

DISKORDANSI FENOTIPIK DAN GENOTIPIK PADA BAKTERI PENGHASIL *EXTENDED-SPECTRUM B-LACTAMASE* (ESBL): FENOMENA *SILENT RESISTANT*

Radhika Nursaiba¹, Ety Apriliana², Gigih Setiawan³, Intanri Kurniati⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

¹Bagian Mikrobiologi, ²Bagian Pulmologi, ³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Email: radhika.9f@gmail.com

Abstrak

Extended-spectrum B-lactamase (ESBL) merupakan salah satu mekanisme resistensi antibiotik yang paling sering ditemukan pada *Enterobacterales* dan berkontribusi signifikan terhadap kegagalan terapi antibiotik *B-laktam*, khususnya *sefalosporin* generasi ketiga. Deteksi ESBL umumnya dilakukan melalui uji kepekaan antimikroba berbasis fenotipik, namun berbagai penelitian melaporkan adanya ketidaksesuaian antara hasil fenotipik dan keberadaan gen resistensi secara genotipik. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk membahas fenomena diskordansi genotip-fenotip pada bakteri penghasil ESBL, termasuk keberadaan *silent resistance*, serta implikasinya terhadap diagnosis laboratorium dan pengelolaan klinis. Pencarian literatur dilakukan terhadap artikel ilmiah berbahasa Inggris yang diterbitkan pada periode 2020 hingga 2025 dan membahas *resistensi B-laktam*, ESBL, uji kepekaan antimikroba, serta hubungan antara profil genotipik dan fenotipik. Sejumlah sepuluh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dalam tinjauan ini. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa sebagian isolat *Enterobacterales* yang membawa gen ESBL tetap menunjukkan hasil sensitif pada uji fenotipik, suatu kondisi yang berpotensi menyebabkan kesalahan interpretasi hasil laboratorium dan pemilihan terapi antibiotik yang kurang optimal. Selain itu, beberapa studi mengaitkan *diskordansi* ini dengan risiko kegagalan terapi dan luaran klinis yang tidak menguntungkan. Temuan ini menegaskan pentingnya pemahaman terhadap keterbatasan uji fenotipik dan perlunya pendekatan yang lebih komprehensif dalam menilai resistensi antibiotik pada infeksi akibat *Enterobacterales* penghasil ESBL.

Kata Kunci: *Extended-spectrum B-lactamase*, diskordansi genotip-fenotip, uji kepekaan antimikroba, *silent resistance*

Abstract

Extended-spectrum B-lactamase (ESBL) is one of the most frequently encountered mechanisms of antibiotic resistance among *Enterobacterales* and contributes significantly to the failure of B-lactam antibiotic therapy, particularly third-generation cephalosporins. ESBL detection is generally performed using phenotypic antimicrobial susceptibility testing; however, numerous studies have reported discrepancies between phenotypic results and the genotypic presence of resistance genes. This literature review aims to discuss the phenomenon of genotypic-phenotypic discordance in ESBL-producing bacteria, including the presence of

Received: Januari 2026

Reviewed: Januari 2026

Published: Januari 2026

Plagiarism Checker No 885

Prefix DOI : Prefix DOI :

10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author

Publish by : Medic Nutricia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

silent resistance, as well as its implications for laboratory diagnosis and clinical management. The literature search was conducted on English-language scientific articles published between 2020 and 2025 that addressed B-lactam resistance, ESBL, antimicrobial susceptibility testing, and the relationship between genotypic and phenotypic profiles. A total of ten articles meeting the inclusion criteria were analyzed in this review. The results indicate that some Enterobacterales isolates carrying ESBL genes remain phenotypically susceptible in susceptibility testing, a condition that may lead to misinterpretation of laboratory results and suboptimal selection of antibiotic therapy. In addition, several studies have associated this discordance with an increased risk of therapeutic failure and unfavorable clinical outcomes. These findings underscore the importance of understanding the limitations of phenotypic testing and the need for a more comprehensive approach to assessing antibiotic resistance in infections caused by ESBL-producing Enterobacterales.

Keywords: extended-spectrum beta-lactamase, phenotypic and genotypic discordance, antimicrobial susceptibility testing, and silent antibiotic resistance.

