

Systematic Review

Open Access

Analisis Riset Hipervirulensi dan Multi Drug Resisten *Klebsiella pneumoniae*: Studi Bibliometrik Berbasis VOSviewer

Yani Sodiqah^{1,2*}, Dhian Karina Aprilani Hattah¹, Amrizal Muchtar¹

¹Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Ibnu Sina, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: yani.sodiqah@umi.ac.id, Mobile number: +62 81242758187

ABSTRAK

Latar Belakang: Sifat *co-transfer* Gen pengkode *hipervirulensi* (hvKP) dan resistensi antibiotik (MDR-KP) *Klebsiella Pneumoniae* memfasilitasi konvergensi, membentuk *superbug* yang berpotensi menyebabkan wabah dengan gejala berat dan tak terobati. Untuk mengidentifikasi tema riset terbaru mengenai hvKP-MDR-KP, digunakan analisis berbasis co-occurrence dari VOSviewer. Studi ini membantu mengubah metadata publikasi menjadi visualisasi kata kunci sesuai tema penelitian atau cluster pada disiplin ilmu tertentu, dan dianalisis berbasis publikasi dan keilmuan.

Isi: Riset hvKP dan MDR-KP mulai meningkat sejak tahun 2020, didominasi dari negara China (38 %), diteliti di berbagai bidang, terutama pada bidang mikrobiologi (41%), infeksi (38%) dan farmakologi (28%). Dari 39 artikel terpilih 39 kata kunci co-occurrence, membentuk 5 cluster yang saling terkait.

Kesimpulan: Resistensi Carbapenem, prevalensi dan hipervirulensi *Klebsiella pneumoniae* merupakan kata kunci yg paling aktual, sehingga sangat disarankan menjadi tema riset terkait hvKP dan MDR-KP selanjutnya.

Kata kunci: *Klebsiella pneumoniae*; *hipervirulent Klebsiella pneumoniae*; *multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae*; *carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*



Published by :
Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia
Phone:
+62822 9333 0002

Address:
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.
Email:
medicaljournal@umi.ac.id

Article history:

Received: 29 Oktober 2023

Accepted: 28 April 2024

Published: 15 Juli 2024

ABSTRACT

Background: The co-transfer of hypervirulence (hvKP) and antibiotic resistance (MDR-KP) *Klebsiella pneumoniae* genes facilitates convergence, becoming superbugs that potentially cause outbreaks of severe and untreatable diseases. A co-occurrence analysis using VOSviewer was conducted to identify the latest research themes related to hvKP and MDR-KP. This study transformed publication metadata into visualizations of keywords reflecting research themes or clusters within specific scientific disciplines, and analysed into publication-based and scientific-based.

Content: Research interest in hvKP and MDR-KP has significantly increased since 2020, with China leading in publications (38%). The research spans various fields, particularly microbiology (48%), infection (38%), and pharmacology (28%). From 39 selected articles, 39 co-occurrence keywords formed 5 interrelated clusters.

Summary: The most current keywords are carbapenem resistance, prevalence, and hypervirulence of *Klebsiella pneumoniae*. These are recommended as focal themes for future research on hvKP and MDR-KP.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*; multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

PENDAHULUAN

Klebsiella Pneumoniae termasuk bakteri basil gram-negatif yang memiliki genom aksesori plasmid besar dan lokus gen kromosom yg cukup besar. Variasi genom aksesori ini membagi strain menjadi kelompok oportunistik, hypervirulent, dan multidrug-resistant. Genom asesoris Strain *Klebsiella pneumoniae* klasik (cKp), dianggap sebagai patogen oportunistik yang berkolonisasi di permukaan mukosa neonatus, lansia, dan individu dengan gangguan sistem imun. *K. pneumoniae* mempunyai resistensi intrinsik terhadap antibiotik beta laktam, namun di antara sub tipe cKp ini terdapat strain multidrug resisten (MDR), yaitu yang mengkode extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) (seperti, CTX-M, SHV, and TEM) yang menghidrolisis cephalosporins generasi 3, aztreonam, dan kadang sefalosporin generasi ke-4, dan gen yang mengkode carbapenemase. Strain Hypervirulent *K.pneumoniae* (HvKp) lebih sering menyebabkan infeksi invasif community-acquired pada kalangan usia muda dan sehat. Studi epidemiologi menunjukkan *K. pneumoniae* (hvKp) banyak dilaporkan di daerah Asia Timur dan Asia Tenggara atau pada individu keturunan Asia Timur.^{1,2}

Sifat hipervirulen dan MDR ini dapat dimiliki oleh satu individu bakteri *K. Pneumoniae* ketika terjadi konvergensi genetik pembawa kedua sifat tersebut. Isolat konvergensi MDR-hvKp yang diperoleh dari pasien di Norwegia, Inggris, Cina, dan Jerman, dilaporkan pada sebuah studi dari tahun 2009 hingga awal 2020. Konvergensi ini difasilitasi oleh plasmid mosaik *K. Pneumoniae* yang mudah dirakit. Secara epidemiologis, prevalensi konvergen genetik *K. Pneumoniae* ini cukup tinggi dan sangat memungkinkan

untuk semakin meningkat. Di daerah endemik, Carbapenemase dan hvKp (CR-hvKp) telah mencapai 7.4–15% di daerah endemic hvKp dengan Mortality rate hvKp berkisar 3-55%.^{3,4,5} Kekhawatiran terhadap transmisi dan dampak salah satu "superbug" ini dilandasi oleh kemampuan penyebaran secara metastatik yang selanjutnya akan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan, memunculkan banyak riset terkait. Untuk menganalisis riset tentang hipervirulensi dan MDR *K.pneumoniae*, penulis melakukan Studi bibliometrik menggunakan tools berbasis VOSviewer terpublikasi lima tahun terakhir (2019-2024). Studi ini bermanfaat baik bagi komunitas ilmiah maupun publik, karena dapat membantu mengubah metadata publikasi menjadi peta atau visualisasi kata kunci sesuai tema penelitian atau cluster pada disiplin ilmu tertentu, memetakan afiliasi penulis dari jurnal tertentu untuk mengidentifikasi cakupan geografis jurnal, dan memetakan kolaborasi institusional, dll.⁶

