jurusan Analisis Kesehatan POLTEKKES : Medan.
- Díez-Aguilar, M., Martínez-García, L., Cantón, R., & Morosini, M. I. 2015. *Is a New Standard Needed for Diffusion Methods for In Vitro Susceptibility Testing of Fosfomycin against Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 60(2):1158–1161.

- Diggle, S. P., & Whiteley, M. 2020. *Microbe Profile: Pseudomonas aeruginosa: opportunistic pathogen and lab rat*. Microbiology (Reading, England), 166(1), 30–33.
- Edet, U. O., Bassey, I. U., & Joseph, A. P. 2023. *Heavy metal co-resistance with antibiotics amongst bacteria isolates from an open dumpsite soil*. Heligon, 9(2), e13457.
- Eguchi, H., Miyamoto, T., Kuwahara, T., Mitamura, S., & Mitamura, Y. 2013. *Infectious conjunctivitis caused by Pseudomonas aeruginosa isolated from a bathroom*. BMC research notes, 6 : 245.
- Eichenberger, E. M., & Thaden, J. T. 2019. *Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 8(2), 37.
- Fazly Bazzaz, B. S., Sarabandi, S., Khameneh, B., & Hosseinzadeh, H. 2016. *Effect of Catechins, Green tea Extract and Methylxanthines in Combination with Gentamicin Against Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa: - Combination therapy against resistant bacteria*. Journal of pharmacopuncture, 19(4), 312–318.
- Flora, G., Gupta, D., and Tiwari, A. 2012. *Toxicity of lead: A review with recent updates*. Interdisciplinary toxicology, 5(2), 47–58
- Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D., Trudic, A., Ranin, L., & Opavski, N. 2022. *Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods*. Antibiotics, 11(4):427.
- Goodman and Gilman. 2008. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Tenth Edition*. Mcgraw-Hill : New York.

- Hall RJ, Whelan FJ, McInerney JO, Ou Y, Domingo-Sananes MR. 2020. *Horizontal Gene Transfer as a Source of Conflict and Cooperation in Prokaryotes*. *Front Microbiol*, 11:1569.
- Halmo L, and Nape TM. 2022. *Lead Toxicity*. Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls.
- Hanuf, Atiqah Aulia. 2017. *Kemampuan Lahan Sebagai Dasar Penggunaan Lahan Optimal Di Desa Donowarih Kecamatan Karangploso Kabupaten Malang*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya : Malang.
- Huang, J., Yao, C., Sun, Y., Ji, Q., & Deng, X. 2022. Virulence-related regulatory network of *Pseudomonas syringae*. *Computational and structural biotechnology journal*, 20, 6259–6270.
- Iglewski BH. 1996. *Pseudomonas, Medical Microbiology, 4th edition*. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; Chapter 27.
- Indarti, Dwi *et. al.* 2017. *Pemisahan Pb (II) Menggunakan Supported Liquid Membrane (SLM) dengan Variasi Jumlah Senyawa Pembawa dan Konsentrasi Larutan Umpan*. *Jurnal Ilmu Dasar*, 18(2):139-144.
- Jaishankar M., *et.al.* 2014. *Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals*. *Interdisciplinary toxicology*, 7(2):60–72.
- Jawetz, Melnick dan Adelberg. 2013. *Mikrobiologi Kedokteran, Edisi 25*. Jakarta: Salemba Medika.
- Kalyani L., and Chava V.N. 2017. *Simultaneous estimation of Sulbactam and Ceftazidime in combined pharmaceutical dosage form by Visible, Ultraviolet and First order derivative Spectrophotometric methods*. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences* Vol. 8 (1).
- Abed, Mohsini and Fatima Sughra. 2021. *A Review on Ceftazidime and Avibactam*. *Research J. Pharm. and Tech* vol. 14(8), Pages 4517-4520.