Pendahuluan

Resistensi antibiotik merupakan salah satu tantangan terbesar dalam dunia kesehatan global karena secara signifikan menurunkan efektivitas terapi infeksi bakteri serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Salah satu mekanisme resistensi yang paling banyak ditemukan pada bakteri Gram-negatif, khususnya kelompok *Enterobacterales*, adalah produksi B-laktamase, termasuk *extended-spectrum B-lactamase* (ESBL). Enzim ini mampu menghidrolisis antibiotik B-laktam spektrum luas seperti sefalosporin generasi ketiga, yang selama ini digunakan secara luas sebagai terapi empiris pada infeksi berat.¹

Antibiotik *B-laktam* merupakan kelompok antibiotik yang paling banyak digunakan dalam praktik klinis, mencakup penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem. Penggunaan yang luas ini berkontribusi terhadap meningkatnya tekanan seleksi terhadap bakteri, sehingga mendorong muncul dan penyebaran berbagai mekanisme resistensi, termasuk produksi B-laktamase. Secara molekuler, B-laktamase diklasifikasikan berdasarkan struktur dan mekanisme kerjanya, dengan gen-gen seperti *blaTEM*, *blaSHV*, dan *blaCTX-M* yang berperan penting dalam resistensi B-laktam pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*.²

Dalam diagnostik mikrobiologi klinik, penentuan kepekaan antibiotik dilakukan melalui *antimicrobial susceptibility testing* (AST) yang bertujuan untuk memprediksi efektivitas antibiotik terhadap suatu isolat bakteri. Metode ini menjadi dasar dalam pemilihan terapi antimikroba, dengan asumsi bahwa hasil uji fenotipik mencerminkan kemampuan bakteri dalam mengekspresikan resistensi secara klinis. Namun demikian, seiring berkembangnya mekanisme resistensi antimikroba dan meningkatnya kompleksitas genetik bakteri, akurasi prediksi berbasis metode fenotipik saja menjadi semakin terbatas.³

Sejumlah penelitian melaporkan adanya ketidaksesuaian antara hasil uji kepekaan fenotipik dan keberadaan determinan resistensi secara genotipik, yang dikenal sebagai diskordansi genotip-fenotip. Pada kondisi ini, suatu isolat bakteri dapat membawa gen resistensi tertentu, termasuk gen pengkode *B-laktamase*, tetapi tetap menunjukkan hasil sensitif pada pemeriksaan AST. Fenomena tersebut memiliki implikasi penting terhadap interpretasi hasil laboratorium dan pemilihan terapi antimikroba yang tepat.

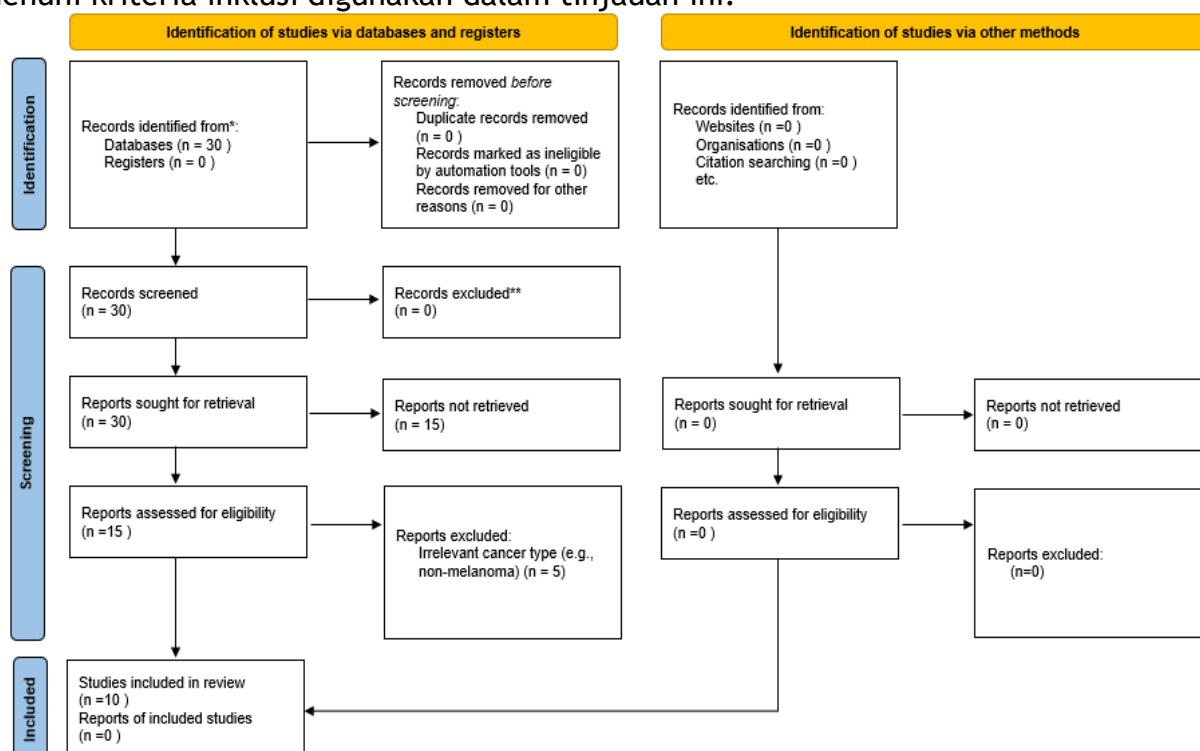
Salah satu mekanisme yang dapat menjelaskan terjadinya diskordansi genotip-fenotip adalah inaktivasi sementara determinan resistensi akibat mutasi genetik, yang dikenal sebagai *silencing of antibiotic resistance by mutation* (SARM). Pada keadaan ini, gen resistensi tidak diekspresikan secara fenotipik sehingga isolat tampak sensitif terhadap antibiotik tertentu. Namun, mutasi tersebut dapat bersifat reversibel, sehingga memungkinkan terjadinya reaktivasi ekspresi resistensi selama terapi antibiotik berlangsung dan berpotensi menyebabkan kegagalan pengobatan yang tidak terduga.⁴