METODE

Studi ini menggunakan sumber data primer dari database dalam Web of Science, meliputi publikasi hingga awal 2024. Hasil pencarian menggunakan dua kata kunci (Hypervirulent dan Multi Drug Resistance *Klebsiella pneumoniae*) diperoleh 40 artikel, 3 di antaranya berupa review artikel. Kami menyingkirkan 1 artikel berbahasa Rusia, hingga tertinggal 39 artikel yang siap untuk dianalisis dengan berbagai kategori.

Analisis bibliometrik menggunakan tool software VOSviewer 1.6.19., menemukan total 279 kata kunci dari 39 artikel terpilih. Selanjutnya dilakukan pemilihan tipe analisis, metode penghitungan dan unit yang dianalisis. Tipe analisis dipilih *co-occurrence*, yaitu kemunculan bersama dari kata kunci di seluruh artikel publikasi, dengan metode penghitungan total maupun fraksional dengan seluruh kata kunci sebagai unit yang dianalisis. Setelah itu, ditentukan batas *co-occurrence* sebanyak 3 kali. Dilakukan analisis statistik terhadap 39 publikasi untuk menilai distribusi publikasi terkait tahun publikasi, area riset dan negara yang mempublikasi, kemudian dilakukan analisis berbasis keilmuan; mengenai *Klebsiella pneumoniae*, Virulensi, Hipervirulen, dan Multi Drug Resistance.

ANALISIS BIBLIOMETRIK VOSVIEWER HYPERVIRULENT DAN MULTI DRUG RESISTANCE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

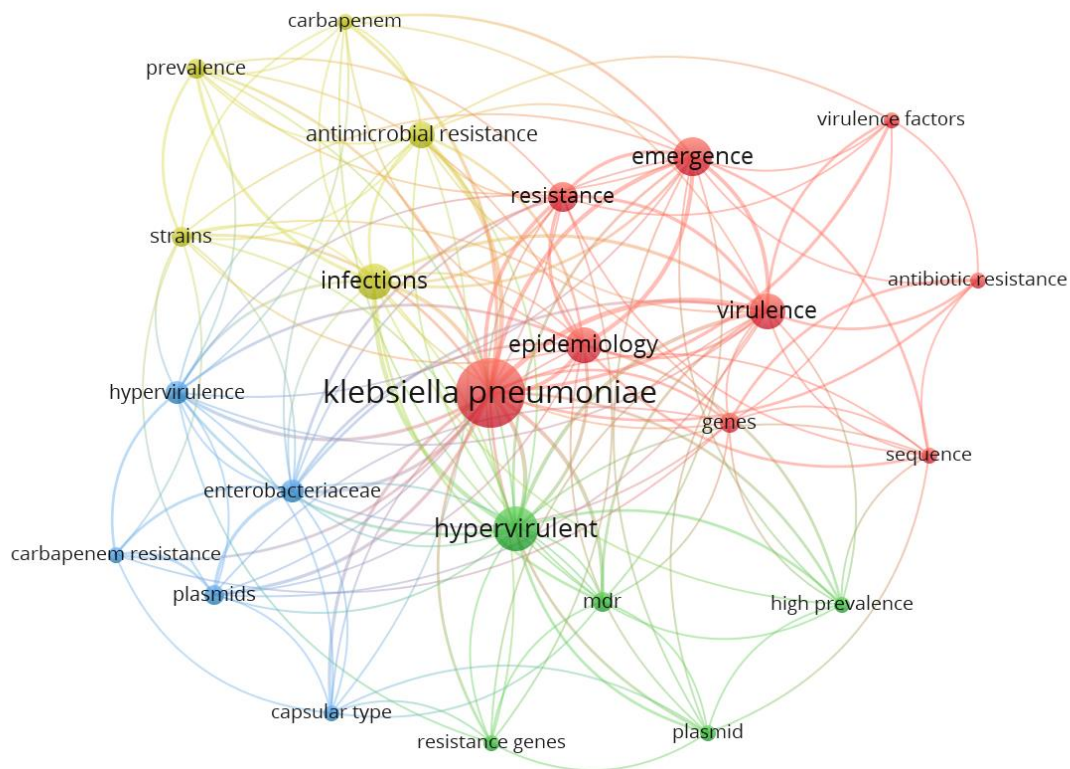
Tabel 1. Artikel terpilih analisis bibliometrik Vosviewer Hypervirulent dan Multi Drug Resistance *Klebsiella pneumoniae*

