

IDENTIFIKASI MIKROBIOMA PADA SALURAN PERNAPASAN PASIEN COVID-19: TINJAUAN PENGEMBANGAN STRATEGI PENGOBATAN

Rina Isnawati^{1,2*}, Ningsi¹

¹Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Cibinong, Jawa Barat, Indonesia

²Mahasiswa Program Doktorat Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Penulis Korespondensi: rina029@brin.go.id

ABSTRAK

Penyakit virus corona 19 (COVID-19) memberikan dampak besar terhadap kesehatan global. Beberapa Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mikrobioma pernapasan dapat memengaruhi respons imun dan perkembangan penyakit pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk mengidentifikasi mikrobioma di saluran pernapasan pasien COVID-19 dan untuk memahami kemungkinan perannya dalam penyakit tersebut. Beberapa studi telah mengembangkan metode identifikasi mikrobioma, yang paling sering menggunakan metode secara molekuler, sekuensing dengan gen 16S rRNA, metagenomik, dan analisis bioinformatika. Terdapat perbedaan komposisi mikrobioma yang signifikan antara pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan penyakit yang berbeda. Keberagaman mikrobiota pernapasan pada pasien COVID-19 masih menjadi perdebatan. Beberapa penelitian melaporkan keanekaragaman mikroba yang rendah, sementara penelitian lain melaporkan keanekaragaman yang tinggi, hal tersebut menunjukkan peran mikrobiota pernapasan dalam penyakit ini. Memodulasi keragaman dan profil mikrobiota melalui suplementasi dan nutrisi dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan COVID-19. Identifikasi mikrobioma saluran pernapasan pada pasien COVID-19 membuka peluang untuk pengembangan strategi pengobatan yang lebih personal dan efektif.

Kata kunci: COVID-19, mikrobioma, saluran pernapasan, sekuensing 16S rRNA, metagenomik

1 PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 telah menimbulkan dampak signifikan terhadap kesehatan global, dengan jutaan kasus dan kematian yang tercatat di seluruh dunia. Penyakit ini biasanya menyerang saluran pernapasan dan dapat menyebabkan berbagai gejala yang sangat ringan hingga sangat berat dengan penyakit penyerta (Babišová dkk., 2023).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa mikrobioma pada saluran pernapasan memiliki peran penting dalam memengaruhi respons imun dan perkembangan penyakit pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Mikrobioma pernapasan, merupakan komunitas mikroorganisme yang hidup dalam saluran pernapasan, termasuk bakteri, jamur, virus, dan protozoa (Zhu dkk., 2022). Terdapat bukti bahwa interaksi antara mikroba dan manusia (inang) berperan dalam menentukan status kesehatan atau penyakit dalam tubuh manusia karena kontribusi mikrobioma terhadap peningkatan atau penurunan fungsi kekebalan dan metabolisme (Ogunrinola dkk., 2020).

Dalam artikel ini, kami meninjau beberapa penelitian yang mengidentifikasi mikrobioma pada saluran pernapasan dan menghubungkannya dengan perubahan yang terjadi selama infeksi

COVID-19. Mikrobioma saluran pernafasan membantu membentuk kekebalan dan diduga dapat mempengaruhi hasil dari beberapa infeksi virus. Selain mengkarakterisasi proses infeksi virus dan respons inang (H. Zhang dkk., 2021), memahami perubahan lingkungan mikro dalam inang dapat memberikan wawasan mengenai gangguan proses biologis (García dkk., 2021) dan hubungannya dengan faktor risiko penyakit.