Dengan demikian, keberadaan determinan resistensi yang tidak terekspresikan secara fenotipik perlu menjadi perhatian dalam interpretasi hasil AST, khususnya pada infeksi yang disebabkan oleh *Enterobacterales* penghasil ESBL. Pendekatan yang mengintegrasikan data fenotipik dan genotipik diharapkan dapat meningkatkan akurasi penilaian resistensi antibiotik serta mendukung pengambilan keputusan terapi yang lebih rasional dan aman bagi pasien.

Metode

Studi kami mengikuti standar *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Kata kunci yang digunakan dalam tinjauan ini meliputi *antibiotic resistance, extended-spectrum beta-lactamase, Enterobacterales, phenotypic and genotypic resistance, antimicrobial susceptibility testing*, serta *silent antibiotic resistance*. Pencarian literatur dilakukan menggunakan aplikasi Publish or Perish versi 8 dengan Google Scholar dan Crossref sebagai mesin pencari utama.

Rentang waktu publikasi yang disertakan dalam pencarian adalah dari tahun 2020 hingga 2025. Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan relevansi terhadap topik resistensi antibiotik pada *Enterobacterales*, mekanisme produksi ESBL, ketidaksesuaian genotip-fenotip, serta metode uji kepekaan antimikroba. Setelah proses seleksi sebanyak sepuluh artikel yang memenuhi kriteria inklusi digunakan dalam tinjauan ini.



Gambar 1. Diagram Alur Prisma 2020 untuk tinjauan sistematis yang mencakup pencarian basis data, register, dan sumber lainnya.⁵

Isi

Dari 30 makalah yang dianalisis, 10 di antaranya memenuhi kriteria kelayakan setelah membaca teks lengkap. Pemilihan dilakukan menggunakan kata kunci yang mencakup judul dan abstrak untuk dianalisis.

Berikut adalah ringkasan singkat data, termasuk judul, nama penulis, tahun penelitian, tujuan penelitian, variabel penelitian, metode penelitian, dan hasil atau kesimpulan penelitian.

Tabel 1. Ringkasan Singkat Data Berdasarkan Hasil Analisis Penulis

No	Judul Penelitian	Penulis dan Tahun	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
1	Prevalence and clinical significance of the genotypic carriage among ESBL phenotype-negative <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical isolates in bacteremia : a study in a Malaysian tertiary center	Lau et al., 2024. ⁶	Menilai prevalensi dan signifikansi klinis keberadaan gen ESBL pada isolat <i>Escherichia coli</i> dan <i>Klebsiella pneumoniae</i> yang secara fenotipik ESBL-negatif pada kasus bakteremia.	Uji fenotipik dilakukan menggunakan metode Kirby-Bauer disk diffusion. Uji kepekaan antimikroba dan deteksi ESBL melalui <i>combination disk test</i> . Deteksi gen β -laktamase (<i>blaSHV</i> , <i>blaTEM</i> , <i>blaCTX-M-1</i> , <i>blaCTX-M-9</i> , dan <i>blaOXA-1</i>) dilakukan secara genotipik menggunakan metode <i>multiplex PCR</i> .	Ditemukan bahwa sebagian isolat ESBL-fenotip negatif membawa gen ESBL secara genotipik, terutama gen <i>blaCTX-M</i> . Namun, pada kasus bakteremia dengan isolat yang fenotipnya ESBL-negatif, membawa gen <i>blaCTX-M</i> tidak membuat luaran pasien menjadi lebih buruk.
2	Molecular Detection of <i>Bla</i> CTX - M Gene to Predict Phenotypic Cephalosporin Resistance and Clinical Outcome of <i>Escherichia Coli</i> Bloodstream Infections in Vietnam	Son et al., 2021. ⁷	Mengevaluasi kesesuaian antara deteksi gen <i>blaCTX-M</i> dengan hasil uji fenotipik ESBL serta kaitannya dengan luaran klinis pada <i>E. coli</i> penyebab <i>bloodstream infection</i> .	Deteksi ESBL secara fenotipik dilakukan dengan metode <i>double disk diffusion</i> menggunakan cefotaxime dan ceftazidime dengan dan tanpa asam klavulanat. Analisis genotipik dilakukan menggunakan metode <i>multiplex PCR</i> , sementara data klinis pasien dianalisis secara statistik untuk menilai hubungan antara profil resistensi dan luaran klinis.	Terdapat diskordansi genotipik-fenotipik, di mana sebagian isolat pembawa gen <i>blaCTX-M</i> tidak terdeteksi sebagai ESBL secara fenotipik. Isolat dengan gen ESBL laten dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi, sehingga deteksi genotipik penting dalam penatalaksanaan klinis.
3	Correlation between identification of β -lactamase resistance genes and antimicrobial susceptibility profiles in Gram-negative bacteria: A	Mushtaq et al., 2022. ⁸	Menganalisis korelasi antara keberadaan gen β -laktamase dengan profil kepekaan antibiotik pada bakteri Gram-negatif.	Penelitian ini menggunakan analisis data laboratorium retrospektif dengan mengorelasikan deteksi gen resistensi secara molekuler menggunakan ePlex BCID-GN panel dan hasil uji kepekaan antimikroba menggunakan VITEK®2 atau MicroScan.	Keberadaan gen resistensi β -laktamase tidak selalu sesuai dengan hasil uji kepekaan antibiotik secara fenotipik. Diskordansi ini menunjukkan bahwa hasil AST

