

Infeksi Luka Bakar, Mikrobioma dan Penggunaan Mikroorganisme Teraupetik dalam Pengendalian Infeksi Luka Bakar

Deddy Saputra^{1*}

¹ Bagian Bedah Plastik/Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

*E-mail : deddybedahplastik@gmail.com

Abstrak

Luka bakar menimbulkan risiko tinggi infeksi akibat kerusakan struktur pelindung kulit dan terjadinya disfungsi sistem imun. Terapi konvensional seperti eksisi *eschar*, perawatan luka dengan pemilihan terapi topikal dan antibiotik sistemik saat ini terbatas efektivitasnya karena resistensi antimikroba. Tujuan kajian literatur ini adalah untuk meninjau potensi probiotik dan terapi bakteriofag sebagai mikroorganisme teraupetik dalam pengendalian infeksi luka bakar. Analisis mencakup studi pra-klinis pada hewan dan uji klinis skala kecil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aplikasi topikal probiotik, misalnya *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus mundtii* dan bakteriofag dapat menurunkan jumlah bakteri, memperbaiki hasil akhir cangkok kulit, dan mempercepat penyembuhan luka pada model hewan. Probiotik dan bakteriofag menawarkan alternatif sebagai terapi adjuvan yang menjanjikan untuk infeksi luka bakar, terutama melawan patogen multiresisten. Diperlukan uji klinis terstandar berskala besar untuk memvalidasi keamanan, efektivitas, dan prosedur aplikasi sebelum integrasi ke praktik klinik.

Kata kunci: Infeksi luka bakar, probiotik, bakteri multiresisten

Abstract

*Burn wounds pose a high infection risk due to disruption of the skin barrier and immune dysfunction. Conventional treatments like eschar excision, topical dressings, and systemic antibiotics are increasingly compromised because of antimicrobial resistance. This literature review evaluates the potential of probiotics and bacteriophage therapy as therapeutic microorganisms for burn-wound infection control, drawing on preclinical animal studies and small-scale clinical trials. Topical application of probiotics (e.g., *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus mundtii*) and bacteriophages consistently reduced bacterial loads, enhanced graft take, and accelerated wound healing in animal models. These modalities represent promising adjuncts against multidrug-resistant pathogens; however, large-scale, standardized clinical trials are required to confirm their safety, efficacy, and optimal application protocols before routine clinical adoption.*

Keywords: Burn wound infection, probiotic, multiresistant bacteria

I. PENDAHULUAN

Infeksi tetap menjadi penyebab utama kematian bagi pasien luka bakar, meskipun kemajuan dalam manajemen luka bakar meningkatkan hasil dalam beberapa tahun terakhir. Eksisi dini dan pencangkokan *eschar* luka bakar, dressing modern, antiseptik topikal dan antimikroba sistemik memainkan peran penting dalam mencegah infeksi, tetapi terapi antimikroba sistemik tetap merupakan kebutuhan yang relatif sering ketika infeksi mengalahkan pertahanan lokal.¹ Pasien dengan luka bakar berisiko tinggi sepsis karena sejumlah faktor, yaitu kerusakan epitel yang menyebabkan kolonisasi luka dengan patogen, hilangnya sel-sel kekebalan lokal dan protein kekebalan bawaan melalui kehilangan cairan beserta protein, pemasangan alat invasif seperti kateter dan selang bantu nafas, dan keadaan hipermetabolik yang menyebabkan hilangnya protein lebih lanjut yang terlibat dalam respons imun bawaan dan disfungsi neutrofil. Studi yang dilakukan dari tahun 1950-an hingga 1990-an menunjukkan era perawatan luka bakar yang berbeda dalam tingkat morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan luka bakar, serta infeksi sekunder seperti sepsis yang jauh lebih tinggi daripada saat ini.² Ini merupakan hasil dari infeksi bakteri dan kolonisasi permukaan luka bakar yang ditekan tetapi tidak dihilangkan sepenuhnya. Meskipun demikian, era ini telah membentuk pemahaman kita tentang epidemiologi luka bakar dari waktu ke waktu. Infeksi yang timbul dari luka bakar dapat terjadi lebih awal, atau setelah penutupan, dan mungkin terkait dengan prosedur debridemen. Pemeriksaan klinis luka sangat diandalkan untuk menentukan apakah luka merupakan sumber infeksi, karena luka bakar sering membiakkan patogen yang sering menjajah flora dari mikrobioma alami kulit, namun, patogen kolonisasi dapat menyebabkan biofilm dan infeksi ke area cedera luka bakar lokal.³ Peningkatan volume eksudat, perkembangan eksudat purulen, kehilangan

epitel atau kehilangan cangkok, selulitis lokal, saluran sinus atau pembentukan abses adalah tanda-tanda infeksi luka bakar lokal. Infeksi luka lokal menunda penyembuhan luka karena adanya kolonisasi patogen yang berlebihan yang mengembangkan matriks ekstraseluler pada permukaan luka.⁴

Matriks ekstraseluler patogen menghambat epithelisasi ulang dan menjaga luka dalam keadaan inflamasi yang meningkat karena respons inang terhadap keberadaan patogen. Konsekuensi dari keterlambatan ini mempengaruhi jalannya cedera dengan secara langsung mempengaruhi hasil penyembuhan luka, jaringan parut dan respon hipermetabolik terkait terhadap cedera.⁵ Jika tidak diobati, infeksi lokal menyebabkan infeksi sistemik dengan konsekuensi parah untuk penyembuhan luka dan tingkat kematian, ditunjukkan oleh tingkat kematian dua kali lipat pada pasien luka bakar bila dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi. Luka bakar, infeksi, dan sepsis merupakan komplikasi penting karena telah terbukti bahwa 42% hingga 65% kematian akibat luka bakar dikaitkan dengan infeksi, tergantung pada ukuran dan tingkat keparahan luka bakar pada tubuh.⁶ Dalam kasus yang parah yang melibatkan perangkat invasif yang diperlukan untuk dukungan pasien termasuk intubasi dan kateter dan rawat inap yang diperpanjang membuat pasien rentan terhadap infeksi lebih lanjut. Sindrom infeksi yang paling umum pada pasien luka bakar adalah komplikasi yang timbul dari infeksi lokal dan cangkok kulit di lokasi cedera luka bakar, tetapi infeksi juga dapat timbul dan dikaitkan dengan pneumonia dan infeksi saluran kemih.⁷ Pneumonia termasuk pneumonia terkait ventilator pada fase awal luka bakar sangat umum pada mereka dengan luka bakar inhalasi, dengan laporan yang menunjukkan kombinasi cedera oleh api dan lebih dari empat hari ventilasi mekanis meningkatkan frekuensi pneumonia.⁸ Infeksi aliran darah dan saluran kemih dari penggunaan kateter juga dapat terjadi kapan saja. Sepsis tetap

menjadi penyebab utama kematian setelah 24 jam pertama berhasil masuk rumah sakit untuk cedera luka bakar dan tetap sebagai risiko bahkan setelah dua minggu pertama masuk. Kultur pengawasan luka harus dilakukan secara teratur. Selain itu, skrining rutin usap hidung, pangkal paha dan aksila untuk *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), dan usap untuk VRE dan bakteri Gramnegatif yang resistan terhadap banyak obat harus dilakukan, untuk memandu terapi antimikroba empiris jika sepsis berkembang.⁹

