

The Relationship Between Dysbiosis in Geriatrics and the Risk of HMPV: A Literature Review

Adnexa Miftah Firdausy^{1*}, Adib Danurdipta², Jodii Arlan Kurnia³

¹RSU Muhammadiyah Lumajang

²Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

³RSU Abdhi Famili

*Corresponding Author e-mail: aadnexa@gmail.com

Abstract: This study investigates the relationship between dysbiosis in the geriatric population and the increased risk of Human Metapneumovirus (HMPV) infection through a literature review. The aim of the study is to identify the underlying pathophysiological mechanisms by which dysbiosis affects the immune system, particularly via the gut-lung axis, and its implications for HMPV infection risk. A systematic review was conducted on reputable journals published over the last 10 years (2015–2025) by searching PubMed, Scopus, and ScienceDirect using the keywords "dysbiosis," "geriatrics," "HMPV," "respiratory infection," and "gut-lung axis." The findings indicate that elderly individuals experience a decrease in gut microbiota diversity and an increase in pathogenic bacteria, contributing to a state of inflammaging. This disturbance leads to increased intestinal permeability and the translocation of endotoxins into systemic circulation, which in turn causes excessive immune activation. A reduction in the production of anti-inflammatory short-chain fatty acids (SCFA) was also observed, weakening the immune response to viral infections, including HMPV. The data suggest that the elderly with dysbiosis are at a higher risk of developing serious complications from HMPV, such as pneumonia and exacerbation of pulmonary diseases. The implications of this study support the development of intervention strategies, including the administration of probiotics, prebiotics, and dietary modifications, to restore gut microbiota balance and enhance immune responses in the geriatric population. Although further clinical research is needed to fully elucidate these mechanisms, the findings provide a strong foundation for preventive interventions aimed at reducing the disease burden caused by HMPV.

Keywords: Dysbiosis, Geriatrics, HMPV, Gut-Lung Axis

Abstrack: Penelitian ini mengkaji hubungan *dysbiosis* pada populasi geriatri terhadap peningkatan risiko infeksi *Human Metapneumovirus* (HMPV) melalui tinjauan literatur. Tujuan penelitian adalah untuk mengidentifikasi mekanisme patofisiologis yang mendasari pengaruh *dysbiosis* pada sistem imun, khususnya melalui sumbu usus-paru (*gut-lung axis*), dan implikasinya terhadap risiko infeksi HMPV. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka sistematis terhadap jurnal bereputasi yang diterbitkan 10 tahun terakhir 2015-2025, dengan pencarian di basis data *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect* menggunakan kata kunci "*dysbiosis*", "*geriatri*", "*HMPV*", "*infeksi pernapasan*", dan "*gut-lung axis*". Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada lansia terjadi penurunan keanekaragaman mikrobiota usus dan peningkatan bakteri patogen yang berkontribusi terhadap kondisi *inflammaging*. Gangguan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas usus dan translokasi endotoksin ke sirkulasi sistemik, yang mengakibatkan aktivasi berlebih dari sistem imun. Penurunan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA) yang memiliki efek anti-inflamasi juga ditemukan memperlemah respons imun terhadap infeksi virus, termasuk HMPV. Data yang diperoleh mengindikasikan bahwa lansia dengan *dysbiosis* memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi serius akibat HMPV, seperti pneumonia dan eksaserbasi penyakit paru. Implikasi dari penelitian ini mendukung pengembangan strategi intervensi, seperti pemberian probiotik, prebiotik, dan modifikasi diet, guna mengembalikan keseimbangan mikrobiota usus dan meningkatkan respons imun pada populasi geriatri. Meskipun mekanisme secara keseluruhan masih memerlukan penelitian klinis lebih lanjut, temuan ini memberikan dasar yang kuat untuk intervensi preventif dalam mengurangi beban penyakit akibat infeksi HMPV.