	laboratory data analysis				dapat mengunderestimasi resistensi laten bila tidak dikombinasikan dengan pemeriksaan genotipik.
4	Piperacillin-tazobactam-resistant/third-generation cephalosporin-susceptible <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates: Resistance mechanisms and in vitro-in vivo discordance	Abdelraouf et al., 2020. ⁹	Mengkaji mekanisme resistensi dan diskordansi antara hasil <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> pada isolat <i>E. coli</i> dan <i>K. pneumoniae</i> yang resisten terhadap piperacillin-tazobactam namun sensitif terhadap sefalosporin generasi ketiga.	Penelitian ini menggunakan metode <i>whole-genome sequencing</i> untuk mengidentifikasi gen resistansi, analisis qPCR waktu nyata untuk mengukur ekspresi gen, dan model <i>septicemia murine</i> yang <i>imunocompetent</i> untuk menilai efikasi TZP dengan paparan yang mensimulasikan dosis manusia selama 24-96 jam.	Ditemukan adanya perbedaan antara hasil uji fenotipik <i>in vitro</i> dan efektivitas antibiotik <i>in vivo</i> . Mekanisme genetik tertentu dapat memengaruhi ekspresi resistensi, sehingga hasil uji laboratorium tidak selalu mencerminkan respons klinis secara akurat.
5	Expressed and silent carbapenemase genes detected by multiplex PCR in both carbapenem-resistant and phenotypically susceptible Gram-negative bacilli	Emira et al., 2020. ¹⁰	Menilai keberadaan gen resistensi B-laktam yang terekspresi maupun laten pada bakteri Gram-negatif yang secara fenotipik sensitif maupun resisten terhadap karbapenem.	Penelitian ini menggunakan metode konfirmasi fenotipik untuk deteksi bacilli gram-negatif penghasil karbapenemase dan membandingkannya dengan PCR standar emas untuk mendeteksi produksi <i>carbapenemase</i> dalam isolat <i>non-susceptible</i> dan <i>phenotypically susceptible</i> . Dan juga, mengumpulkan 95 isolat bakteri dari 75 pasien kritis selama 6 bulan dari beberapa ICU di Rumah Sakit Universitas Kairo	Sejumlah isolat yang secara fenotipik sensitif terbukti membawa gen resistensi secara genotipik (<i>silent resistance</i>). Temuan ini menegaskan keterbatasan metode fenotipik dan pentingnya pemeriksaan molekuler untuk deteksi dini resistensi laten.
6	Reconciling the potentially irreconcilable? Genotypic and phenotypic amoxicillin-clavulanate resistance in <i>Escherichia coli</i>	Davies et al., 2020. ¹¹	Mereview dan menganalisis ketidaksesuaian antara deteksi gen B-laktamase dengan hasil uji fenotipik terhadap amoksisilin-klavulanat serta implikasinya dalam penentuan resistensi.	Metode penelitian menggunakan Whole-Genome Sequencing (WGS) untuk memprediksi resistansi dari 976 isolat <i>Escherichia coli</i> dari infeksi aliran darah di Oxfordshire, Inggris Raya. Data fenotip dibandingkan dengan hasil BD Phoenix yang dikalibrasi terhadap panduan EUCAST.	Studi menunjukkan bahwa keberadaan gen B-laktamase tidak selalu disertai resistensi fenotipik. Variasi ekspresi gen, regulasi, dan kondisi pengujian laboratorium menyebabkan <i>silent resistance</i> , sehingga interpretasi resistensi perlu mengombinasikan