Judul Artikel	Sumber	Tipe	Tahun
Epidemiological Characteristics and Formation Mechanisms of Multidrug-Resistant Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i>	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY	Review	2020
Genome-Based Analysis of a Multidrug-Resistant Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MICROBIAL DRUG RESISTANCE	Article	2022
Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study	ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND INFECTION CONTROL	Article	2020
Potential therapeutic targets of <i>Klebsiella pneumoniae</i> : a multi-omics review perspective	BRIEFINGS IN FUNCTIONAL GENOMICS	Review	2022
Global surveillance of antimicrobial resistance and hypervirulence in <i>Klebsiella pneumoniae</i> from LMICs: An in-silico approach	SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT	Article	2022
Genome Analysis of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Reveals International High-Risk Pandemic MDR nes Emerging in Tertiary Healthcare Settings in Uganda	PATHOGENS	Article	2023
Genetic Characterization of an ST5571 Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> Strain Co-Producing N DM-1, MCR-1, and OXA-10 Causing Bacteremia	INFECTION AND DRUG RESISTANCE	Article	2022
Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive <i>Klebsiella pneumoniae</i> from South and Southeast Asia	GENOME MEDICINE	Article	2020
Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of <i>Klebsiella pneumoniae</i>	PLOS GENETICS	Article	2019
Genomics of <i>Klebsiella pneumoniae</i> Species Complex Reveals the Circulation of High-Risk Multidrug-Resistant Pandemic Clones in Human, Animal, and Environmental Sources	MICROORGANISMS	Article	2022
Deciphering the gastrointestinal carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i>	INFECTION AND IMMUNITY	Review; Early Access	2024
Characteristics of ST11 KPC-2-producing carbapenem-resistant hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> causing nosocomial infection in a Chinese hospital	JOURNAL OF CLINICAL LABORATORY ANALYSIS	Article	2022
In-silico identification of potential inhibitors against FabI protein in <i>Klebsiella pneumoniae</i>	JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE & DYNAMICS	Article	2024

Distribution of mcr-1 Harboring Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Clinical Specimens and Lytic Activity of Bacteriophage KpnM Against Isolates	INFECTION AND DRUG RESISTANCE	Article	2022
Roles of two-component regulatory systems in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : Regulation of virulence, antibiotic resistance, and stress responses	MICROBIOLOGICAL RESEARCH	Article	2023
Early Response of Antimicrobial Resistance and Virulence Genes Expression in Classical, Hypervirulent, and Hybrid hvKp-MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> on Antimicrobial Stress	ANTIBIOTICS-BASEL	Article	2022
Co-conjugation of Virulence Plasmid and KPC Plasmid in a Clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> Strain	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY	Article	2021
Molecular Profiling of a Multi-Strain Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infection Within a Single Patient	INFECTION AND DRUG RESISTANCE	Article	2023
Genetic diversity and evolution of the virulence plasmids encoding aerobactin and salmochelin in <i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIRULENCE	Article	2021
Detection of carbapenemase-producing, hypervirulent <i>Klebsiella</i> spp. in wastewater and their potential transmission to river water and WWTP employees	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	Article	2021
Characterization of multidrug-resistant and virulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains belonging to the high-risk clonal group 258 (CG258) isolated from inpatients in northeastern Brazil	ARCHIVES OF MICROBIOLOGY	Article	2021
Study on Virulence Genes, Drug Resistance and Molecular Epidemiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> with High Virulence in Inner Mongolia, China	INFECTION AND DRUG RESISTANCE	Article	2023
Genomic insight of extremely drug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST5378 from a paediatric bloodstream infection	JOURNAL OF GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE	Article	2023
Wastewaters, with or without Hospital Contribution, Harbour MDR, Carbapenemase-Producing, but Not Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ANTIBIOTICS-BASEL	Article	2021
Incidence, Risk Factors and Clinical Outcomes of Patients with Hypermucoviscoid <i>Klebsiella</i> in a Tertiary Intensive Care Unit	JOURNAL OF GLOBAL INFECTIOUS DISEASES	Article	2020
In vitro Activity of Apramycin Against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY	Article	2020
The Role of Plasmid and Resistance Gene Acquisition in the Emergence of ST23 Multi-Drug Resistant, Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MICROBIOLOGY SPECTRUM	Article	2022
Characteristics of Environmental <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Klebsiella oxytoca</i> Bacteriophages and Their Therapeutic Applications	PHARMACEUTICS	Article	2023
Carbapenem-resistant hypervirulent ST23 <i>Klebsiella pneumoniae</i> with a highly transmissible dual-carbapenemase plasmid in Chile	BIOLOGICAL RESEARCH	Article	2024

The dynamic evolution and interspecies transfer of a bla _{NDM-1} -bearing fusion plasmid leading to a hypervirulent carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> strain harbouring bla _{KPC-2} in a single patient	JOURNAL OF GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE	Article	2023
Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> is emerging as an increasingly prevalent <i>K. pneumoniae</i> pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China	VIRULENCE	Article	2020
Comparative genome analysis of colistin-resistant OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical strains isolated from two Iranian hospitals	ANNALS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND ANTIMICROBIALS	Article	2021
Distinct evolution of ST11 KL64 <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Taiwan	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY	Article	2023
Prevalence and molecular characterization of antibiotic resistance and associated genes in <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates: A clinical observational study in different hospitals in Chattogram, Bangladesh	PLOS ONE	Article	2021
Virulence analysis and antibiotic resistance of <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates from hospitalised patients in Poland	SCIENTIFIC REPORTS	Article	2023
Resistance and virulence features of hypermucoviscous <i>Klebsiella pneumoniae</i> from bloodstream infections: Results of a nationwide Italian surveillance study	FRONTIERS IN MICROBIOLOGY	Article	2022
A systematic analysis of hypermucoviscosity and capsule reveals distinct and overlapping genes that impact <i>Klebsiella pneumoniae</i> fitness	PLOS PATHOGENS	Article	2021
Impact of Bacteria Types on the Clinical Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis	DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES	Article	2023
Whole genome sequencing snapshot of multi-drug resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains from hospitals and receiving wastewater treatment plants in Southern Romania	PLOS ONE	Article	2020

Penulis menetapkan angka 3, untuk menapis kemunculan bersama kata kunci lebih dari atau sama dengan 3 kali, sehingga dari 279 kata kunci diperoleh 39 kata kunci dengan ikatan terkuat. Gambar 1 di bawah menunjukkan tautan antar kata kunci dari ke-39 publikasi membentuk 5 cluster yang saling terkait erat.