2 MIKROBIOMA SALURAN PERNAPASAN

2.1 Peran Mikrobioma Saluran Pernapasan

Saluran pernafasan merupakan bagian dari sistem pernafasan yang fungsi utamanya adalah pertukaran oksigen dan karbon dioksida. Berdasarkan struktur dibagi menjadi saluran pernafasan atas dan saluran pernafasan bawah. Saluran pernafasan atas terdiri dari lubang hidung, nasofaring, orofaring, dan bagian laring di atas pita suara. Saluran pernafasan bawah mencakup bagian laring di bawah pita suara, trakea, bronkus, bronkiolus, dan paru-paru dengan alveoli. Perbedaan struktur tersebut menyebabkan saluran pernafasan mengandung komunitas mikroorganisme khusus yang berbeda. Kumpulan semua mikroorganisme yang hidup berasosiasi dengan tubuh manusia disebut mikrobioma. Mikrobioma terdiri dari eukariota, archaea, bakteri, dan virus, tetapi yang paling banyak dipelajari adalah bakteri baik komensal atau patogen. Mikrobiota saluran pernafasan yang diduga berperan dalam perkembangan pernafasan dan membentuk imunitas lokal. Dalam proses infeksi bakteri atau virus pada saluran pernafasan manusia, langkah pertama patogen biasanya adalah membentuk kolonisasi pada saluran pernafasan atas sebelum menginfeksi. Proses penghambatan langkah pertama ini juga dikenal sebagai resistensi kolonisasi dan mekanisme yang terlibat di dalamnya (Stadio dkk., 2020).

Tubuh manusia terdiri dari lima filum bakteri yaitu Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, dan Proteobacteria (Ibironke dkk., 2020). Pada orang dewasa yang sehat, mikrobioma rongga hidung terdiri dari bakteri yang berhubungan dengan kulit, terutama Actinobacteria dengan keluarga yang paling banyak adalah Corynebacteriaceae dan Propionibacteriaceae, diikuti oleh Firmicutes dan Proteobacteria. Nasofaring berbeda dari rongga mulut dalam hal komposisi relung bakteri. Keragaman bakteri pada nasofaring yang dominan adalah filum Bacteroidetes, Proteobacteria dan Firmicutes. Sedangkan pada orofaring memiliki keanekaragaman bakteri yang lebih besar dibandingkan nasofaring. Mikrobioma paru-paru mirip dengan mikrobioma nasofaring dalam hal komposisi ekologis (Dickson dkk., 2013).

Komposisi mikrobiota dapat berubah oleh infeksi virus pada saluran pernafasan, terutama melalui penurunan keanekaragaman alfa, yang merupakan rata-rata keanekaragaman spesies di daerah tertentu, dan kehilangan mikrobiota berguna, terutama anaerob dan genus *Prevotella*. Di sisi lain, ada peningkatan penemuan bakteri patogen seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *Corynebacterium propinquum*, *Staphylococcus aureus* dan *Moraxella catarrhalis* (Edouard dkk., 2018). Mikrobioma membantu mempertahankan homeostasis imun dan melindungi terhadap patogen melalui mekanisme kompetisi dan modulasi respon imun. Bakteri yang berkompetisi menghasilkan molekul yang menghentikan pertumbuhan atau membunuh bakteri lain. Bakteri ini juga dapat menghasilkan bakteriosin dan peptida antimikroba yang disintesis secara ribosom. Peptida-peptida ini dapat menghentikan pertumbuhan atau membunuh bakteri lain, tetapi tidak membunuh bakteri itu sendiri karena protein kekebalan tertentu (Benítez-Chao dkk., 2021). Peran mikrobioma yang sehat dapat

membantu mengeliminasi perkembangan penyakit. Sebaliknya, pada orang tanpa faktor risiko yang jelas, disbiosis dapat menyebabkan lebih banyak kasus. Dengan memodulasi respons imun inang, mikrobioma saluran pernapasan atas dapat mempengaruhi gejala selama infeksi penyakit.

2.2 Hubungan Mikrobioma dan COVID-19

Mikrobioma dapat mempengaruhi respon imun, sehingga mempengaruhi perkembangan dan pencegahan penyakit. Dalam kasus COVID-19, perubahan mikrobioma (disbiosis) pada saluran pernapasan dapat dikaitkan dengan respons imun yang kurang aktif dan terlalu aktif, yang mengakibatkan berbagai komplikasi klinis. Perubahan mikrobioma pernapasan akibat infeksi COVID-19 belum diketahui dengan jelas. Namun, komposisi mikrobiota pada setiap orang berbeda-beda dan memberikan respon berbeda (Zhu, 2022).

Infeksi SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi populasi dan metabolisme mikrobioma pada saluran pernapasan. Jalur metabolisme dimodulasi, termasuk penurunan metabolisme lipid (seperti metabolisme sphingolipid) dan jalur metabolisme glikan (seperti degradasi glikan), dan peningkatan jalur metabolisme karbohidrat (seperti glikolisis dan glukoneogenesis) (Haiminen dkk., 2021). Dalam kondisi glukosa tinggi, replikasi virus dan produksi sitokin meningkat, menyebabkan kematian sel epitel paru. Dengan demikian, perubahan mikrobioma paru-paru dapat memengaruhi metabolisme sel kekebalan dan sel epitel paru, sehingga memengaruhi siklus hidup SARS-CoV-2.