II. IMUNOSUPRESI LUKA BAKAR DAN INFEKSI LUKA

Sementara banyak faktor berkontribusi terhadap tingkat kematian inang selama infeksi luka bakar, sebagian besar kasus telah dikaitkan dengan "disregulasi sistem kekebalan tubuh" pasien. Interaksi kompleks respon imun bawaan dan adaptif yang buruk selama infeksi dapat menyebabkan keadaan immunosupresi yang luas.¹⁰ Dalam kebanyakan kasus, luka bakar pada kulit mendorong sitokin yang diperkuat, prostaglandin, prostanoid vasoaktif dan pelepasan leukotrien sementara kemotaksis neutrofil dan fagositosis berkurang selama periode waktu ini dengan produksi limfokin yang lebih sedikit oleh makrofag.¹¹ Selain itu, sel-sel penekan meningkat yang menyebabkan jumlah pembunuh alami (NK) dan sel T helper berkurang. Dalam hal imunitas penghalang fisik, hilangnya lapisan kulit alami dan protein terkoagulasi di sekitar area infeksi dalam hubungannya dengan jaringan avaskular dapat menyebabkan kolonisasi mikroba. Dalam kebanyakan kasus, kolonisasi ini menyebabkan invasi oleh mikroorganisme untuk menimbulkan infeksi luka bakar.² Mengendalikan infeksi semacam itu membutuhkan kerja sama dari dokter penyakit menular, apoteker, dan ahli bedah luka bakar. Untuk mengurangi tingkat infeksi, intervensi klinis telah berkonsentrasi pada operasi rekonstruksi dini, penutupan kulit menggunakan teknologi pembalut dan

aeriasi inovatif, dan terapi antibiotik yang tepat.¹²

III. DETEKSI MIKROORGANISME

Laboratorium mikrobiologi klinis memulihkan dan mengidentifikasi patogen potensial dari luka bakar di kedua penyeka superfisial dan sampel jaringan. Paling umum, pewarnaan Gram digunakan untuk menunjukkan tingkat kolonisasi luka invasif namun hasil yang lebih dapat diandalkan dapat diperoleh dengan pewarnaan jeruk acridine selektif asam nukleat yang tahan terhadap pencucian bakteri yang diinduksi alkohol dari slide. Kehadiran polimorf dalam mikroskop sangat penting dalam membedakan kolonisasi luka bakar dari infeksi invasif. Kultur rutin penyeka luka bakar menghasilkan informasi penting tentang patogen potensial yang bertanggung jawab atas kolonisasi dan infeksi serta antibiogram terkait. Penyeka yang diambil dari luka bakar yang terinfeksi digunakan untuk menginokulasi agar Darah Kuda (HBA) dan piring agar MacConkey. Setelah 24 jam inkubasi aerobik pada suhu 37 C, lempeng biasanya ditinjau untuk pertumbuhan, namun dalam kasus diagnosis infeksi dalam atau invasif, kultur anaerob juga dilakukan dengan lempeng diinkubasi dan diperiksa setelah tiga hari. Identifikasi cepat organisme infeksiif sangat penting untuk memandu terapi antimikroba yang tepat, dan memainkan peran penting dalam mengurangi biaya perawatan kesehatan dan waktu masuk rumah sakit yang terkait dengan infeksi luka bakar. Metode baru termasuk matriks dibantu laser desorpsi / ionisasi spektrometri massa (MALDI-TOF MS, Bruker, Australia) serta deteksi asam nukleat dan antigen untuk bakteri, jamur, atau deteksi virus telah diselidiki. MALDI-ToF telah menjadi alat pilihan untuk identifikasi bakteri dan jamur dan digunakan di seluruh dunia di laboratorium. Ia bekerja dengan menganalisis ion dari sampel yang dihasilkan menggunakan sinar laser untuk menentukan rasio massa terhadap

muatannya, dan kemudian membandingkan spektrum ini dengan spektrum referensi. Meskipun memberikan hasil yang cepat di tempat, kultur murni diperlukan sehingga waktu untuk identifikasi diperpanjang tergantung pada tingkat pertumbuhan organisme yang diminati.¹³

IV. KOLONISASI VS INFEKSI MIKROORGANISME

Meskipun cedera termal biasanya segera mensterilkan lokasi luka bakar, kolonisasi luka dengan mikroorganisme terjadi seiring waktu. Hal ini terjadi karena kolonisasi ulang dengan mikroflora pasien sendiri, atau melalui transfer kontak dengan permukaan yang terkontaminasi, elemen dan petugas kesehatan yang terjajah. Tingkat keparahan luka bakar dalam hubungannya dengan berbagai organisme penjajah merupakan faktor risiko untuk infeksi luka invasif, dengan bakteri komensal termasuk spesies *Staphylococcus*, spesies *Corynebacterium* dan spesies *Peptococcus*.⁶ Penting untuk membedakan kolonisasi luka bakar dari infeksi. Meskipun kedua luka berkoloni dan luka bakar tumbuh mikroorganisme ketika diuji, kolonisasi berbeda dari infeksi dengan adanya tanda-tanda infeksi klinis. Tidak ada perbedaan klinis yang khas antara luka bakar yang steril atau dijajah, namun, ketika luka menjadi terinfeksi, tanda-tanda klinis seperti eritema, pembengkakan, nyeri, keluarnya cairan bernanah, hadir dan memerlukan perawatan.¹⁴ Perawatan antibiotik yang tidak perlu pada luka bakar yang dijajah dan tidak terinfeksi dapat menyebabkan lebih banyak kerusakan dengan berdampak pada pembentukan kembali flora kulit asli sehingga menyediakan platform untuk patogen oportunistik dan patogen resisten multi-obat ke dalam luka. Kelompok ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies *Enterobacter*) adalah organisme dominan yang terkait dengan infeksi luka bakar

kulit.¹⁵ Banyak organisme bakteri yang terdaftar membawa beberapa faktor virulensi yang mendukung invasi jaringan pada inang luka bakar, dengan beberapa terkait dengan resistensi antibiotik. Sifat luas dari daftar ini menyoroti pentingnya penatalaksanaan antibiotik yang disesuaikan dengan luka bakar individu. Tergantung pada lokasi geografis, kuantitas dan keragaman masuknya pasien, ketersediaan perawatan kesehatan atau standar perawatan dan pedoman pengobatan, profil mikrobiologis bervariasi antara pusat luka bakar yang berbeda. Untuk memastikan pengobatan yang tepat untuk setiap korban luka bakar individu tercapai, profil biotik mikro masing-masing pusat luka bakar harus dipertimbangkan dengan antibiogram masing-masing menjadi penting untuk pengelolaan antibiotik.¹⁶