Gambar 1. Tautan kemunculan bersama (co-occurrence) dari kata kunci terkait riset hipervirulensi dan MDR *Klebsiella pneumoniae*.

*Analisis ini menampilkan cluster penelitian yang ditandai berdasarkan kelompok warna.

Tabel 2. Cluster kata kunci terkait riset hvKP dan MDR-KP

CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	CLUSTER 5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Capsular type	Capsular polysaccharide	aerobactin	emergence
beta-lactamase	Carbapenem resistance	Carbapenem resistance	Antimicrobial resistance	epidemiologi
resistensi antibiotik carbapenem	Enterobacteriaceae	Escherichia coli	hypervirulent	resistensi
colistin genes	hypervirulence mechanism	Identification	Infections	sequence
High prevalensi	Molecular epidemiology	Ndm-1	Liver-abscess	St11
mdr	Plasmid prevalence	plasmid	Serotype k1	
virulence	strain	Resistance genes	surveillance	
Virulence factor				

ANALISIS BERBASIS PUBLIKASI

Tahun Publikasi

Analisis VOSviewer menunjukkan bahwa publikasi tentang hipervirulensi dan MDR *Klebsiella pneumoniae* mulai mengalami peningkatan sejak tahun 2020 hingga saat ini. Jumlah publikasi yang tercatat di tahun 2024 tampak masih sedikit, karena data dianalisis belum mencapai setahun penuh, mengingat penelitian ini dilakukan sebelum awal pertengahan tahun 2024. Pada tahun 2019, Li dkk, menemukan evolusi Carbapenem-resistant ST11_KL64 *Klebsiella pneumoniae* yang berbeda di Taiwan, dari negeri asalnya Brasil. Investigasi komponen plasmid strain tersebut menunjukkan rekombinan gen pembawa resistensi dengan gen hipervirulensi yang menyebabkan masalah *public health*, terutama pada tahun 2013 and 2015. Pada tahun-tahun selanjutnya, riset terkait konvergensi genomik hypervirulensi dan MDR terus mengalami perkembangan, seiring dengan usaha penemuan antibiotik baru sebagai solusi. Pada bulan Maret 2024, Khan dkk, secara *in silico* menenukan formula untuk menghancurkan protein FabI pada *Klebsiella pneumoniae*.^{7,8}

Tabel 2. Jumlah publikasi lima tahun terakhir

Tahun	Jumlah Publikasi
2024	2
2023	10
2022	10
2021	8
2020	7
2019	1

Area Riset

Hampir setengah (41.026 %) dari 39 artikel terpilih merupakan riset di bidang mikrobiologi. Bersama dengan penyakit infeksi dan farmakologi farmasi, ketiga bidang ini menduduki 3 teratas bidang keahlian yang melakukan riset terkait hipervirulensi dan MDR *K. Pneumoniae*. Tidaklah mengherankan, karena topik riset ini melibatkan ketiga bidang tersebut mulai dari mikroorganisme penyebab, proses infeksi, hingga antibiotik sebagai terapi farmakologis. Selain itu, bidang keilmuan hereditas genetik, imunologi, sains multidisiplin, dan kesehatan kerja, juga mempublikasikannya, masing-masing di atas 5 %. Selebihnya, meski dalam jumlah yang kecil, riset terkait HvKP dan MDR-KP ini dianalisis di berbagai bidang keilmuan, mulai dari sains dasar (biologi, biofisika, biokimia, parasitologi, virologi) hingga sains terapan (bioteknologi, lingkungan teknologi laboratorium medis, penyakit, hingga lingkungan).

Tabel 3. Area riset terkait hvKP dan MDR-KP

Area Riset	Jumlah	Persentase
Microbiology	16	41.026
Infectious Diseases	15	38.462
Pharmacology Pharmacy	11	28.205
Genetics Heredity	3	7.692
Immunology	3	7.692
Multidisciplinary Sciences	3	7.692
Public Environmental Occupational Health	2	5.128
Biochemistry Molecular Biology	1	2.564
Biology	1	2.564
Biophysics	1	2.564
Biotechnology Applied Microbiology	1	2.564
Environmental Sciences	1	2.564
Gastroenterology Hepatology	1	2.564
Medical Laboratory Technology	1	2.564
Parasitology	1	2.564
Virology	1	2.564

Asal Negara Publikasi

Urutan negara tertinggi penghasil publikasi riset ini adalah Republik Rakyat China (RRC). Jumlahnya 2 kali lipat dari urutan ke-2 dan ke-3. (India dan USA). Dominasi China dalam publikasi hvKP dan MDR KP (38,5%). Hal ini dapat dimengerti, mengingat hvKP pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 1980-an, di Taiwan.⁹ Meskipun terdapat penyebaran ke negara lain, namun penyebaran hvKP di Asia Timur mengalami peningkatan yang jauh lebih pesat.¹⁰ Di ICU sebuah Rumah sakit di Hangzao, China dilaporkan satu kejadian wabah fatal yang berakhir dengan meninggalnya 5 pasien sepsis akibat terinfeksi strain ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae* di akhir bulan Februari hingga April 2016.⁵ Global report tahun 2021 menunjukkan angka prevalensi infeksi hvKP-MDR di China mencapai 9-19 : 1 dibanding dengan negara lain.⁴