Keberagaman bakteri pada pasien COVID-19 masih menjadi perdebatan, beberapa penelitian menemukan keanekaragaman mikroba yang rendah (H. Zhang, 2021), sementara penelitian lain melaporkan keanekaragaman yang tinggi (Han dkk., 2022). Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh tingkat keparahan pasien, pengobatan, stadium penyakit, dan perbedaan lokasi pengambilan sampel pada saluran pernapasan. Untuk mengidentifikasi hubungan antara mikrobiota saluran pernapasan atas dan bawah serta tingkat keparahan COVID-19, Lloréns-Rico dkk melakukan penelitian dengan sampel usap nasofaring dan cairan bronkoalveolar (BAL). Menunjukkan variasi mikrobioma di saluran pernapasan bagian atas dapat dipengaruhi oleh jenis dukungan oksigen (terutama ventilasi mekanis), lama perawatan di ICU, dan pengobatan (seperti antibiotik), sedangkan viral load menunjukkan dampak yang lebih kecil (Lloréns-Rico dkk., 2021). Penelitian lain mengungkapkan bahwa pasien dengan gejala COVID-19 menunjukkan keragaman bakteri nasofaring yang rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gejala dan negatif COVID-19. Pada pasien yang bergejala, disbiosis mikrobiota hidung menyebabkan tingginya tingkat *Cutibacterium* dan *Lentimonas*, sekaligus mengurangi kelimpahan *Prevotellaceae*, *Flectobacillus*, *Luminiphilus*, *Jannaschia*, dan *Comamonas* (Kolhe dkk., 2021). Penelitian untuk mengidentifikasi ciri-ciri metabolisme dan kaitannya dengan bakteri nasofaring pasien COVID-19, menunjukkan bahwa pada pemeriksaan serum pasien COVID-19 memiliki kadar asam klorogenat metil ester (CME), L-prolin, dan asam laktat mengalami penurunan dibandingkan dengan pasien negatif COVID-19. Kadar CME pada serum berkaitan dengan kelimpahan bakteri yang teridentifikasi, bakteri *Gemella morbillorum*, *Gemella haemolysans* dan *Leptotrichia hofstadii* merupakan bakteri komensal mengalami penurunan. Sebaliknya, populasi *Veillonella dispar*, *Prevotella histicola* dan *Streptococcus sanguinis* meningkat (Liu dkk., 2021). Hal tersebut terkait dengan kadar CME, karena dapat mengurangi ekspresi faktor inflamasi dan meringankan kerusakan patologis jaringan paru-paru. Penelitian lain untuk karakterisasi keragaman bakteri yang berbeda pada pasien COVID-19 terhadap Pasien kritis dan subyek sehat menggunakan profil 16S rRNA pada sampel BAL, menemukan bahwa paru-paru pasien COVID-19 diperkaya dengan *Acinetobacter schindleri*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Sphingobacterium* spp., *Acinetobacter*

spp., dan Enterobacteriaceae. Sebaliknya pada subyek sehat teridentifikasi *Veillonella dispar*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* spp., *Granulicatella* spp., dan *Porphyromonas* spp (L. Zhang dkk., 2018).

Disbiosis mikrobioma oral berkorelasi terbalik dengan tingkat keparahan COVID-19, Soffritti dkk melaporkan jumlah *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *Aggregatibacter*, *Abiotrophia*, dan *Atopobium* yang lebih tinggi pada pasien COVID-19, sedangkan *Fusobacterium*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Parvimonas*, dan *Gemella* spp. menunjukkan kelimpahan yang lebih rendah. Selain itu, penurunan respons sIgA mukosa juga terlihat pada pasien COVID-19 yang lebih parah, hal ini menunjukkan pentingnya respons imun lokal dalam mengendalikan infeksi virus pada fase awal (Soffritti dkk., 2021).