					uji genotipik dan fenotipik.
7	Genotypic to phenotypic resistance discrepancies identified involving β -lactamase genes, blaKPC, blaIMP, blaNDM-1, and blaVIM in uropathogenic <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urmi et al., 2020. ²	Mengidentifikasi diskordansi antara gen β -laktamase (blaKPC, blaIMP, blaNDM-1, blaVIM) dan profil fenotipik pada <i>uropathogenic Klebsiella pneumoniae</i> .	Penelitian ini mengidentifikasi isolat menggunakan metode API-20E dan analisis gen 16s rDNA, pengujian resistansi antimikroba fenotipik menggunakan metode difusi disc Kirby-Bauer diikuti penentuan konsentrasi hambat minimum (MIC), serta deteksi gen resistansi menggunakan <i>polymerase chain reaction</i> (PCR) yang dikonfirmasi melalui <i>sequencing</i> , dengan analisis statistik menggunakan uji chi-square untuk menguji asosiasi data kategorikal.	Ditemukan isolat yang membawa gen karbapenemase namun tetap sensitif secara fenotipik. Hal ini menunjukkan diskordansi genotip-fenotip dan menegaskan keberadaan <i>silent resistance</i> yang berpotensi menyebabkan salah interpretasi hasil AST bila hanya mengandalkan uji fenotipik.
8	Molecular mechanisms of re-emerging chloramphenicol susceptibility in extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales	Graf et al., 2024. ¹²	Menjelaskan mekanisme molekuler diskordansi genotip-fenotip pada Enterobacterales penghasil ESBL, termasuk re-emerging susceptibility terhadap antibiotik tertentu.	Metode penelitian ini melibatkan analisis genomik menyeluruh, pengujian susceptibility fenotipik chloramphenicol, eksperimen evolusi untuk mengevaluasi stabilitas degradasi gen cat, dan asai biokimia untuk mengukur aktivitas <i>chloramphenicol acetyltransferase</i> (CAT) untuk memahami mekanisme yang mendasari <i>re-emerging susceptibility</i> .	Sebagian isolat masih membawa gen resistensi namun tampak sensitif secara fenotipik karena inaktivasi gen, gangguan elemen transposon, atau penurunan ekspresi gen. Hal ini menunjukkan keberadaan <i>silent resistance</i> pada bakteri penghasil ESBL.
9	Comparison of phenotypic antimicrobial susceptibility testing results and WGS-derived genotypic resistance profiles for a cohort of ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> collected from Canadian hospitals: CANWARD 2007-18	Golden et al., 2021. ¹³	Membandingkan kesesuaian antara profil resistensi genotipik berbasis WGS dengan uji fenotipik pada <i>E. coli</i> penghasil ESBL.	Metode penelitian menggunakan pengurutan platform Illumina MiSeq, pendekatan berbasis aturan untuk membandingkan profil resistansi genotipik dengan interpretasi resistansi fenotipik yang dihasilkan menggunakan metode microdilution kaldu CLSI untuk empat antibiotik: <i>ceftriaxone</i> , <i>ciprofloxacin</i> , <i>gentamicin</i> , dan <i>trimethoprim/sulfamethoxazole</i> .	Ditemukan diskordansi antara genotip dan fenotip, di mana gen ESBL terdeteksi namun tidak selalu disertai resistensi fenotipik. Studi ini menekankan pentingnya integrasi data molekuler dan fenotipik untuk interpretasi resistensi yang akurat.
10	Genotype-phenotype concordance and Ct-informed predictive rules	Kardjadj et al., 2025. ¹⁴	Menilai kesesuaian deteksi gen resistensi menggunakan	Metode penelitian mencakup perhitungan metrik konkordansi <i>marker-phenotype</i> dengan sampel stabil, model efek campuran untuk menilai asosiasi	Walaupun sebagian besar hasil genotipik sesuai dengan fenotip, tetap ditemukan

for antimicrobial resistance in adult patients with complicated urinary tract infections: clinical and stewardship implications from the NCT06996301 trial		multiplex PCR dengan hasil uji fenotipik serta dampak klinisnya pada infeksi saluran kemih.	kuantitatif Ct→MIC, analisis ROC untuk mengevaluasi diskriminasi nilai ΔCt dari ketidakrentanan fenotipik, analisis sensitivitas pre-specified termasuk strata kecil ($n \leq 20$) dengan interval kepercayaan bootstrap, dan analisis mediation causal untuk membandingkan lengan PCR-guided versus culture-guided mengenai waktu-ke-antibiotik dan kesuksesan pengobatan.	diskordansi akibat silent resistance dan heteroresistensi. Studi merekomendasikan kombinasi uji molekuler dan fenotipik untuk meningkatkan akurasi deteksi resistensi dan pemilihan terapi antibiotik.
--	--	---	---	--