Tabel 4. Negara Asal dan persentasi publikasi

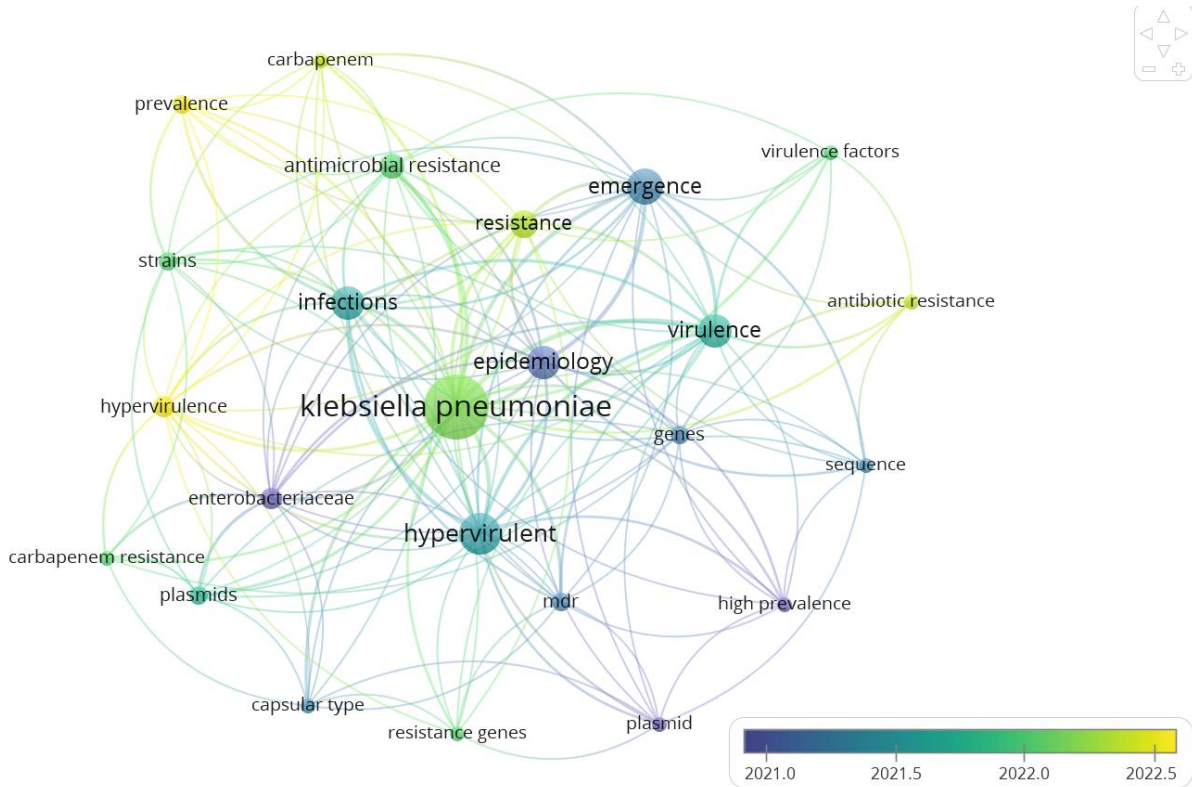
Area Riset	Jumlah	Persentase
Australia	2	5.128
Bangladesh	1	2.564
Brazil	2	5.128
Cambodia	1	2.564
Chile	1	2.564
England	3	7.692
India	5	12.821
Iran	1	2.564
Italy	1	2.564
Laos	1	2.564
Nepal	1	2.564
Pakistan	1	2.564
People's R China	15	38.462
Poland	3	7.692
Romania	2	5.128
Russia	1	2.564
Saudi Arabia	2	5.128
Singapore	1	2.564
South Africa	1	2.564
Sweden	1	2.564
Taiwan	2	5.128
Thailand	1	2.564
Uganda	1	2.564
Usa	5	12.821
Vietnam	1	2.564

ANALISIS BERBASIS KEILMUAN

Evolusi Topik Penelitian

Gambar 2 di bawah ini memperlihatkan evolusi topik penelitian hvKP dan MDR-KP dalam lima tahun terakhir (2019-2024). Semakin terang warna yang ditampilkan, semakin baru pula tema yang diteliti dan dipublikasikan. Riset terkait epidemiologi, *enterobacteriaceae* (sekarang menjadi *enterobacteriales*), plasmid dan MDR lebih dahulu muncul daripada hipervirulen, strain dan infeksi. Setelah hipervirulensi

terakuisisi dengan MDR, topik penelitian mengenai *Klebsiella pneumoniae* sangat mengalami peningkatan. Hal ini ditunjukkan dengan bulatan besar hijau muda pada gambar 2 di bawah. Bersamaan dengan itu, investigasi terhadap gen-gen pembawa sifat resistensi juga menjadi topik yang menonjol. Sedangkan fokus kepada resistensi Carbapenem, prevalensi dan hipervirulensi merupakan topik yg paling aktual.



Gambar 2. Evolusi topik penelitian tentang hvKP dan MDR-KP tahun 2019- awal 2024.