Kata Kunci: *Dysbiosis*, Geriatri, HMPV, *Gut-Lung Axis*

Pendahuluan

Meningkatnya pertumbuhan populasi geriatri secara global telah menjadi perhatian utama dalam bidang kesehatan masyarakat, terutama karena kelompok usia ini menghadapi berbagai tantangan kesehatan. Seperti penurunan fungsi sistem imun,



peningkatan kerentanan terhadap infeksi, serta kondisi inflamasi kronis. Di satu sisi, salah satu infeksi saluran pernapasan yang kini semakin mendapat sorotan adalah infeksi yang disebabkan oleh *Human Metapneumovirus* (HMPV). HMPV telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab pneumonia, bronkiolitis, dan komplikasi pernapasan lainnya, terutama pada lansia yang memiliki sistem imun yang semakin melemah (Satapathy, T. et al, 2025).

Dalam beberapa dekade terakhir, perkembangan penelitian mengenai mikrobiota usus menunjukkan bahwa kondisi *dysbiosis* memiliki peran penting dalam mengatur respon imun tubuh. *Dysbiosis* sendiri yaitu ketidakseimbangan komposisi mikroba yang dapat terjadi pada organ pernapasan, pencernaan, reproduksi dan kulit (Hou, K. et al, 2022). Pada individu geriatri, *dysbiosis* kerap dikaitkan dengan penurunan keragaman mikrobiota usus serta dominasi bakteri patogen yang berpotensi memicu kondisi inflamasi kronis (Conway, J., & A Duggal, N., 2021). Kondisi ini diyakini mempengaruhi tidak hanya kesehatan saluran pencernaan, tetapi juga berkontribusi pada peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan melalui mekanisme yang melibatkan sumbu usus-paru (*gut-lung axis*). Mekanisme ini menjelaskan bahwa metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota, seperti asam lemak rantai pendek / *short chain fatty acids* (SCFA), berperan dalam modulasi respon imun pada jaringan paru-paru (Ma, P. J. et al, 2022).

Berdasarkan penelitian terbaru oleh Kulkarni D. et al, 2025 yang ditemukan bahwa infeksi Human Metapneumovirus (HMPV) memberikan kontribusi signifikan terhadap beban penyakit saluran napas akut pada populasi lansia secara global. Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis pertama yang secara komprehensif menghitung beban global penyakit terkait HMPV pada orang berusia 60 tahun ke atas. Dari hasil analisis data terhadap 46 studi yang dilakukan antara tahun 2005 hingga 2023, ditemukan bahwa pada tahun 2019 terjadi sekitar 473.000 rawat inap akibat HMPV di seluruh dunia pada kelompok usia ≥ 65 tahun.

Di China, sejumlah penelitian telah melaporkan peningkatan kasus HMPV dalam beberapa tahun terakhir. Kenaikan insiden HMPV mengalami kenaikan yang signifikan, terutama di kawasan perkotaan yang padat penduduk. Faktor utama hal ini terjadi adalah kurangnya paparan sinar matahari yang berkontribusi terhadap peningkatan jumlah kasus infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh HMPV (Ye, H. et al, 2023). Data epidemiologis ini menekankan pentingnya pemantauan dan intervensi kesehatan masyarakat untuk mengendalikan penyebaran infeksi virus pernapasan, terutama di wilayah dengan tingkat jumlah penduduk yang tinggi.

Sedangkan di Indonesia, Dinas Kesehatan Pemprov Jakarta (2025) melaporkan adanya peningkatan kasus infeksi HMPV, jumlah penderita ISPA akibat HMPV sebanyak 19 kasus pada tahun 2022, 78 kasus pada tahun 2023, dan 100 kasus pada tahun 2024. Dalam laporan tersebut kelompok-kelompok rentan seperti anak-anak dan lansia menjadi fokus agar dapat terhindar dari HMPV ini. Hal ini sangat menjadi fokus pencegahan mengingat data dari Badan Pusat Statistik (2019) yang menunjukkan adanya pertumbuhan jumlah penduduk lansia yang cukup pesat di Indonesia. Peningkatan jumlah geriatri ini, jika dikombinasikan dengan tren peningkatan kasus HMPV, mengindikasikan adanya beban kesehatan yang semakin berat di sektor kesehatan. Kondisi ini menuntut adanya pemahaman mendalam mengenai faktor risiko yang memperburuk kerentanan terhadap infeksi, salah satunya adalah *dysbiosis*.