3 METODE IDENTIFIKASI MIKROBIOMA

Perkembangan metode identifikasi mikrobioma pada pasien COVID-19 telah mengalami kemajuan signifikan. Teknik-teknik seperti sekuensing 16S rRNA dan metagenomik memungkinkan analisis mendalam terhadap komposisi mikrobiota saluran pernapasan, memberikan wawasan yang lebih akurat tentang hubungan antara mikrobioma dan infeksi SARS-CoV-2. Selain itu, penggunaan teknologi bioinformatika canggih telah memfasilitasi interpretasi data mikrobioma yang kompleks, sementara standarisasi protokol pengambilan sampel dan analisis membantu meningkatkan konsistensi dan validitas hasil penelitian. Upaya kolaboratif antar disiplin ilmu juga berperan penting dalam memajukan pemahaman tentang peran mikrobioma dalam perjalanan penyakit dan respons pengobatan pada pasien COVID-19. Metode *polymerase chain reaction* (PCR) merupakan platform molekuler yang terus mengalami perkembangan. PCR real time adalah metode yang sangat sensitif untuk berbagai aplikasi klinis dan lingkungan, seperti deteksi dan identifikasi virus, bakteri, jamur, dan protozoa. Sensitivitas yang tinggi memungkinkan para ilmuwan untuk mengamati perkembangan penyakit dan efektivitas pengobatan antimikroba dengan mengamati jumlah mikroba yang berubah selama infeksi aktif. Sedangkan *Reverse Transcriptase* PCR (RT-qPCR) adalah sistem qPCR yang digunakan untuk menentukan tingkat ekspresi gen. Hal ini telah membantu memperluas basis pengetahuan tentang patogenesis dan peran mikroorganisme dalam kondisi kesehatan kronis, termasuk penyakit pernapasan kronis. (Alsayed dkk., 2023). Sebelumnya metode kultur mikroba paling sering digunakan untuk identifikasi, karena memiliki banyak kelebihan dalam hal isolasi dan studi mikroorganisme khusus, akan tetapi juga memiliki banyak keterbatasan, terutama dalam hal representasi keseluruhan komunitas mikrobioma dan identifikasi mikroorganisme yang sulit atau tidak dapat dikultur. Oleh karena itu, saat ini metode kultur biasanya digunakan bersama dengan metode molekuler yang lebih canggih dan komprehensif seperti sekuensing 16S rRNA dan metagenomik dalam penelitian mikrobioma pasien COVID-19.

Selama beberapa dekade, teknik sekuensing Sanger telah menjadi teknik yang paling populer karena menawarkan efisiensi yang lebih tinggi setelah beberapa penyempurnaan. Mengatasi tantangan, tenaga kerja, reagen, dan waktu yang diperlukan untuk berkembang memerlukan biaya yang besar. Pada tahun 2000an, metode *next generation sequencing* (NGS), juga dikenal sebagai metode pengurutan generasi kedua, muncul sebagai solusi untuk masalah ini. Kemampuan *throughput* yang tinggi dan biaya yang lebih rendah dari platform NGS memfasilitasi cakupan dan deteksi yang lebih mendalam terhadap kelompok dan alel taksonomi tingkat rendah, menjadikannya pilihan yang lebih disukai untuk analisis komunitas berbasis 16S, analisis varian, dan keseluruhan genom.

Metagenomik merupakan metode analisis canggih untuk mengidentifikasi dan menganalisis mikrobioma, termasuk pada pasien COVID-19. Teknik ini memungkinkan analisis keseluruhan materi genetik dalam sampel lingkungan atau klinis, memberikan gambaran yang komprehensif tentang komunitas mikroorganisme yang ada. Penelitian dengan analisis metagenomik menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 secara signifikan mengubah keragaman dan populasi mikrobioma jamur pada nasofaring dan memungkinkan banyaknya peluang jamur patogen (Hoque dkk., 2022). Evaluasi penelitian metagenomik oleh Miao dkk melaporkan adanya superinfeksi virus, jamur dan bakteri pada Pasien COVID-19 yang di rawat umum dan kritis di rumah sakit (Miao dkk., 2021).