Analisis Bibliometrik Tipe Analisis Co-Occurance

Analisis bibliometrik, terkadang disebut juga dengan istilah scientometrics, merupakan metodologi evaluasi penelitian yang melakukan pengukuran terhadap literatur dengan menggunakan pendekatan statistika sehingga termasuk penerapan analisis kuantitatif. Tipe analisis co-occurrence adalah penghitungan data berpasangan dalam unit pengumpulan. Semakin sering 2 kata kunci ditemukan bersamaan, maka semakin dekat hubungan antar keduanya. Analisis yang diterapkan berbasis matriks kata-kata, dapat mengungkap topik dan trend bidang penelitian. Metode ini bermanfaat bagi para peneliti untuk mempelajari ikhtisar suatu bidang.⁶ Berdasarkan topik di 5 cluster yang terbentuk, tampak "resistensi antibiotik" selalu menjadi bagian setiap cluster riset. Kata lain yang hampir selalu ada di setiap cluster adalah "Hypervirulensi". Kedua kata ini adalah pilihan penulis di awal pencarian, yang ternyata sama-sama memiliki tautan yang kuat dengan gen dan plasmid dari *K. Pneumoniae*. Diketahui bahwa kebanyakan bakteri genus *enterobacteriales* memiliki plasmid yang merupakan elemen genetik ekstrakromosom yang mobil dan mudah terkonjugasi. Plasmid membawa gen asesoris yang berperan penting dalam adaptasi terhadap lingkungan yang kurang menguntungkan dan evolusi bakteri.¹¹ Pada sebuah penelitian filogenetik

K. Pneumoniae disimpulkan subtype gen virulensi dan replicon plasmid terkait dengan resistensi pada 246 genom.¹²

Pada satu cluster ditemukan kata *Eschericia coli*, karena bakteri ini berada dalam genus *enterobacteriales* yang sama-sama memiliki plasmid dan mempunyai habitat yang sama di dalam tubuh manusia sebagai flora normal usus. Hal ini memudahkan proses transkonjugasi antar plasmid dan mengakibatkan persistensi gen hingga menjadi sifat fenotip bakteri. Sebagai contoh, pOXA-48-like plasmids yang sama-sama dimiliki oleh *E.coli* dan *K. Pneumoniae*. Gen yang dibawa oleh pOXA-48-like plasmids ini terdapat pada kolonisasi (flora normal) usus dan bisa menginfeksi beragam host. Di antara sifat yang dibawa oleh pOXA-48-like plasmids yang disebarkan oleh *enterobacteriales* adalah extended-spectrum β -lactamase (ESBL) dan carbapenemase, yang merupakan masalah tertinggi resistensi akibat HAIs.¹²

Hipervirulensi *Klebsiella pneumoniae* (HvKP)

Hipervirulensi ditemukan pada 2 cluster. Cluster pertama terkait **resistensi carbapenem, kapsuler, plasmid, strain, prevalensi dan epidemiologi molekuler dan mekanisme**. Sementara cluster yang lain terkait dengan **resistensi antibiotik, aerobactin, serotype k1, infeksi dan surveillance**. Sejak pertama kali *K. pneumoniae* hypervirulent (hvKp) ditemukan pada kasus abses hepar di Taiwan pada tahun 1986, pathotype ini disebut lebih sering menyerang orang sehat di komunitas dan menyebabkan keparahan klinis karena penyebaran yang cepat ke organ vital seperti mata, paru-paru dan otak.⁹

Kata kunci **kapsuler** berada dalam cluster yang sama dengan hipervirulen, karena kapsul merupakan faktor virulensi utama dari *K. Pneumoniae*. Hiperproduksi kapsul adalah determinan dari hvKP. Mulanya fenotip hypermucoviscous identik dengan hvKP, namun belakangan diketahui bahwa sifat hypermucoviscous dipengaruhi oleh banyak hal dan tidak selalu identik dengan hipervirulensi. Kapsul terdiri dari polisakarida kapsuler strain spesifik yang disebut antigen K (yaitu, K1 dan K2, hingga K79). K1 dan K2 dikaitkan dengan peningkatan patogenitas seperti pada hvKp.¹³ Itu sebabnya, dalam analisis ini, kata kunci **serotype K1** dan hipervirulensi berada dalam cluster yang sama. Dibandingkan dengan fenotip kapsul, marker genotip hipervirulensi seperti *iucA*, *iroB*, *peg-344*, *prmpA* dan *prmpA2*, dan kombinasinya dapat mengidentifikasi hvKP secara lebih akurat.^{14,15} Gen *iucA*, misalnya, mengkode produksi **aerobactin** yang berfungsi sebagai siderofor yang mengikat Fe bebas yang dibutuhkan untuk efisiensi pertumbuhan bakteri. Salmochelin dan aerobactin jarang diproduksi oleh strain klasik tetapi biasanya disekresikan oleh strain hvKP. Peningkatan virulensi salah satunya didukung oleh kemampuan hvKP memproduksi siderofor 6-10 kali lebih banyak dari cKP.^{4,16}

Multi Drug Resistance *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP)

Kata **multi drug resistance** dan **gen, faktor virulensi, betalaktamase, carbapenem, colistin** dan **high prevalensi**. berada dalam cluster yang sama. Mekanisme resistensi antibiotik diawali dari pengkodean genotip. Secara intrinsik (bawaan) *K. pneumoniae* resisten terhadap antibiotik yang biasa digunakan untuk melawan bakteri gram negatif, yaitu ampicillin. Namun, resistensi ini telah berkembang di semua golongan antibiotik. MDR didefinisikan sebagai resistensi ≥ 3 kelas antibiotik selain ampicillin. Kebanyakan resistensi diperoleh dari konjugasi horisontal dari mobile **plasmid**, misalnya yang membawa gen ESBL. Namun yang berasal dari plasmid dapat berintegrasi ke dalam **gen** (kromosom) inti. Keterlibatan gen inti terhadap beberapa antibiotik melibatkan beberapa mekanisme perubahan pada **faktor virulensi** bakteri *K. Pneumoniae* seperti Lipid A, porin, topoisomerase dan protein ribosom. Modifikasi Lipid A menyebabkan resistensi terhadap **colistin** (gen *phoPQ*, *pmrAB*, *mgrB* and *ccrAB*), sedangkan modifikasi Porin untuk resistensi terhadap **Carbapenem** (*ompK35* and *ompK36*). Mutasi topoisomerase penyebab resistensi terhadap **floroquinolon** (*gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE*), sementara mutasi protein ribosomal S10 adalah sumber dari resistensi terhadap tigecyclin (gen *rpsL*). Selain itu, ekspresi Efflux pump dapat menyebabkan MDR, yaitu resistensi sekaligus terhadap carbapenem, flouroquinolon, nitrofurantoin dan tygecyclin melalui pengkodean gen *oqxAB*, *acrAB* (*ramAR*, *rara*, *soxS* and *marA*).¹⁷