V. MIKROBIOMA INFEKSI LUKA BAKAR

A. BAKTERI PATOGEN: ORGANISME GRAM POSITIF

- 1. Stafilokokus:** Patogen paling umum yang terkait dengan infeksi luka bakar adalah *Staphylococcus aureus*. Kolonisasi asimtomatik dengan patogen ini dapat terjadi pada individu tanpa luka bakar, namun infeksi oportunistik sering terjadi setelah luka bakar yang dapat meningkatkan morbiditas dan risiko mortalitas. Infeksi jaringan lokal dengan *S. aureus* dapat menyebar menyebabkan infeksi sistemik, dibantu oleh kemampuan bakteri untuk menghasilkan racun dan produk sampingan. Kemampuan *S. aureus* untuk memperoleh resistensi metisilin melalui gen *mecA* juga berkontribusi terhadap infeksi yang lebih invasif yang lebih sulit diobati. Beberapa faktor virulensi *S. aureus* juga ada pada *Staphylococcus lugdenensis*, memungkinkannya menyebabkan infeksi meniru yang terkait dengan *S. aureus*.

2. **Streptokokus:** Sebelumnya penyebab utama infeksi luka bakar, streptokokus sekarang dapat dihilangkan dengan penisilin. Streptokokus hemolitik beta memiliki beberapa faktor virulensi yang menyebabkan infeksi invasif jika tidak diobati dan menghadirkan risiko kegagalan cangkok yang lebih tinggi. Grup A Streptococcus (*S. pyogenes*) menimbulkan tantangan paling besar diikuti oleh Grup B Streptococcus (*S. pyogenes*). Streptokokus alfa-hemolitik dapat hadir sebagai flora penjajah dan dapat menyebabkan infeksi dalam beberapa kasus.

3. **Enterokokus:** Enterokokus memiliki kemampuan mengumpulkan dan berbagi elemen yang dimediasi plasmid yang mengandung faktor virulensi dan penanda resistensi antibiotik yang meningkatkan kebugaran kelangsungan hidup mereka di bawah kondisi lingkungan yang menantang di unit ketergantungan tinggi. Studi menggambarkan beberapa faktor virulensi terkait termasuk adhesin pengikat kolagen (dikodekan oleh ace), adhesin, cytolysin A, gelatinase, hyaluronidase, pili dan zat agregasi.¹⁷

B. BAKTERI PATOGEN: ORGANISME GRAM NEGATIF

1. Non-enterobacterales umum

Pseudomonas aeruginosa: *P. aeruginosa* dari flora gastrointestinal endogen pasien dan/atau sumber lingkungan adalah penyebab paling umum dari infeksi luka bakar di banyak pusat luka bakar. Organisme ini menghasilkan sejumlah faktor virulensi terkait sel (adhesin, alginat, pili, flagela, dan lipopolisakarida) dan ekstraseluler (elastase, eksoenzim S, eksotoksin A, hemolisin, protein pengikat besi, leukokidin, dan protease) yang memediasi sejumlah proses, termasuk adhesi, akuisisi nutrisi, penghindaran

sistem kekebalan tubuh, pembunuhan leukosit, kerusakan jaringan, dan invasi aliran darah. *P. aeruginosa* juga membawa banyak sifat resistensi antimikroba intrinsik dan didapat yang membuat luka bakar yang terinfeksi sulit diobati. *Acinetobacter baumannii* kompleks: Diamati dengan meningkatnya frekuensi, organisme ini dapat menyebabkan banyak infeksi oportunistik, termasuk pneumonia dan orang-orang dari situs bedah dan saluran kemih. Kedua setelah *P. aeruginosa* dalam frekuensi, organisme ini memiliki kapasitas yang ditingkatkan untuk transfer antara pasien karena kemampuannya untuk bertahan hidup dalam kondisi kering dan basah serta pada benda hidup dan mati, baik logam atau plastik. *Acinetobacter spp.* dapat mengembangkan resistensi dengan cepat dan dapat menjadi resisten terhadap banyak antibiotik. *Stenotrophomonas maltophilia*: *S. maltophilia* bakteri yang sangat virulen terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di unit luka bakar. Budaya positif biasanya berasal dari pasien cedera api, ventilasi mekanis besar membakar total luas permukaan tubuh keterlibatan, dan biasanya tinggal di rumah sakit yang berkepanjangan. Banyak fitur virulensi seperti enzim ekstraseluler, motilitas bakteri dan pembentukan biofilm.¹⁸

2. **Non-Enterobacterales lainnya:** Bakteri gram negatif non-fermentatif oportunistik yang tidak umum lainnya termasuk *Aeromonas spp.* *Vibrio spp.* terkait dengan lingkungan perairan yang terkontaminasi; organisme lain termasuk *Chryseobacterium indologenes*, *C. meningosepticum*, dan *Burkholderia cepacia* semua penjajah potensial dari daerah luka bakar yang terpapar.¹⁹

3. **Enterobacterales:** *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*,

Serratia, Proteus spp. adalah semua koloni potensial kulit dan juga terkait dengan bakteremia, pneumonia, dan infeksi saluran kemih. Kerentanan antibiotik tidak dapat diprediksi untuk beberapa Enterobacterales. Resistensi terhadap aminoglikosida, sefalosporin, kuinolon dan karbapenem menjadi perhatian dan memerlukan pengujian kerentanan.¹⁹

C. ANAEROB

Anaerob dominan yang diisolasi dari luka bakar termasuk *Bacteroides* spp., *Peptococcus*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., dan *Peptostreptococcus*, dan biasanya dikaitkan dengan infeksi dalam di situs perianal dan oral setelah luka bakar listrik.¹⁹

D. JAMUR CANDIDA SPP

Candida albicans adalah ragi yang paling umum ditemukan dalam kultur darah dari pasien luka bakar di ICU. Isolasi spesies *Candida nonalbicans* masih menjadi masalah, khususnya *C. tropicalis* dan *C. krusei* yang sering mengakibatkan tingkat kematian yang lebih tinggi yang menyertai infeksi jamur dalam. Jamur berserabut: *Aspergillus*, *Fusarium*, dan *zygomycetes* (*Rhizopus* dan *Mucor*) kurang umum tetapi ketika ini menghasilkan infeksi yang lebih agresif dan invasif daripada spesies *Candida*. Pengobatan untuk infeksi ini berfokus pada eksisi cepat lengkap dari jaringan yang terbakar dan pencangkokan yang tepat.²⁰