Selain faktor demografis dan epidemiologis, aspek patofisiologis dari *dysbiosis* juga menjadi fokus penting. Penelitian yang dilakukan oleh Dmytriv, T. R. Et al, Storey, (2024) menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus dan translokasi endotoksin ke dalam sirkulasi sistemik, yang kemudian memicu respons inflamasi berlebih. Kondisi inflamasi kronis ini, sering disebut sebagai inflammaging, merupakan ciri khas penuaan dan semakin diperparah oleh adanya *dysbiosis*. Inflammaging berperan dalam penurunan fungsi imun secara keseluruhan, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi virus seperti HMPV (Parks, O. B., 2024)

Lebih jauh lagi, penelitian oleh Marrella, V. Et al (2024) mengungkapkan bahwa interaksi antara mikrobiota usus dan sistem imun melalui sumbu usus-paru sangat berpengaruh dalam mengatur respons terhadap infeksi saluran pernapasan. Mekanisme ini melibatkan perubahan kadar metabolit seperti *short-chain fatty acids* (SCFA), yang memiliki peran anti-inflamasi dan dapat meningkatkan kemampuan sel imun untuk melawan infeksi. Oleh karena itu, gangguan keseimbangan mikrobiota usus pada lansia tidak hanya berdampak pada kesehatan pencernaan tetapi juga dapat menghambat respons imun yang efektif terhadap patogen pernapasan, termasuk HMPV.

Peninjauan literatur yang komprehensif sangat penting guna mengkaji hubungan antara *dysbiosis* dan risiko infeksi HMPV. Tinjauan ini diharapkan tidak hanya memberikan pemahaman tentang mekanisme patofisiologis yang mendasari interaksi tersebut, tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan strategi intervensi yang lebih efektif, seperti penggunaan probiotik, prebiotik, dan modifikasi diet untuk mengembalikan keseimbangan mikrobiota usus

Secara keseluruhan, latar belakang epidemiologi di China dan Indonesia serta data demografis mengenai peningkatan populasi geriatri menegaskan pentingnya penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara *dysbiosis* dan risiko infeksi HMPV. Pengetahuan yang mendalam mengenai aspek ini sangat diperlukan untuk merancang intervensi yang dapat mengurangi beban penyakit dan meningkatkan kualitas hidup lansia. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan, diharapkan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih terarah dan efektif dapat diterapkan di masa mendatang.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan meninjau jurnal bereputasi yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015–2025). Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah utama, antara lain *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan meliputi "*dysbiosis*", "geriatri", "HMPV", "human metapneumovirus", "infeksi pernapasan", dan "*gut-lung axis*". Batasan pencarian ditetapkan untuk mendapatkan artikel yang relevan dengan topik dan telah melalui proses peer-review.

Proses seleksi dimulai dengan penyaringan judul dan abstrak untuk memastikan relevansi dengan fokus penelitian, yaitu hubungan antara *dysbiosis* pada populasi geriatri dengan risiko infeksi HMPV. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi (artikel asli, tinjauan sistematis, dan meta-analisis) kemudian diakses secara penuh untuk evaluasi lebih lanjut.

Jurnal bereputasi dipilih untuk dianalisis secara mendalam. Data yang diekstraksi meliputi desain studi, metode serta berbagai hasil utama yang memiliki kaitan terhadap *dysbiosis*, serta implikasinya terhadap risiko HMPV pada populasi lansia. Hasil studi-studi tersebut disintesis secara naratif. Pendekatan ini diharapkan memberikan gambaran komprehensif mengenai keterkaitan antara *dysbiosis* dan infeksi HMPV, serta mendukung pengembangan strategi intervensi yang lebih efektif untuk menurunkan risiko infeksi pada populasi geriatri.