Konvergensi HvKP dan MDR-KP

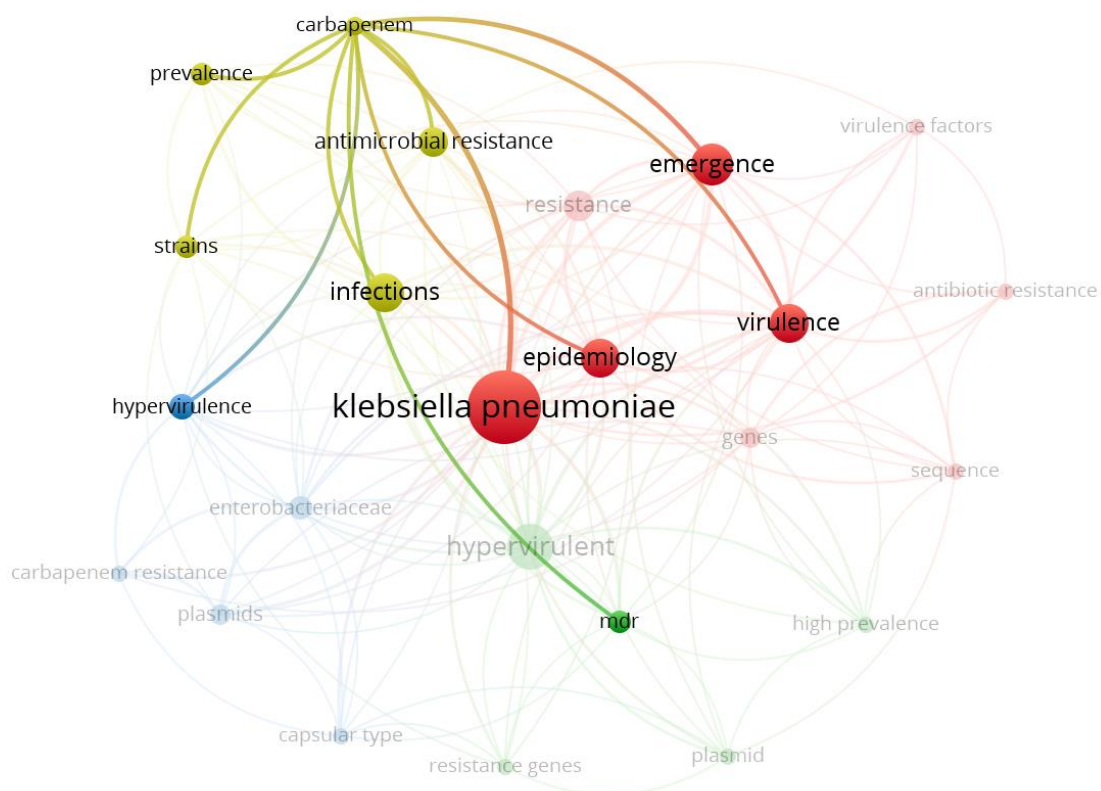
Dari 39 artikel yang dianalisis, hampir 50% mengulas strain penggabungan antara hipervirulen dan resistensi terhadap antibiotik, bahkan MDR. Terdapat 3 mekanisme yang mendasari pembentukan klon MDR-HvKP, yaitu MDR-klasik *K. pneumoniae* (cKP) memperoleh hv plasmid, hvKPs memperoleh plasmid MDR, dan perolehan hibrida plasmid yang mengandung determinan virulensi dan resistensi.¹⁸ Mekanisme hibrida ini merupakan kerja sama antar plasmid yang memiliki mobilitas tinggi. Strain ST2514 hvKP247 misalnya. Gen virulensi stran ini terletak pada plasmid hvKP247-vir dan elemen mobile ICEKp1, yang mampu mentransfer diri sendiri dan membantu proses transfer gen pembawa resistensi hvKP247-MDR. Mekanisme kotransfer ini mempercepat ancaman wabah infeksi dengan severitas dan kegagalan pengobatan yang tinggi.^{19,20}

Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP)

Tiga dari 5 cluster analisis ini menampilkan Resistensi *K. pneumoniae* terhadap Carbapenem. Mobilitas gen dan keterkaitannya dengan resistensi antibiotic generasi 3 menyebabkan ancaman pandemik, terutama di rumah sakit. Karbapenemase yang sudah diidentifikasi sejak tahun 2000-an terus mengalami

peningkatan jumlah maupun variasi genomik. KCP carbapenemase pertama kali diisolasi di USA pada tahun 2000, memiliki beberapa variasi yang menyebar ke negara lain. OXA-48-like Carbapenemase, diisolasi pertama kali di Turki, dan menyebar di negara mediteran. Sedangkan NDM1 Carbapenemase yang pertama kali diisolasi di India, lebih cepat menyebar ke seluruh dunia karena merupakan Carbapenemase yang diproduksi Enterobacteriaceae yang bisa saling terkonjugasi. Selain itu, karena diproduksi bersamaan dengan ESBL (tipe CTX-M, 80% NDM1 Carbapenemase juga resisten terhadap Aztreonam.²¹

Analisis VOSviewer ini memperlihatkan bahwa riset terkait Carbapenem masih aktual dan perlu eksplorasi lebih lanjut, yang ditandai dengan warna yang lebih terang/kuning muda (gambar 2). Adapun kata kunci yang terpaut paling erat dalam satu cluster dengan Carbapenem adalah: infeksi, prevalensi, resistensi antibiotik dan strain. Beberapa kata kunci lain di luar cluster, adalah *Klebsiella pneumoniae*, epidemiologi, emergence, mdr, virulensi dan faktor virulensi (gambar 3).