4 STRATEGI PENGOBATAN BERDASARKAN MIKROBIOMA

Pengendalian mikrobioma dengan mengubah komposisi mikrobiota komensal dapat membantu mengendalikan infeksi SARSCoV-2 dan mencegah penyakit menjadi lebih parah. Pengembangan strategi pengobatan terus dilakukan dalam berbagai penelitian, diketahui terdapat hubungan terbalik antara jumlah serat yang dikonsumsi dan penanda inflamasi seperti TNF- γ , protein C-reaktif, IL-6, dan IL-18, sehingga disarankan untuk makan yang seimbang, sehat, dan anti-inflamasi harus dikonsumsi oleh Pasien COVID-19 tanpa gejala atau dengan gejala ringan. Selain itu, diet tinggi serat dikaitkan dengan peningkatan adiponektin dan penurunan glikemia, yang menunjukkan bahwa Pasien memiliki efek antiinflamasi yang baik. Sifat anti-inflamasi serat makanan dapat membantu obat immunosupresif dan antivirus berfungsi dengan baik (Conte & Toraldo, 2020).

Beberapa penelitian termasuk uji klinis telah dikembangkan untuk mengetahui seberapa efektif modulasi mikrobiota dengan probiotik, sinbiotik, prebiotik, *nutraceutical*, dan komponen pelacak untuk mencegah dan menyembuhkan COVID-19. Contohnya, probiotik seperti *Paenibacillus* dan *Lactobacilli* menghasilkan peptida yang memiliki kemampuan untuk mengikat ACE2, yang mencegah SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel yang dituju (Minato dkk., 2020).

Komposisi mikrobiota pada setiap orang berbeda-beda, hal tersebut menjelaskan variasi antar individu dalam merespon infeksi COVID-19. Peran mikrobiota sangat diperlukan dalam respons terhadap COVID-19, asumsi suplementasi dan nutrisi yang murah dan aman, seperti probiotik, dapat dianggap sebagai strategi pencegahan bagi individu yang negatif COVID-19 atau sebagai tambahan strategi pengobatan untuk membatasi perkembangan infeksi COVID-19 pada pasien yang menderita. Selain itu, pola makan yang dipersonalisasi dapat mengarahkan strategi terapeutik menuju pengobatan yang dipersonalisasi. (Zhu, 2022). Probiotik dapat memperkuat sistem imun, mengurangi inflamasi, dan meningkatkan kesehatan pernapasan. Sedangkan prebiotik dapat membantu memperbaiki mikrobioma dan meningkatkan respons imun. Pengobatan COVID-19 yang efektif dapat dipengaruhi oleh kondisi mikrobioma pernapasan. Mikrobioma yang sehat dapat membantu tubuh melawan infeksi, sementara disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobioma dapat memperburuk gejala dan komplikasi.

5 TANTANGAN DAN PROSPEK MASA DEPAN

5.1 Tantangan

Salah satu kesulitan dalam mengidentifikasi mikrobioma saluran pernapasan pasien COVID-19 adalah variabilitas dan kompleksitas mikrobioma yang tinggi di antara spesies, yang membuat analisis dan interpretasi data menjadi sulit. Selain itu, tidak adanya standarisasi dalam metode pengambilan sampel, pengolahan, dan analisis data dapat menyebabkan hasil yang tidak konsisten dan sulit untuk dibandingkan antara studi. Dalam pengambilan sampel,

contohnya sampel paru-paru untuk sekuensing harus dipertimbangkan secara teknis sulit dilakukan karena biomasanya relatif rendah. Selain itu, pengambilan sampel saluran pernafasan bagian bawah dengan bronkoskopi mengharuskan instrumen dilewatkan melalui jalur oral atau hidung, yang dapat menyebabkan kontaminasi sampel (Zhu, 2022). Selain itu, biaya yang tinggi dan kebutuhan sumber daya yang tinggi untuk teknologi canggih seperti sekuensing metagenomik menghalangi penerapan klinis yang luas. Interaksi mikrobioma dengan komponen lain seperti genetik host, diet, lingkungan, dan penggunaan obat-obatan membuat pemahaman tentang peran mereka dalam infeksi COVID-19 semakin kompleks. Terakhir, tidak ada data longitudinal yang melacak perubahan mikrobioma selama infeksi dan pemulihan. Hal tersebut menjadi lebih sulit untuk memahami dinamika mikrobioma dan pengaruhnya terhadap perjalanan penyakit.