E. VIRUS

Meskipun jarang, infeksi virus biasanya disebabkan oleh reaktivasi virus laten karena kondisi immunocompromised pasien setelah luka bakar parah. Virus herpes, meliputi virus Herpes simpleks dan virus Varicella zoster, adalah agen infeksi virus yang paling umum pada pasien luka bakar.²¹

VI. PENGOBATAN INFEKSI LUKA BAKAR SAAT INI

A. PENGOBATAN TOPIKAL INFEKSI LUKA BAKAR

Ion perak pada luka bakar memiliki sejarah panjang karena sifat antimikroba intrinsik yang terkait dengan ion perak. Dengan aplikasi topikal perak pada luka bakar, ada banyak bukti bahwa pembalut tersebut memiliki potensi untuk meminimalkan risiko sepsis dan mempromosikan penyembuhan luka. Studi skala besar juga menunjukkan bahwa konsentrasi perak yang tersebar oleh dressing memiliki aktivitas biosida terhadap berbagai organisme patogen, namun unsur itu sendiri tidak menghindari infeksi. Agen tidak menembus eschar karena ion perak dengan cepat diendapkan setelah kontak dengan protein atau permukaan kationik. Namun ada beberapa kekhawatiran mengenai kemungkinan resistensi silang perak dengan antibiotik dan implikasi resistensi antimikroba berikutnya. Terlepas dari kekhawatiran ini, ini adalah produk yang saat ini banyak digunakan dalam pengendalian infeksi luka bakar dan modalitas pengobatan topikal alternatif saat ini sedang diselidiki untuk mengatasi keterbatasan ini.²²

B. PENGOBATAN SISTEMIK

Pengobatan sistemik infeksi pada pasien luka bakar Ada sejumlah kompleksitas mengenai penggunaan terapi antimikroba pada pasien luka bakar. Pertama, bisa sulit untuk mendiagnosis infeksi, dan karena itu menentukan perlunya terapi antimikroba sistemik. Pada pasien luka bakar yang sakit kritis, unsur-unsur Sindrom Respons inflamasi Sistemik (SIRS) untuk membakar luka dapat meniru infeksi: demam, takikardia dan penanda inflamasi yang meningkat adalah bagian kardinal dari respons sepsis juga. SIRS dapat bertahan lama melampaui periode penyakit kritis pada beberapa pasien, tetap menjadi sumber kesulitan diagnostik yang berkelanjutan. *American Burn*

Association telah membahas masalah ini dengan memberikan definisi konsensus sepsis pada pasien dengan luka bakar, termasuk berkurangnya jumlah trombosit, intoleransi makanan, asidosis metabolik, mengurangi output urin, dan meningkatkan denyut jantung dan laju pernapasan. Namun, ada pertimbangan atas kegunaan ini, dengan beberapa penulis menyarankan skor SOFA-3 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi. Protein C-reaktif dapat meningkat pada SIRS dan sepsis, dan prokalsitonin dapat meningkat baik oleh infeksi bakteri dan cedera jaringan. Biomarker baru, termasuk profil sitokin, neutrofil yang belum matang beredar DNA bebas, dan teknologi omics (transcriptomics, proteomics dan metabolomik), sedang diselidiki untuk meningkatkan diagnosis sepsis pada pasien luka bakar.²³

Selain itu, patogen sering dibiakkan dari berbagai situs kerusakan jaringan, sementara tidak selalu menyebabkan infeksi invasif. Misalnya, *S. aureus* dan *H. influenzae* sering tumbuh dari sampel pernapasan pasien dengan cedera inhalasi, sementara tidak selalu menyebabkan pneumonia. Karena mikrobiologi kompleks luka bakar, dan dalam pengaturan sepsis berat, terapi antimikroba spektrum luas sering diperlukan sambil menunggu hasil kultur luka. Terapi empiris dapat dipandu oleh hasil kultur pengawasan luka, dan pengetahuan tentang antibiogram lokal dan patogen nosokomial multi-resisten berguna untuk mengarahkan terapi empiris. Jika hasil kultur tersedia, terapi antimikroba harus disederhanakan untuk menutupi patogen ini. Karena pasien luka bakar sering tinggal lama di rumah sakit, dengan risiko infeksi nosokomial yang berkepanjangan karena fungsi penghalang kekebalan tubuh yang terganggu, paparan terpendek terhadap antimikroba spektrum luas diinginkan untuk mengurangi perkembangan resistensi antimikroba. Dalam 48 jam pertama setelah cedera, antimikroba yang menargetkan luka bakar awal dan patogen saluran pernapasan, seperti *S. aureus*

dan *H. influenzae*, dapat digunakan, dan pertimbangan diberikan untuk cakupan Gram-negatif spektrum yang lebih luas jika ada paparan lingkungan yang signifikan setelah luka bakar. Setelah 48 jam, vankomisin harus digunakan jika pasien dijajah dengan MRSA atau *Bacillus cereus*, atau jika infeksi terkait kateter dicurigai, dan harus dihentikan setiap kali organisme alternatif atau sumber sepsis telah didiagnosis. Ini harus dikombinasikan dengan penisilin anti-pseudomonal atau sefalosporin seperti piperacillin-tazobactam, cefepime atau ceftazidime. Karbapenem seperti meropenem, atau ceftolozane-tazobactam harus digunakan jika diketahui ada kolonisasi luka Gram-negatif yang resistan terhadap banyak obat. Bakteri Gram-negatif yang resisten terhadap karbapenem telah menjadi lebih umum selama beberapa dekade terakhir, dengan prevalensi enzim karbapenemase yang berbeda sangat dipengaruhi oleh epidemiologi lokal. Kombinasi inhibitor beta-laktam-beta-laktamase yang lebih baru berguna untuk beberapa karbapenemase ini; misalnya, ceftazidime-avibactam berguna untuk blaKPC karbapenemase, tetapi tidak berguna untuk metallo-beta-laktamase seperti blaNDM atau blaIMP. Kombinasi baru aztreonam dengan ceftazidime-avibactam dapat digunakan untuk mengobati bakteri Gram-negatif dengan enzim ini. Ketersediaan obat baru yang mengobati infeksi Gram-negatif yang resisten terhadap banyak obat telah menyebabkan penurunan ketergantungan pada agen nefrotoksik seperti aminoglikosida dan colistin. Infeksi anaerob jarang terjadi dan cakupan empiris biasanya tidak diperlukan. Infeksi jamur, paling sering *Candida albicans* atau non-*albicans candidaemia*, kurang umum tetapi dapat terjadi, umumnya di hadapan perangkat invasif, khususnya dalam pengaturan klinis perawatan intensif. Antijamur empiris biasanya tidak diperlukan tetapi dapat dipertimbangkan pada sepsis berat jika ada kolonisasi multi-situs dengan *Candida*, adanya kateter vena sentral dan umpan

enteral. Keragaman global antara pusat luka bakar mengalami beragam profil mikrobiotik di mana keterlibatan ahli mikrobiologi klinis lokal, penyakit menular dan staf penatalayanan antimikroba dalam pemilihan dan dosis antimikroba merupakan komponen kunci dari pengobatan sepsis. Dosis optimal antimikroba pada pasien luka bakar memerlukan pertimbangan cermat terhadap farmakokinetik mereka yang berubah. SIRS, sepsis, dan keseimbangan cairan yang berubah dapat menyebabkan peningkatan pembersihan ginjal.^{8,24}