Diskusi

Resistensi antibiotik pada bakteri Gram-negatif, khususnya *Enterobacterales* penghasil *extended-spectrum B-lactamase* (ESBL), masih menjadi tantangan besar dalam praktik klinis karena berdampak langsung pada pilihan terapi empiris, keberhasilan pengobatan, serta luaran pasien. Peningkatan prevalensi ESBL, terutama pada *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, telah dilaporkan secara luas di berbagai wilayah, termasuk Asia, dan berhubungan erat dengan penggunaan luas sefalosporin generasi ketiga serta antibiotik spektrum luas lainnya.¹ Di sisi lain, pemahaman terhadap mekanisme resistensi β -laktamase yang beragam, termasuk perbedaan antara enzim serin dan metalo- β -laktamase, menunjukkan bahwa keberadaan gen resistensi tidak selalu sejalan dengan ekspresi fenotipik yang terdeteksi melalui uji kepekaan antimikroba konvensional.² Ketidakesesuaian antara hasil fenotipik dan genotipik ini juga diperkuat oleh temuan adanya *silent resistance*, yaitu kondisi ketika determinan resistensi mengalami inaktivasi sementara sehingga isolat tampak sensitif secara fenotip, namun berpotensi kembali mengekspresikan resistensi selama terapi berlangsung.⁴

Lau et al. (2024) meneliti prevalensi dan signifikansi klinis keberadaan gen ESBL pada isolat *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae* yang secara fenotipik dinyatakan ESBL-negatif pada kasus bakteremia di rumah sakit rujukan tersier di Malaysia. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian isolat yang tampak sensitif secara fenotipik ternyata membawa gen ESBL secara genotipik. Temuan ini memiliki implikasi klinis yang penting karena pasien dengan isolat ESBL laten cenderung mengalami luaran klinis yang lebih buruk, termasuk kegagalan terapi awal. Studi ini menegaskan bahwa ketergantungan pada uji fenotipik saja berisiko mengabaikan *silent resistance*, sehingga pemeriksaan genotipik diperlukan sebagai pelengkap dalam pengelolaan infeksi bakteremia.⁶

Son et al. (2021) mengevaluasi kesesuaian antara deteksi gen blaCTX-M dengan hasil uji fenotipik ESBL serta kaitannya dengan luaran klinis pada *E. coli* penyebab *bloodstream infection* di Vietnam. Penelitian ini menemukan adanya diskordansi genotipik-fenotipik, di mana sebagian isolat yang membawa gen blaCTX-M tidak terdeteksi sebagai ESBL secara fenotipik. Isolat dengan karakteristik ini dikaitkan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan isolat tanpa gen ESBL. Hasil tersebut menunjukkan bahwa keberadaan gen ESBL laten dapat berdampak langsung pada keberhasilan terapi dan prognosis pasien, sehingga deteksi molekuler berperan penting dalam menunjang pemilihan terapi antibiotik yang lebih tepat.⁷

Mushtaq et al. (2022) menganalisis korelasi antara identifikasi gen β -laktamase dengan profil kepekaan antibiotik pada bakteri Gram-negatif berdasarkan data laboratorium. Studi ini menunjukkan bahwa keberadaan gen resistensi tidak selalu berbanding lurus dengan pola resistensi fenotipik yang terdeteksi melalui uji kepekaan antibiotik. Beberapa isolat yang

membawa gen B-laktamase masih menunjukkan hasil sensitif secara fenotipik. Diskordansi ini menegaskan bahwa ekspresi gen resistensi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tingkat ekspresi gen dan kondisi uji laboratorium. Oleh karena itu, Mushtaq et al. menekankan bahwa interpretasi hasil uji kepekaan antibiotik harus mempertimbangkan data genotipik untuk menghindari kesalahan penilaian resistensi.⁸

Abdelraouf et al. (2020) meneliti isolat *E. coli* dan *K. pneumoniae* yang resisten terhadap piperacillin-tazobactam tetapi tetap sensitif terhadap sefalosporin generasi ketiga. Studi ini mengungkapkan bahwa sebagian besar isolat membawa gen B-laktamase non-ESBL seperti blaTEM-1 atau blaSHV-1, tanpa keberadaan gen ESBL atau AmpC. Meskipun secara fenotipik menunjukkan resistensi tertentu, hasil uji *in vivo* memperlihatkan efektivitas antibiotik yang berbeda dengan hasil *in vitro*. Temuan ini menunjukkan adanya diskordansi antara hasil uji laboratorium dan respons klinis, serta memperkuat konsep bahwa mekanisme genetik resistensi tidak selalu tercermin secara langsung pada hasil uji fenotipik standar.⁹

Emira et al. (2020) meneliti keberadaan gen karbapenemase yang terekspresi maupun laten pada bakteri Gram-negatif yang secara fenotipik sensitif maupun resisten terhadap karbapenem. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sejumlah isolat yang dinyatakan sensitif secara fenotipik ternyata membawa gen karbapenemase secara genotipik. Fenomena ini menggambarkan adanya *silent resistance* yang berpotensi menjadi sumber kegagalan terapi dan penyebaran resistensi di fasilitas kesehatan. Studi ini menegaskan bahwa metode fenotipik memiliki keterbatasan dalam mendeteksi resistensi laten dan bahwa penggunaan teknik molekuler seperti PCR sangat penting untuk deteksi dini gen resistensi.¹⁰