5.2 Prospek Masa Depan

Dengan perkembangan metode dan teknologi baru yang memungkinkan analisis mikrobioma yang lebih cepat, murah, dan akurat, masa depan sangat menjanjikan untuk identifikasi mikrobioma saluran pernapasan pasien COVID-19. Identifikasi mikrobioma dapat membantu dalam pendekatan pengobatan yang lebih sesuai dengan individu (pengobatan presisi), yang dapat meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping. Selain itu, pemantauan mikrobioma secara teratur dapat digunakan untuk menemukan perubahan yang menunjukkan kemungkinan infeksi atau komplikasi, yang memungkinkan intervensi cepat. Analisis mikrobioma dapat dimasukkan ke dalam praktik klinis sehari-hari sebagai bagian dari evaluasi kesehatan yang menyeluruh jika pemahaman tentang teknik dan standarisasinya ditingkatkan. Kolaborasi antara ilmuwan mikrobioma, klinisi, epidemiolog, dan ahli bioinformatika akan mempercepat pemahaman tentang fungsi mikrobioma dalam penyakit seperti COVID-19 dan penyakit lainnya. Hal ini akan memungkinkan inovasi dalam pencegahan dan pengobatan penyakit.

6 KESIMPULAN

Penelitian tentang identifikasi mikrobioma pada saluran pernapasan membuka peluang baru dalam memahami dan mengobati COVID-19. Mikrobioma yang sehat memainkan peran penting dalam mengatur respon imun dan melindungi terhadap infeksi parah, sedangkan disbiosis dapat meningkatkan risiko komplikasi. Integrasi analisis mikrobioma dalam praktik klinis dapat membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih personal dan efektif untuk pasien COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alsayed, A. R., Abed, A., Khader, H. A., Al-Shdifat, L. M. H., Hasoun, L., Al-Rshaidat, M. M. D., Alkhatib, M., & Zihlif, M. 2023. Molecular Accounting and Profiling of Human Respiratory Microbial Communities: Toward Precision Medicine by Targeting the Respiratory Microbiome for Disease Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/ijms24044086>
- Babišová, K., Krumpolec, P., Hadžega, D., Sabaka, P., Jackuliak, P., Minárik, G., & Hýblová, M. 2023. Comparison of microbial diversity of respiratory tract between COVID-19 patients and healthy population. *Acta Virologica*, 67(June), 1–9. <https://doi.org/10.3389/av.2023.11664>