Antimikroba yang diekskresikan secara renal seperti beta-laktam dan vankomisin, dan volume distribusi yang berubah dapat menyebabkan paparan obat yang tidak memadai di kompartemen yang relevan. Imobilitas berkepanjangan dapat menyebabkan hilangnya massa otot dan kesulitan memperkirakan bersihan kreatinin. Usia ekstrem juga mempengaruhi farmakokinetik dan estimasi klirens kreatinin. Perhitungan dosis dapat dibantu oleh tim penatalayanan antimikroba yang berpengalaman, dan pemberian dosis yang sedang berlangsung dapat dibantu dengan penggunaan pemantauan obat terapeutik dalam situasi tertentu. Karena penggunaan kami untuk pilihan pengobatan sistemik mulai habis, pencarian solusi alternatif terus berlanjut. Kebutuhan untuk pencegahan infeksi alternatif dan pengendalian infeksi pada luka bakar karena keterbatasan standar perawatan saat ini baik dalam penggunaan perak topikal dan antibiotik sistemik karena telah memperluas penelitian ke modalitas pengobatan baru menggunakan mikroorganismes terapeutik. Terapi probiotik dan bakteriofag adalah mikroorganismes terapeutik yang berada di garis depan modalitas pengobatan alternatif untuk mengobati luka bakar, cedera, infeksi luka.²⁵

VII. MIKROORGANISME TERAPEUTIK BARU UNTUK INFEKSI LUKA BAKAR

A. PROBIOTIK PADA INFEKSI LUKA BAKAR

Menurut WHO, probiotik adalah "mikroorganismes hidup yang, bila diberikan dalam jumlah yang memadai, memberikan efek kesehatan pada inang". Didefinisikan oleh WHO pada 1960-an, teori probiotik pertama kali dilaporkan pada tahun 1910 ketika Metchnikoff menerbitkan konsumsi besar susu yang mengandung *Lactobacillus* pada petani Bulgaria dan mendalilkan efeknya terhadap umur mereka. Penggunaan probiotik sebagian besar dilaporkan untuk penyakit gastro-intestinal akut dan kronis, dengan probiotik sedang diselidiki secara ekstensif untuk penggunaan klinis pada gastroenteritis, diare terkait antibiotik, dan penyakit radang usus seperti penyakit Crohn dan kolitis ulserativa dimana mereka tunduk untuk memenuhi persyaratan kriteria spesifik yang mengatur definisi mikroorganismes seperti yang dirancang oleh spesialisasi gastrointestinal. Probiotik yang paling diselidiki dan terdefinisi dengan baik adalah spesies *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan probiotik telah berkembang menjadi spesialisasi lain, proses penyakit dan sistem organ, menyelidiki lebih lanjut penggunaan probiotik pada infeksi saluran urogenital, otitis media, pencegahan kanker dan penyakit atopik termasuk alergi, dermatitis dan eksim. Probiotik memberikan efek penghambatan pada patogen tanpa mempengaruhi flora asli. Mereka menghambat sistem penginderaan kuorum patogen dan pertumbuhan dengan melepaskan molekul bioaktif, mereka co-agregat dengan patogen, membentuk kompleks agregat yang dihilangkan dan menggantikan patogen dari permukaan kulit karena afinitas tinggi mereka untuk mengikat dengan reseptor sel epitel. Efek antagonis *L. plantarum*, *L. acidophilus* dan *L. reuteri* telah ditunjukkan secara in-vitro terhadap

patogen luka termasuk *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan *A. baumannii*. Penggunaan probiotik dalam luka bakar dan penyembuhan luka bakar telah diselidiki oleh berbagai kelompok dalam beberapa penelitian hewan in-vivo dengan hasil yang menjanjikan yang telah mengarah pada penyelidikan dalam penggunaan klinis probiotik dalam manajemen cedera luka bakar.²⁶

1. Studi pra-klinis probiotik

Penelitian pada hewan telah menunjukkan kemanjuran dalam pencegahan dan manajemen infeksi luka dengan penggunaan probiotik secara topikal, terutama menyelidiki kemanjurannya terhadap *P. aeruginosa*. *L. plantarum* secara efektif mengurangi beban bakteri *P. aeruginosa* pada jaringan kulit terbakar yang diinokulasi baik pada tikus dan penelitian tikus, ketika baik secara topikal diterapkan dalam bentuk film atau disuntikkan ke jaringan yang terbakar dan sekitarnya. Argenta et al. selain itu menemukan penurunan angka kematian pada tikus yang diobati probiotik. Sebuah studi pada kelinci yang menyelidiki efek antagonis *L. plantarum* pada *P. aeruginosa* menemukan bahwa panjang dan tingkat infeksi berkurang secara signifikan ketika diobati dengan probiotik, selain pengurangan jaringan parut. Efek positif dalam pencegahan infeksi luka ditunjukkan oleh Surmeli et al pada tikus yang menerima aplikasi topikal *L. plantarum* sebelum inokulasi dengan MRSA. Hasil penelitian menunjukkan berkurangnya beban bakteri dibandingkan dengan kontrol positif (MRSA saja). Dengan hasil yang menjanjikan dalam infeksi luka dan pencegahan probiotik dalam penelitian pada hewan, penyembuhan luka dan regenerasi jaringan juga positif terpengaruh seperti yang ditunjukkan oleh penelitian pada tikus dengan penerapan *E. mundtii* dalam sistem

pengiriman *bioscaffold* ke jaringan yang terbakar dengan hasil yang menunjukkan peningkatan tingkat penyembuhan luka, deposisi kolagen yang lebih tinggi dan pembentukan folikel rambut. Ditunjukkan oleh studi pra-klinis ini, aplikasi topikal probiotik adalah metode pengiriman yang menjanjikan sebagai alternatif untuk perak atau modalitas pengobatan topikal lainnya dalam manajemen infeksi luka bakar.²⁶