Davies et al. (2020) membahas fenomena ketidaksesuaian antara profil genotipik dan fenotipik pada uji kepekaan amoksisilin-klavulanat terhadap Enterobacterales penghasil B-laktamase. Studi ini menunjukkan bahwa keberadaan gen B-laktamase tidak selalu diikuti oleh manifestasi resistensi secara fenotipik. Sejumlah isolat yang membawa gen resistensi tetap tampak sensitif pada uji AST konvensional. Davies et al. mengaitkan fenomena ini dengan variasi ekspresi gen, perbedaan regulasi transkripsi, serta kondisi pengujian laboratorium yang dapat memengaruhi hasil uji kepekaan. Temuan ini memperkuat konsep *silent resistance*, yaitu kondisi ketika gen resistensi sudah ada namun belum terekspresi secara fenotipik, sehingga pengujian fenotipik saja berisiko mengunderestimasi keberadaan resistensi.¹¹

Urmi et al. (2020) mengevaluasi uropathogenic *Klebsiella pneumoniae* dengan fokus pada keberadaan gen B-laktamase karbapenemase seperti blaKPC, blaIMP, blaNDM-1, dan blaVIM serta kesesuaiannya dengan hasil uji fenotipik. Penelitian ini menemukan bahwa sebagian isolat yang membawa gen karbapenemase justru menunjukkan sensitivitas fenotipik terhadap karbapenem. Hal ini menegaskan adanya diskordansi antara genotip dan fenotip, yang dapat disebabkan oleh rendahnya ekspresi gen, keberadaan gen nonfungsional, ataupun mekanisme kompensasi bakteri. Studi ini menyoroti bahwa ketergantungan pada uji fenotipik saja dapat menyebabkan salah klasifikasi resistensi dan meningkatkan risiko kegagalan terapi, sehingga pemeriksaan molekuler perlu dijadikan pelengkap.²

Graf et al. (2024) meneliti mekanisme molekuler yang mendasari munculnya kembali sensitivitas terhadap kloramfenikol pada Enterobacterales penghasil ESBL. Penelitian ini menemukan bahwa sebagian isolat yang secara genotipik masih membawa gen resistensi, khususnya gen cat (chloramphenicol acetyltransferase), menunjukkan fenotip sensitif terhadap kloramfenikol. Analisis lebih lanjut mengungkapkan bahwa inaktivasi gen melalui insersi elemen transposon, mutasi, maupun penurunan ekspresi gen menyebabkan gen resistensi tidak berfungsi optimal. Kondisi ini menghasilkan ketidaksesuaian antara genotip dan fenotip, yang merupakan bentuk nyata *silent resistance*. Penelitian ini menegaskan bahwa interpretasi resistensi tidak dapat hanya didasarkan pada keberadaan gen, tetapi juga perlu melihat ekspresi fungsionalnya.¹²

Golden et al. (2021) membandingkan hasil uji kepekaan fenotipik dengan profil resistensi genotipik berbasis whole genome sequencing pada *Escherichia coli* penghasil ESBL. Studi ini melaporkan adanya perbedaan antara deteksi gen ESBL dan hasil fenotipik, di mana isolat yang membawa gen blaCTX-M dan gen ESBL lain terkadang tetap terklasifikasi sensitif pada uji AST. Diskordansi ini diperkirakan berkaitan dengan rendahnya tingkat ekspresi gen, keberadaan gen yang tidak terekspresi, atau kondisi laboratorium yang tidak mencerminkan lingkungan in vivo. Penelitian ini menegaskan bahwa genotipik dan fenotipik bukanlah dua parameter yang selalu identik, dan integrasi keduanya diperlukan untuk menghindari underdiagnosis resistensi.¹³

Kardjadj et al. (2025) mengevaluasi kesesuaian antara deteksi gen resistensi menggunakan multiplex PCR dengan hasil uji fenotipik pada pasien infeksi saluran kemih. Studi ini menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar gen resistensi yang terdeteksi secara molekuler sesuai dengan fenotip non-susceptible, masih ditemukan discordant isolates di mana gen resistensi terdeteksi tetapi hasil fenotipik menunjukkan sensitivitas. Hal ini diduga berkaitan dengan *silent resistance* dan heteroresistensi, di mana subpopulasi bakteri resisten tidak sepenuhnya terdeteksi oleh metode rutin. Penulis merekomendasikan penggunaan kombinasi metode genotipik dan fenotipik dalam praktik klinis untuk meningkatkan akurasi diagnosis resistensi antibiotik.¹⁴