- Benítez-Chao, D. F., León-Buitimea, A., Lerma-Escalera, J. A., & Morones-Ramírez, J. R. 2021. Bacteriocins: An Overview of Antimicrobial, Toxicity, and Biosafety Assessment by *in vivo* Models. *Frontiers in Microbiology*, 12, 630695. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630695>
- Conte, L., & Toraldo, D. M. 2020. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Therapeutic Advances in Respiratory*, 14(6), 1–5. <https://doi.org/10.1177/https>
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., & Huffnagle, G. B. 2013. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 7(3), 245–257. <https://doi.org/10.1586/ers.13.24>
- Edouard, S., Million, M., Bachar, D., Dubourg, G., Michelle, C., Ninove, L., Charrel, R., & Raoult, D. 2018. The nasopharyngeal microbiota in patients with viral respiratory tract infections is enriched in bacterial pathogens. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 37(9), 1725–1733. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3305-8>
- García, M. M. A., Mancilla-Galindo, J., Paredes-Paredes, M., Tiburcio, Á. Z., & Ávila-Vanzzini, N. 2021. Mechanisms of infection by SARS-CoV-2, inflammation and potential links with the microbiome. *Future Virology*, 16(1), 43–57. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0310>
- Haiminen, N., Utro, F., Seabolt, E., & Parida, L. 2021. Functional profiling of COVID-19 respiratory tract microbiomes. *Scientific Reports*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85750-0>
- Han, Y., Jia, Z., Shi, J., Wang, W., & He, K. 2022. The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients through the metatranscriptome data analysis. *BioImpacts*, 12(2), 139–146. <https://doi.org/10.34172/bi.2021.23378>
- Hoque, M. N., Rahman, M. S., Hossain, A., Khan, M. S., Islam, T., Mujibur, B. S., Contribution, E., & Officer, P. S. 2022. Jashore University of Science and Technology, Jashore-7408, Bangladesh 3. *bioRxiv*.
- Ibironke, O., McGuinness, L. R., Lu, S. E., Wang, Y., Hussain, S., Weisel, C. P., & Kerkhof, L. J. 2020. Species-level evaluation of the human respiratory microbiome. *GigaScience*, 9(4), 1–10. <https://doi.org/10.1093/GIGASCIENCE/GIAA038>
- Kolhe, R., Sahajpal, N. S., Vyavahare, S., Dhanani, A. S., Adusumilli, S., Ananth, S., Mondal, A. K., Patterson, G. T., Kumar, S., Rojiani, A. M., Isales, C. M., & Fulzele, S. 2021. Alteration in Nasopharyngeal Microbiota Profile in Aged Patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091622>
- Liu, J., Liu, S., Zhang, Z., Lee, X., Wu, W., Huang, Z., Lei, Z., Xu, W., Chen, D., Wu, X., Guo, Y., Peng, L., Lin, B., Chong, Y., Mou, X., Shi, M., Lan, P., Chen, T., Zhao, W., & Gao, Z. 2021. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 6(3), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2021.06.002>
- Lloréns-Rico, V., Gregory, A. C., Van Weyenbergh, J., Jansen, S., Van Buyten, T., Qian, J., Braz, M., Menezes, S. M., Van Mol, P., Vanderbeke, L., Doms, C., Gunst, J., Hermans, G., Meersseman, P., Van Herck, Y., Wilmer, A., Casaer, M., Rex, S., Lorent, N., ... Raes, J. 2021. Clinical practices underlie COVID-19 patient respiratory microbiome composition and its interactions with the host. *Nature Communications*, 12(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26500-8>
- Miao, Q., Ma, Y., Ling, Y., Jin, W., Su, Y., Wang, Q., Pan, J., Zhang, Y., Chen, H., Yuan, J., Wu, H., & Hu, B. 2021. Evaluation of superinfection, antimicrobial usage, and airway microbiome with metagenomic sequencing in COVID-19 patients: A cohort study in Shanghai. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(5), 808–815.

<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.03.015>

- Minato, T., Nirasawa, S., Sato, T., Yamaguchi, T., Hoshizaki, M., Inagaki, T., Nakahara, K., Yoshihashi, T., Ozawa, R., Yokota, S., Natsui, M., Koyota, S., Yoshiya, T., Yoshizawa-Kumagaye, K., Motoyama, S., Gotoh, T., Nakaoka, Y., Penninger, J. M., Watanabe, H., ... Kuba, K. 2020. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. *Nature Communications*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14867-z>
- Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. 2020. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International Journal of Microbiology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
- Soffritti, I., D'Accolti, M., Fabbri, C., Passaro, A., Manfredini, R., Zuliani, G., Libanore, M., Franchi, M., Contini, C., & Caselli, E. 2021. Oral Microbiome Dysbiosis Is Associated With Symptoms Severity and Local Immune/Inflammatory Response in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Microbiology*, 12, 687513. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.687513>
- Stadio, D. A., Costantini, C., Renga, G., Pariano, M., Ricci, G., & Romani, L. 2020. The microbiota/host immune system interaction in the nose to protect from COVID-19. *Life*, 10(12), 1–11. <https://doi.org/10.3390/life10120345>
- Zhang, H., Ai, J.-W., Yang, W., Zhou, X., He, F., Xie, S., Zeng, W., Li, Y., Yu, Y., Gou, X., Li, Y., Wang, X., Su, H., Zhu, Z., Xu, T., & Zhang, W. 2021. Metatranscriptomic Characterization of Coronavirus Disease 2019 Identified a Host Transcriptional Classifier Associated With Immune Signaling. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), 376–385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa663>
- Zhang, L., Fan, Y., Su, H., Wu, L., Huang, Y., Zhao, L., Han, B., Shu, G., Xiang, M., & Yang, J.-M. 2018. Chlorogenic acid methyl ester exerts strong anti-inflammatory effects via inhibiting the COX-2/NLRP3/NF- κ B pathway. *Food & Function*, 9(12), 6155–6164. <https://doi.org/10.1039/c8fo01281d>
- Zhu, T., Jin, J., Chen, M., & Chen, Y. 2022. The impact of infection with COVID-19 on the respiratory microbiome: A narrative review. *Virulence*, 13(1), 1076–1087. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2090071>