2. Uji klinis probiotik

Aplikasi probiotik dalam pencegahan dan pengendalian infeksi luka bakar telah dipelajari oleh berbagai kelompok dengan hasil yang bervariasi. Karena keterbatasan dalam studi berbasis bukti kohort besar, penggunaan klinis probiotik berkisar dari studi kasus untuk acak *double-blinded*, kontrol atau uji coba berbasis plasebo. Probiotik strain didominasi diselidiki dalam luka bakar klinis sebagian besar dari spesies *Lactobacillus* dan termasuk *L. plantarum*, *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. delbrueckii*, *L. reuteuri*, *B. infantis* dan *S. boulardii*. Dari jumlah tersebut *Culturelle* adalah formula probiotik komersial yang paling banyak digunakan, yang terdiri dari *L. rhamnosus GG*, yang telah diselidiki secara klinis pada pasien luka bakar tetapi produk lain seperti ECOTEC, Yakult, dan Ultralevure juga telah dilaporkan tahir et al pada tahun 2014. Rentang studi meliputi keragaman persentase TBSA, usia dan jenis luka, dengan probiotik sebagian besar diselidiki dalam pemberian oral untuk penggunaan sistemik. *L. casei Shirota* (Yakult) dijelaskan dalam laporan kasus yang menunjukkan efektivitasnya dalam mencapai pemberantasan *P. aeruginosa* yang resistan terhadap banyak obat menjadi versi sensitif obat yang dapat diobati. Namun, dalam uji coba acak dan plasebo atau terkontrol retrospektif dan

prospektif, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam pengurangan infeksi luka, sepsis atau persyaratan antibiotik. Stefanou et al. menggambarkan efek samping studi kasus dalam konteks *S. boulardii*, ragi probiotik, sebagai bagian dari suplementasi makanan enteral yang berkontribusi pada kematian yang akhirnya. Selain itu, peningkatan perut kembung, diare dan lama tinggal dalam penggunaan probiotik telah dilaporkan. Namun, meskipun keterbatasan saat ini dalam bukti yang cukup dalam aplikasi probiotik sistemik untuk pencegahan dan manajemen infeksi luka, penggunaan probiotik dapat secara positif mempengaruhi tingkat pengambilan cangkok dan persyaratan cangkok kulit Tahir et al. Pengobatan topikal luka bakar dapat memberikan alternatif untuk pembalut perak yang ditunjukkan oleh Peral et al yang menemukan bahwa beban bakteri luka bakar yang diobati dengan *L. plantarum* sebanding dengan luka yang diobati dengan krim SD-Ag, meskipun infeksi luka dan/atau prevalensi sepsis tidak dilaporkan. Penggunaan kefir dan yogurt belum dimasukkan karena mereka tidak dianggap sebagai probiotik menurut definisi. Selain probiotik, prebiotik juga telah diselidiki untuk modalitas pengobatannya pada luka bakar; Oligofruktosa tidak mempercepat permeabilitas gastro-intestinal pada pasien luka bakar. Infeksi luka dan/atau prevalensi sepsis tidak dilaporkan. Secara keseluruhan, aplikasi probiotik dalam pengendalian infeksi luka bakar terbatas berdasarkan studi klinis yang tersedia saat ini. Namun, aplikasi topikal probiotik bisa menjadi alternatif untuk standar perawatan dressing perak atau manajemen infeksi topikal lainnya selain hasil yang menjanjikan dalam pengambilan cangkok kulit dan penyembuhan luka yang akan memerlukan studi kohort lebih lanjut

yang lebih besar untuk hasil yang konklusif.²⁶

B. TERAPI BAKTERIOFAG PADA INFEKSI LUKA BAKAR

Bakteriofag juga disebut, adalah virus yang secara selektif menginfeksi bakteri, mereplikasi dan menyebabkan lisis mikroorganisme. Bakteriofag banyak hadir di lingkungan alami kita dan dapat diisolasi dari sumber daya alam termasuk, air laut, makanan, dan produk limbah (Orlova EV, *Bacteriophages and their structural organization* 2012). Meskipun pertama kali dihipotesiskan pada tahun 1896 oleh seorang ahli bakteriologi Inggris ketika melaporkan aktivitas antibakteri di India yang berkaitan dengan membatasi penyebaran kolera, terapi bakteriofag hanya disukai sebentar sebelum pengembangan antibiotik pada abad ke-20, yang mengubah kemudahan dan efektivitas dalam mengobati infeksi. Sepanjang era antibiotik, Barat meninggalkan minat mereka pada bakteriofag tetapi Uni Soviet dan berbagai negara di timur Eropa mempertahankan minat penelitian mereka, dengan produk-produk seperti PhageBioderm sekarang disetujui dan diterapkan secara klinis di Georgia. Meningkatnya prevalensi strain resisten antibiotik yang terkait dengan penggunaan dan penyalahgunaan antibiotik yang berlebihan dan kurangnya investasi dan keterlibatan farmasi generasi antibiotik baru, telah memandu perhatian yang ditemukan kembali dalam pengobatan bakteriofag sebagai modalitas alternatif manajemen infeksi.^{7,27,28}

1. Studi pra-klinis probiotik

Beberapa studi pra-klinis dan hewan dalam terapi bakteriofag telah diterbitkan untuk mengobati infeksi. Efek terapi bakteriofag pada infeksi luka bakar sebagian besar didasarkan pada model yang menilai tingkat kematian setelah inokulasi cedera luka bakar dengan *P. aeruginosa* atau *K.*

pneumonia. Studi-studi ini menunjukkan penurunan yang signifikan dalam beban bakteri sistemik yang terkait dengan infeksi sistemik dan sepsis dan penurunan morbiditas ketika diobati dengan terapi bakteriofag. Kumari et al. mempelajari secara ekstensif penggunaan terapi *K. pneumonia* pada tikus, melaporkan penurunan konsisten dalam tingkat kematian tikus menggunakan koktail 5 anti-*K. pneumonia* dan tunggal Kpn5 terhadap *K. pneumonia* yang terinfeksi. Selain ini, Kumari et al. menggambarkan biostabilitas dan kelangsungan hidup *in vivo* dan membandingkan penggunaan Kpn5 dengan antimikroba konvensional termasuk perak nitrat dan gentamisin. Studi perbandingan dengan antimikroba alami termasuk madu dan lidah buaya juga menunjukkan hasil yang menjanjikan. Studi pra-klinis yang khusus mempelajari efek terapi bakteriofag pada pengurangan beban bakteri di lokasi luka bakar telah terbatas. *Ghosting* cangkok kulit sering terlihat pada luka yang terinfeksi oleh *P. aeruginosa* dan oleh karena itu pengendalian infeksi penting untuk memastikan pengambilan cangkok. Soothill et al., menginokulasi cangkok kulit ketebalan parsial dengan *P. aeruginosa* pada marmot. 100% cangkok kulit yang diinokulasi dengan *P. aeruginosa* yang tidak menerima perawatan dan luka yang diobati dengan suspensi kontrol menunjukkan kegagalan cangkok. Ketika diobati dengan anti-P tunggal bakteriofag *aeruginosa* yang dipilih dari 169 isolat yang bersumber dari sistem pembuangan limbah, Soothill et al menunjukkan peningkatan pengambilan cangkok pada luka yang diobati dengan terapi bakteriofag pada 6 dari 7 cangkok. Sebuah studi oleh Chadha et al. menginokulasi luka bakar kontak pada tikus dengan *P. aeruginosa* dan menguji 5 koktail tunggal yang berbeda dan