- Kampers, L. F. C., Volkers, R. J. M., & Martins Dos Santos, V. A. P. 2019. *Pseudomonas putida* KT2440 is HVI certified, not GRAS. *Microbial biotechnology*, 12(5), 845–848.
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. 2017. *Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians*. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300–305.
- Khan, Z. A., Siddiqui, M. F., & Park, S. 2019. *Current and Emerging Methods of Antibiotics Susceptibility Testing*. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 9(2):49.
- Khoiroh, Zaimatul. 2014. *Bioremediasi logam berat timbal (Pb) dalam lumpur Lapindo menggunakan campuran bakteri (Pseudomonas pseudomallei dan Pseudomonas aeruginosa)*. Undergraduate thesis, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim : Malang.
- Kittinger, C., Lipp, M., Folli, B., Kirschner, A., Baumert, R., Galler, H., Grisold, A. J., Luxner, J., Weissenbacher, M., Farnleitner, A. H., & Zarfel, G. 2016. *Enterobacteriaceae Isolated from the River Danube: Antibiotic Resistances, with a Focus on the Presence of ESBL and Carbapenemases*. *PloS one*, 11(11),e0165820.
- Koohsari, H., Ghaemi, E. A., Sadegh Sheshpoli, M., Jahedi, M., & Zahiri, M. 2015. *The investigation of antibacterial activity of selected native plants from North of Iran*. *Journal of medicine and life*, 8(Spec Iss 2):38–42.
- Kos, V. N., McLaughlin, R. E., & Gardner, H. A. 2016. *Elucidation of Mechanisms of Ceftazidime Resistance among Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa by Using Genomic Data*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(6), 3856–3861.
- Kumar A, Kumar A, M M S CP, et al. 2020. *Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches*. *Int J Environ Res Public Health*, 17(7):2179.

- Kusuma, S. A. F., Rostinawati, T., Hendriani, R., Budiman, M. F., & Parwati, I. 2021. *Effect of water reservoirs types on the prevalence and antibiotic resistance profiles of Pseudomonas aeruginosa isolated from bathroom water in hospitals*. Journal of advanced pharmaceutical technology & research, 12(1):52–56.
- Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., & Karlowsky, J. A. 2014. *Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections*. Core evidence, 9, 13–25.
- Listyawati, Agusniar Furkani. 2018. *Pola Pertumbuhan Pseudomonas sp. dengan Menggunakan Variasi konsentrasi D-glukosa dalam Media Pertumbuhan terhadap Waktu Inkubasi*. Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma 5(2) : 29-32.
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. 2021. *Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens*. Pathogens (Basel, Switzerland), 10(10) : 1310.
- Mulamattathil, S. G., Bezuidenhout, C., Mbewe, M., & Ateba, C. N. 2014. *Isolation of environmental bacteria from surface and drinking water in mafikeng, South Africa, and characterization using their antibiotic resistance profiles*. Journal of pathogens, 2014, 371208.
- Munita, J. M., and Arias, C. A. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 4 (2), 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Nassar, M. S. M., Hazzah, W. A., & Bakr, W. M. K. 2019. *Evaluation of antibiotic susceptibility test results: how guilty a laboratory could be*. The Journal of the Egyptian Public Health Association, 94(1):4.
- National Center For Biotechnology Information. 2022. *PubChem Element Summary For Atomic Number 82, Lead*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Lead>.

- Newman, J. N., Floyd, R. V., & Fothergill, J. L. 2022. *Invasion and diversity in Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections*. Journal of medical microbiology, 71(3) : 001458.
- Niveshika, Savita Singh, Ekta Verma & Arun Kumar Mishra. 2016. *Isolation, characterization and molecular phylogeny of multiple metal tolerant and antibiotics resistant bacterial isolates from river Ganga, Varanasi, India*. Cogent Environmental Science, 2:(1).
- Nur'aini E., Widyorini N., dan Jati O.E. 2020. *Analisis Kelimpahan Bakteri Pseudomonas sp. Di Perairan Desa Bejalen Rawa Pening, Jawa Tengah*. Jurnal Pasir Laut, 4(1):22-27.
- Oktadiani, Devi. 2018. *Interaksi Masyarakat Yang Tinggal Di Kawasan UB Forest Dalam Penggunaan Lahan Hutan*. Fakultas Kedokteran UB : Malang.
- Paduszynska M.A., Greber K.E., Paduszynski W., Sawicki Wieslaw and Kamysz Wojciech. 2020. *Activity of Temporin A and Short Lipopeptides Combined with Gentamicin against Biofilm Formed by Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics Vol. 9 : 566.
- Poole K. 2011. *Pseudomonas aeruginosa : resistance to the max*. Front Microbiol, 2:65.
- Preeti Pachori, Ragini Gothwal, and Puneet Gandhi. 2019. *Emergence of antibiotic resistance Pseudomonas aeruginosa in intensive care unit; a critical review*. Genes & Diseases, Volume 6, Issue 2, Pages 109-119. ISSN 2352-3042.
- Putra Muhammad D.N., Sugeng Widada, dan Warsito Atmodjo. 2022. *Studi Kandungan Logam Berat Timbal (Pb) Pada Sedimen Dasar Perairan Banjir Kanal Timur Semarang*. Indonesia Journal of Oceanography (IJOCE), 04(03):13- 21.

Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X., & Wu, M. 2022. *Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics*. Signal transduction and targeted therapy, 7(1), 199.

Rambach, A. 1979. *The Widest Range of Chromogenic Media For Colourful Microbial Detection*. Pioneer in Chromogenic media.

Rana A. Kamal et. al. 2021. *Characterization and Evaluation The Biological Activity of Prepared Nano-Gentamicin Nanoparticles*. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 910 012078.

Reva ON, Weinel C, Weinel M, et al. 2006. *Functional genomics of stress response in Pseudomonas putida KT2440*. J Bacteriol, 188(11):4079-4092.

Reygaert W. C. 2018. *An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria*. AIMS microbiology, 4(3), 482–501.

Reynolds, D., & Kollef, M. 2021. *The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update*. Drugs, 81(18), 2117–2131.

Sachdeva C., et.al. 2018. *Lead: Tiny but Mighty Poison*. Indian J Clin Biochem.

Sahu, M. C., Swain, S. K., & Kar, S. K. 2019. *Genetically Diversity of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Chronic Suppurative Otitis Media with Respect to Their Antibiotic Sensitivity Pattern*. Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery, 71(Suppl 2) : 1300– 1308.

Saputro, Waridi Hendro dan Sudibya. 2020. *Pemberdayaan Pertanian dan Kerajinan Batik di Desa Donowarih Kecamatan Karangploso Kabupaten Malang*. Jurnal SEMAR Vol. 9 No. 2, hal. 9 – 14.

- Scales, B. S., Dickson, R. P., LiPuma, J. J., & Huffnagle, G. B. 2014. *Microbiology, genomics, and clinical significance of the Pseudomonas fluorescens species complex, an unappreciated colonizer of humans*. *Clinical microbiology reviews*, 27(4), 927–948.
- Sun D. 2018. *Pull in and Push Out: Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria*. *Frontiers in microbiology*, 9:2154.
- Suriani. 2016. Analisis Kandungan Logam Berat Timbal (Pb), Kadmium (Cd) dan Seng (Zn) pada Tanah Sawah Kelurahan Paccinongan Kecamatan Sombaopu Gowa. Fakultas Sains dan Teknologi UIN Alauddin : Makassar.
- Suyono, Y. dan Salahudin, F. 2011. *Identifikasi Dan Karakterisasi Bakteri Pseudomonas Pada Tanah Yang Terindikasi Terkontaminasi Logam*. *Jurnal BIOPROPAL INDUSTRI* 8. Vol. : 02, No. 01.
- Truong, T. V., Twist, A., Zaytsev, A., Marrs, E. C. L., Perry, A., Turnbull, G., Orega, S., Stanforth, S. P., & Perry, J. D. 2022. *Evaluation of a Novel Chromogenic Medium for the Detection of Pseudomonas aeruginosa in Respiratory Samples from Patients with Cystic Fibrosis*. *Microorganisms*, 10(5):1004.
- Turner Paul. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 32nd edition CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
- Van Seventer, J. M., & Hochberg, N. S. 2017. *Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control*. *International Encyclopedia of Public Health*, 22–39.
- Wadhwa RR, Marappa -Ganeshan R. 2023. *T Test*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

- Wales, A. D., & Davies, R. H. 2015. *Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 4(4):567–604.
- Walkty, A., Adam, H., Baxter, M., Denisuik, A., Lagacé-Wiens, P., Karlowsky, J. A., Hoban, D. J., & Zhanel, G. G. 2014. *In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 58(5), 2554–2563.
- Wani, A. L., *et.al.* 2015. *Lead toxicity: a review*. Interdisciplinary toxicology, 8(2), 55–64.
- Wolf S, Pflüger-Grau K, Kremling A. 2015. *Modeling the Interplay of Pseudomonas putida EIIA with the Potassium Transporter KdpFABC*. J Mol Microbiol Biotechnol, 25(2-3):178-194.
- Zhang, F., & Cheng, W. 2022. *The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 11(9), 1215.
- Zhang, Xiuying *et.al.* 2015. *Impact of Soil Heavy Metal Pollution on Food Safety in China*. PLoS ONE, 10(8): e0135182.