Simpulan

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa produksi *extended-spectrum B-lactamase* (ESBL) pada Enterobacterales merupakan mekanisme resistensi yang kompleks dan tidak selalu tercermin secara akurat melalui uji kepekaan antimikroba berbasis fenotipik. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya diskordansi antara hasil fenotipik dan keberadaan gen resistensi secara genotipik, termasuk kondisi *silent resistance*, yang berpotensi menyebabkan kesalahan interpretasi hasil laboratorium dan pemilihan terapi antibiotik yang kurang tepat. Meskipun uji fenotipik masih menjadi metode utama dalam praktik klinis, temuan ini menegaskan bahwa pendekatan tersebut memiliki keterbatasan dalam mendeteksi seluruh potensi resistensi yang relevan secara klinis. Oleh karena itu, integrasi informasi genotipik dengan hasil uji fenotipik dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai profil resistensi dan mendukung pengambilan keputusan terapi yang lebih rasional. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memperjelas implikasi klinis dari diskordansi genotip-fenotip serta untuk mengembangkan strategi diagnostik yang lebih akurat dan aplikatif dalam pengelolaan infeksi akibat Enterobacterales penghasil ESBL.

Daftar Pustaka

1. Amelia A, Nugroho A, Harijanto PN. Diagnosis and management of infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum B-lactamase. Hospital. 2016;2.
2. Urmi UL, Nahar S, Rana M, Sultana F, Jahan N, Hossain B, et al. Genotypic to phenotypic resistance discrepancies identified involving B-lactamase genes, blaPC, blaIMP, blaNDM-1, and blaVIM in uropathogenic klebsiella pneumoniae. Infect Drug Resist. 2020;13:2863-75.
3. Rebelo AR, Bortolaia V, Leekitcharoenphon P, Hansen DS, Nielsen HL, Ellermann-Eriksen S, et al. One Day in Denmark: Comparison of Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Susceptibility Testing in Bacterial Isolates From Clinical Settings. Front Microbiol. 2022 Jun 10;13.

4. Kime L, Randall CP, Banda FI, Coll F, Wright J, Richardson J, et al. Transient silencing of antibiotic resistance by mutation represents a significant potential source of unanticipated therapeutic failure. *mBio*. 2019;10(5).
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
6. Lau CL, Neoh HM, Periyasamy P, Tg Abu Bakar Sidik TMI, Tan TL, Ramli R, et al. Prevalence and clinical significance of the genotypic carriage among ESBL phenotype-negative *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in bacteremia: a study in a Malaysian tertiary center. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14.
7. Son T Van, Manh ND, Trung NT, Quyen DT, Meyer CG, Phuong NTK, et al. Molecular detection of bla CTX-M gene to predict phenotypic cephalosporin resistance and clinical outcome of *Escherichia coli* bloodstream infections in Vietnam. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Dec 1;20(1).
8. Mushtaq A, Chasan R, Nowak MD, Rana M, Ilyas S, Paniz-Mondolfi AE, et al. Correlation between Identification of β -Lactamase Resistance Genes and Antimicrobial Susceptibility Profiles in Gram-Negative Bacteria: a Laboratory Data Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2).
9. Abdelraouf K, Chavda KD, Satlin MJ, Jenkins SG, Kreiswirth BN, Nicolau DP. Piperacillin-Tazobactam-Resistant/Third-Generation Cephalosporin-Susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Resistance Mechanisms and In vitro-In vivo Discordance. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 1;55(3).
10. Emira AS, Madkour LAEF, Seif NE, Dwedar RA. Expressed and Silent Carbapenemase Genes Detected by Multiplex PCR in both Carbapenem-Resistant and Phenotypically-Susceptible Gram Negative Bacilli. *Alexandria Journal of Medicine*. 2020 Jan 1;56(1):181-8.
11. Davies TJ, Stoesser N, Sheppard AE, Abuoun M, Fowler P, Swann J, et al. Reconciling the potentially irreconcilable? Genotypic and Phenotypic Amoxicillin-Clavulanate Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 1;64(6).
12. Graf FE, Goodman RN, Gallichan S, Forrest S, Picton-Barlow E, Fraser AJ, et al. Molecular mechanisms of re-emerging chloramphenicol susceptibility in extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales. *Nature Communications* . 2024 Dec 1;15(1).
13. Golden AR, Karlowsky JA, Walkty A, Baxter MR, Denisuik AJ, Mccracken M, et al. Comparison of phenotypic antimicrobial susceptibility testing results and WGS-derived genotypic resistance profiles for a cohort of ESBL-producing *Escherichia coli* collected from Canadian hospitals: CANWARD 2007-18. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021 Nov 1;76(11):2825-32.
14. Kardjadj M, Priestly IP, Chavez R, Derrick D, Huard TK. Genotype-Phenotype Concordance and Ct-Informed Predictive Rules for Antimicrobial Resistance in Adult Patients with Complicated Urinary Tract Infections: Clinical and Stewardship Implications from the NCT06996301 Trial. *Diagnostics*. 2025 Nov 21;15(23):2945.