koktail gabungan anti-*P. aeruginosa* dalam aplikasi topikal. Hasilnya menunjukkan beban bakteri jauh lebih sedikit pada jaringan kulit yang diisolasi di semua luka yang diobati bakteriofag. Menariknya, epitelisasi ulang luka dan kontraksi luka paling menguntungkan untuk koktail 5 dibandingkan dengan koktail tunggal dan mendukung dampaknya terhadap terapi antimikroba dan perbaikan penyembuhan luka dalam konteks beban bakteri yang tinggi. Jaringan regenerasi yang dinilai dengan histopatologi dan pewarnaan kolagen menunjukkan peningkatan regenerasi jaringan pada kelompok perlakuan bakteriofag.²⁷

2. Uji klinis dalam terapi bakteriofag

Meskipun hasil yang menjanjikan telah ditemukan dalam penggunaan bakteriofag dalam uji klinis fase III yang mengobati infeksi saluran kemih, dan banyak studi klinis dalam berbagai infeksi telah dilaporkan dengan sukses oleh Polandia, Georgia, Rusia dan Uni Soviet masa lalu, bukti terapi bakteriofag mengobati infeksi luka bakar, tanpa penggunaan antibiotik secara bersamaan, telah dibatasi. Dua studi klinis telah melaporkan penggunaan terapi bakteriofag yang manjur pada infeksi luka bakar dengan penggunaan antibiotik secara bersamaan, laporan kasus dan uji coba aplikasi topikal yang tidak acak, terkontrol, dan tidak buta terhadap *P. aeruginosa*. Meskipun keduanya berhasil, penelitian tidak dapat secara langsung menyimpulkan efek yang berkaitan semata-mata dengan terapi bakteriofag karena penggunaan antibiotik bersamaan. Uji klinis fase I / II multisenter berbasis bukti terbaru dalam terapi bakteriofag adalah studi PhagoBurn. Pasien yang dirawat di salah satu dari 5 pusat luka bakar Prancis dan Belgia, yang harus dimasukkan, terdaftar dalam uji coba acak, terkontrol,

doubleblinded ini. Percobaan membandingkan efek antagonis dengan *P. aeruginosa* dari 12 bakteriofag alami yang diisolasi dari air limbah rumah sakit dan standar perawatan, krim sulfadiazin perak 1%. Kedua kelompok studi dioleskan selama 7 hari pada luka yang terinfeksi secara klinis dengan E. dan *P. aeruginosa*. Beban bakteri ditemukan berkurang pada 2 dari 4 kuadran luka bakar rata-rata dalam 47 jam untuk 1% perak sulfadiazin dan 144 jam untuk koktail bakteriofag. Pengurangan beban bakteri tertunda yang ditemukan pada luka bakteriofag dilaporkan terkait dengan konsentrasi rendah koktail. Ketidakstabilan penyimpanan bakteriofag menghasilkan dosis 1000 hingga 10.000 kali lipat lebih rendah yang diberikan pada luka bakar yang dirawat. Meskipun luka cangkok dan situs donor dikeluarkan dari kelompok studi perlakuan, % TBSA luka bakar yang terlibat, hari cedera pada saat dimasukkan, efek terapi bakteriofag pada penyembuhan luka dan tingkat respons hipermetabolik dari luka bakar tidak dilaporkan. Dari penelitian ini, hasil terapi bakteriofag yang menjanjikan ditunjukkan oleh keberhasilan pengobatan enam dari 12 pasien yang mengalami beban bakteri resisten multidrug, namun, studi lebih lanjut dalam stabilitas penyimpanan diperlukan. Investigasi terapi kombinasi untuk mengatasi masalah isolasi dan penyimpanan telah dilaporkan, menunjukkan potensi dua kombinasi dan antibiotik pada isolat *P. aeruginosa* yang diturunkan dari pasien luka bakar sebagai pendekatan yang menjanjikan terhadap resistensi multi-obat. Selain menghasilkan koktail spektrum luas, dan stabilitas penyimpanan, efek sistemik jangka panjang perlu diselidiki lebih lanjut yang diperlukan untuk terapi bakteriofag untuk menjadi modalitas pengobatan utama yang andal untuk infeksi luka bakar.^{27,28}

VIII. KESIMPULAN

Meningkatnya kebutuhan dan pencarian solusi alternatif terhadap multi-resistensi adalah penyelidikan yang sedang berlangsung dan bidang mikro-organisme terapeutik dan telah terbukti menjadi bidang yang menjanjikan dari minat lama. Masih banyak ketidakpastian dan pertanyaan yang belum terjawab dalam bidang yang sangat khusus ini yang memerlukan penelitian lebih lanjut. Sebagian besar penelitian didasarkan pada patogen cedera luka bakar yang umum terjadi termasuk *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*, namun perawatan luka bakar memerangi beragam patogen termasuk jamur dan strain multi-resisten yang memerlukan perhatian lebih lanjut.