Gambar 3. Tautan kata kunci Carbapenem dalam riset hvKP dan MDR.

KESIMPULAN

Analisis bibliometrik berbasis co-occurrence yang diproduksi oleh VOSviewer terhadap riset hvKP dan MDR *Klebsiella pneumoniae* menampilkan 5 cluster kata kunci dari 39 artikel. Lonjakan peningkatan riset, terutama dari bidang Mikrobiologi, infeksi dan farmakologi terjadi sejak tahun 2020 hingga sekarang, yang mayoritas berasal dari China. Resistensi Carbapenem, terkait prevalensi dan hipervirulensi merupakan topik yg paling aktual, sehingga sangat disarankan menjadi tema penelitian selanjutnya.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam tulisan ini (terlampir).

Sumber Dana

Review ini tidak menerima pendanaan dari pihak manapun (mandiri).

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada UP3M FK-UMI yang telah memberikan motivasi dalam penulisan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martin, R. M., & Bachman, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018. 8, 4.
2. Lam, M., Wick, R. R., Watts, S. C., Cerdeira, L. T., Wyres, K. L., & Holt, K. E. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. *Nature communications*. 2021. 12(1), 1-16.
3. Mike LA, Stark AJ, Forsyth VS, Vornhagen J, Smith SN, Bachman MA, Mobley HL. A systematic analysis of hypermucoviscosity and capsule reveals distinct and overlapping genes that impact *Klebsiella pneumoniae* fitness. *PLoS pathogens*. 2021 Mar 15;17(3):e1009376
4. Gonzalez-Ferrer, S., Peñaloza, H. F., Budnick, J. A., Bain, W. G., Nordstrom, H. R., Lee, J. S., & Van Tyne, D. Finding Order in the Chaos: Outstanding questions in *Klebsiella pneumoniae* pathogenesis. *Infection and Immunity*. 2021. 89(4), e00693-20
5. Gu, D., Dong, N., Zheng, Z., Lin, D., Huang, M., Wang, L., ... & Chen, S. . A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*. 2018. 18(1), 37-46
6. Sidiq M. Panduan analisis bibliometrik sederhana. Universitas Negeri Jakarta. doi. 2019;10
7. Li YT, Wang YC, Chen CM, Tang HL, Chen BH, Teng RH, Chiou CS, Lu MC, Lai YC. Distinct evolution of ST11 KL64 *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Frontiers in Microbiology*. 2023; Dec 8;14:1291540
8. Khan S, Madhi SA, Olwagen C. In-silico identification of potential inhibitors against FabI protein in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2024 Feb 11;42(3):1506-17.
9. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Archives of internal medicine*. 1986 Oct; 1;146(10):1913-6
10. Sánchez-López J, García-Caballero A, Navarro-San Francisco C, Quereda C, Ruiz-Garbajosa P, Navas E, Dronda F, Morosini MI, Cantón R, Díez-Aguilar M. Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae*: a challenge in community acquired infection. *IDCases*. 2019; Jan 1;17:e00547

11. Alonso-del Valle A, León-Sampedro R, Rodríguez-Beltrán J, DelaFuente J, Hernández-García M, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R, Peña-Miller R, San Millán A. Variability of plasmid fitness effects contributes to plasmid persistence in bacterial communities. *Nature communications*. 2021 May 11;12(1):2653.
12. Du P, Liu C, Fan S, Baker S, Guo J. The role of plasmid and resistance gene acquisition in the emergence of ST23 multi-drug resistant, hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology spectrum*. 2022 Apr 27;10(2):e01929-21.
13. Paczosa, M. K., & Meccas, J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016. 80(3), 629-661
14. Russo, T. A., Olson, R., Fang, C. T., Stoesser, N., Miller, M., MacDonald, U., ... & Johnson, J. R. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *Journal of clinical microbiology*. 2018. 56(9), e00776-18.
15. Russo, Thomas A., et al. An assessment of siderophore production, mucoviscosity, and mouse infection models for defining the virulence spectrum of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Msphere*, 2021, 6.2: 10.1128/msphere.00045-21.
16. Zhu, J., Wang, T., Chen, L., & Du, H. . Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*. 2021. 12, 734.
17. Wyres KL, Nguyen TN, Lam MM, Judd LM, van Vinh Chau N, Dance DA, Ip M, Karkey A, Ling CL, Miliya T, Newton PN. Genomic surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* from South and Southeast Asia. *Genome medicine*. 2020 Dec;12:1-6.
18. Tang, M., Kong, X., Hao, J., & Liu, J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in microbiology*. 2020. 11, 581543.
19. Lv F, Wang W, Luo Y, Wang H, Zhi T, Li X, Guo Z, Zhao Z. Genome-based analysis of a Multidrug-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance*. 2022 Aug 1;28(8):853-60.
20. Juan CH, Fang SY, Chou CH, Tsai TY, Lin YT. Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020 Dec;9:1-8.
21. LAI, Yi-Chyi; LU, Min-Chi; HSUEH, Po-Ren. Hypervirulence and carbapenem resistance: two distinct evolutionary directions that led high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones to epidemic success. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2019, 19.9: 825-837.