Pemberian probiotik dan terapi bakteriofag berada di garis depan penyelidikan penelitian, menetapkan metode pengiriman menggunakan berbagai produk yang tersedia secara komersial, hidrogel dan prinsip-prinsip teknologi canggih. Dengan mendefinisikan rekomendasi topikal dan sistemik untuk aplikasi probiotik dan terapi bakteriofag pada infeksi luka bakar berdasarkan penelitian berkualitas tinggi, penggunaan probiotik dan terapi bakteriofag dapat menjadi andalan dalam pencegahan dan pengendalian infeksi luka bakar.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Hemmati J, Azizi M, Asghari B, Arabestani MR. Multidrug-Resistant Pathogens in Burn Wound, Prevention, Diagnosis, and Therapeutic Approaches (Conventional Antimicrobials and Nanoparticles). *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2023;2023:8854311. Published 2023 Jul 22. doi:10.1155/2023/8854311
- [2] Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, Hryniewicz R, Mertowska P, Grywalska E, Korzeniowski T, Torres K, Surowiecka A, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. Innate Immune System Response to Burn Damage—Focus on Cytokine Alteration. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(2):716. <https://doi.org/10.3390/ijms23020716>
- [3] Roy S, Mukherjee P, Kundu S, Majumder D, Raychaudhuri V, Choudhury L. Microbial infections in burn patients. *Acute Crit Care.*

- 2024;39(2):214-225.
doi:10.4266/acc.2023.01571
- [4] Ji S, Xiao S, Xia Z; Chinese Burn Association Tissue Repair of Burns and Trauma Committee, Cross-Straits Medicine Exchange Association of China. Consensus on the treatment of second-degree burn wounds (2024 edition). *Burns Trauma*. 2024;12:tkad061. Published 2024 Jan 30. doi:10.1093/burnst/tkad061
- [5] Greenhalgh DG, Kiley JL. Diagnosis and Treatment of Infections in the Burn Patient. *Eur Burn J*. 2024;5(3):296-308. Published 2024 Sep 4. doi:10.3390/ejb5030028
- [6] Vinaik R, Barayan D, Shahrokhi S, Jeschke MG. Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(8):607-619. doi:10.1080/14787210.2019.1648208
- [7] Żwierełło W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, Maruszevska A, Antoniewski J, Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3749. Published 2023 Feb 13. doi:10.3390/ijms24043749
- [8] Teney C, Poupelin JC, Briot T, et al. Phage Therapy in a Burn Patient Colonized with Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Responsible for Relapsing Ventilator-Associated Pneumonia and Bacteremia. *Viruses*. 2024;16(7):1080. Published 2024 Jul 5. doi:10.3390/v16071080
- [9] Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017;5:23. Published 2017 Aug 8. doi:10.1186/s41038-017-0089-5
- [10] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):11. Published 2020 Feb 13. doi:10.1038/s41572-020-0145-5
- [11] Soedjana H, Bowo SA, Putri NM, Davita TR. Serum albumin level difference in burn injury after tangential excision: A prospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;52:1-4. Published 2020 Feb 26. doi:10.1016/j.amsu.2020.02.007
- [12] Radzikowska-Büchner E, Łopuszyńska I, Flieger W, Tobiasz M, Maciejewski R, Flieger J. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16357.
<https://doi.org/10.3390/ijms242216357>
- [13] Ruegsegger L, Xiao J, Naziripour A, et al. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Burn Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0068822. doi:10.1128/aac.00688-22
- [14] Natsha, Sameh & Lacey, Hester & Belkebir, Souad & Attili, Ann & Atatra, Aya & Daragmeh, Rawand & Abu-Safa, Anas & Dheansa, Baljit & Khayyat, Rasha. (2024). Microbial profile of burn wound injuries in the Northern West Bank – A retrospective cohort study. *Burns Open*. 9. 100379. 10.1016/j.burnso.2024.100379
- [15] R E, Princess I, Vadala R, Kumar S, Ramakrishnan N, Krishnan G. Microbiological Profile of Infections in a Tertiary Care Burns Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(9):405-410. doi:10.5005/jp-journals-10071-23234
- [16] Musuroi C, Musuroi SI, Baditioiu L, et al. The Profile of Bacterial Infections in a Burn Unit during and after the COVID-19 Pandemic Period. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(9):823. Published 2024 Aug 30. doi:10.3390/antibiotics13090823
- [17] Sütterlin S, Lindblad M, Tano E, et al. Role of *Staphylococcus aureus* colonization in burn patients. *J Infect*. 2025;91(1):106516. doi:10.1016/j.jinf.2025.106516
- [18] Gallaher JR, Banda W, Lachiewicz AM, Krysiak R, Cairns BA, Charles AG. Colonization with Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae is Associated with Increased Mortality Following Burn Injury in Sub-Saharan Africa. *World J Surg*. 2018;42(10):3089-3096. doi:10.1007/s00268-018-4633-7
- [19] Aliniay-Sharafshadehi S, Yousefi MH, Ghodratie M, Kashfi M, Afkhami H, Ghoreyshiamiri SM. Exploring the therapeutic potential of different sources of mesenchymal stem cells: a novel approach to combat burn wound infections. *Front Microbiol*. 2024;15:1495011. Published 2024 Nov 29. doi:10.3389/fmicb.2024.1495011
- [20] Salimi M, Javidnia J, Abastabar M, et al. Multi-state evaluation of *Candida* infections in burn patients. *Mycoses*. 2024;67(8):e13788. doi:10.1111/myc.13788
- [21] Baj J, Korona-Główniak I, Buszewicz G, Forma A, Sitarz M, Teresiński G. Viral Infections in Burn Patients: A State-Of-The-Art Review. *Viruses*. 2020;12(11):1315. Published 2020 Nov 17. doi:10.3390/v12111315
- [22] Lagziel T, Asif M, Born L, et al. Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerance of Silver Sulfadiazine Dressings Once Daily Versus Twice Daily in the Treatment of Burn Wounds. *J Burn Care Res*. 2021;42(6):1136-1139. doi:10.1093/jbcr/irab141
- [23] Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns Trauma*. 2021;9:tkaa047. Published 2021 Feb 4. doi:10.1093/burnst/tkaa047
- [24] Anggraini, D., Hasni, D., & Amelia, R. (2022). Pathogenesis of sepsis. *Scientific Journal*, 1(4), 334-341.

- [25] Olivet JD, Amerson-Brown M, Calix JJ, et al. Pharmacokinetics of continuous infusion ceftolozane/tazobactam in two patients with extensive total body surface area burns. *Pharmacotherapy*. 2025;45(6):386-392. doi:10.1002/phar.70019
- [26] Shi Y, Yin Z, Zhang Q, Yi L, Dou Y. Factors influencing vancomycin trough concentration in burn patients: a single center retrospective study. *Front Pharmacol*. 2024;15:1377930. Published 2024 Dec 12. doi:10.3389/fphar.2024.1377930
- [27] Idrees M, Imran M, Atiq N, et al. Probiotics, their action modality and the use of multi-omics in metamorphosis of commensal microbiota into target-based probiotics. *Front Nutr*. 2022;9:959941. Published 2022 Sep 16. doi:10.3389/fnut.2022.959941
- [28] Azevedo MM, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. The Role of Phage Therapy in Burn Wound Infections Management: Advantages and Pitfalls. *J Burn Care Res*. 2022;43(2):336-342. doi:10.1093/jbcr/irab175
- [29] Leontyev AE, Pavlenko IV, Kovalishena OV, Saperkin NV, Tulupov AA, Beschastnov VV. Application of Phagotherapy in the Treatment of Burn Patients (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;12(3):95-103. doi:10.17691/stm2020.12.3.12