Hasil dan Pembahasan

1. Patofisiologi *Dysbiosis* dan *Gut-lung axis*

Dysbiosis merupakan kondisi ketidakseimbangan mikrobiota usus yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk penuaan, pola makan yang buruk, penggunaan antibiotik, dan penyakit kronis (Madhogaria, B. et al, 2022). Gangguan ekosistem mikrobiota usus memiliki banyak konsekuensi, yang dapat dibagi menjadi tiga konsekuensi. Pertama gangguan *barrier* usus, kedua ketidakseimbangan sistem kekebalan dan terakhir ketiga adalah gangguan metabolisme. Integritas dinding usus dapat dikompromikan oleh asetaldehida yang diproduksi oleh mikrobiota dari etanol eksogen atau endogen, aktivitas mukolitik langsung, dan mekanisme lainnya. (Llorente, C., & Schnabl, B., 2015) Sistem kekebalan dapat dimodulasi oleh molekul yang berasal dari mikrobiota melalui pensinyalan *inflammasome* atau pensinyalan reseptor seperti *Toll/Toll Like Reseptor* (TLR) dan reseptor seperti NOD/NOD like reseptor (NLR). TLR dan NLR adalah dua bentuk utama sensor imun bawaan, yang memberikan respons langsung terhadap invasi patogen atau cedera jaringan. (Wicherska-Pawłowska, K. Et al, 2021). Terakhir efek pada sistem metabolisme, terutama metabolisme glukosa dan lipid, dimediasi oleh perubahan komposisi asam empedu, produksi asam lemak rantai pendek /*short-chain fatty acids* (SCFA) dari serat makanan, konversi kolin menjadi trimetilamina (TMA), dan banyak lainnya. Diantara ketiga konsekuensi tersebut, efek pada sistem imun dan metabolisme membentuk sebuah jalur yang disebut *gut-lung axis* (Verma, A. et al, 2024).

Salah satu jalur utama yang menghubungkan mikrobiota usus dengan sistem imun adalah melalui *gut-lung axis*, yaitu hubungan dua arah antara mikrobiota usus dan sistem pernapasan melalui mekanisme imunologi dan metabolik (Dang & Marsland, 2019). *Gut-lung axis* bekerja melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi metabolit mikroba seperti asam lemak rantai pendek (SCFA), yang berperan dalam modulasi inflamasi dan respons imun sistemik. SCFA seperti butirat dan propionat memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi, serta meningkatkan fungsi sel T regulator (Treg) yang berperan dalam menekan respons imun yang berlebihan (Budden et al., 2017). Ketika terjadi *dysbiosis*, terjadi penurunan produksi SCFA, yang berkontribusi pada peningkatan permeabilitas usus, translokasi mikroba patogen, serta aktivasi berlebihan dari sistem imun bawaan dan adaptif yang dapat berdampak pada respons imun terhadap infeksi pernapasan (Dumas et al., 2018).

Penelitian menunjukkan bahwa perubahan komposisi mikrobiota usus dapat menyebabkan disregulasi sistem imun yang berdampak langsung pada paru-paru. Ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat mengakibatkan peningkatan kadar

lipopolisakarida (LPS) dalam sirkulasi darah, yang memicu respons inflamasi sistemik dan meningkatkan risiko infeksi paru-paru (Dang & Marsland, 2019). Mekanisme ini telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian infeksi saluran pernapasan, termasuk yang disebabkan oleh virus seperti HMPV.

2. Dysbiosis pada Populasi Geriatri

Proses penuaan secara alami menyebabkan perubahan dalam komposisi mikrobiota usus. Lansia cenderung mengalami penurunan keanekaragaman mikrobiota, peningkatan bakteri patogen, serta berkurangnya spesies yang bermanfaat seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* (Hou, K. et al, 2022). Perubahan ini berkontribusi pada meningkatnya tingkat inflamasi kronis pada populasi lansia, suatu fenomena yang dikenal sebagai inflammaging (Franceschi et al., 2017).

Disatu sisi studi lain menunjukkan bahwa populasi geriatri memiliki peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP, yang dapat memperburuk respons imun terhadap infeksi pernapasan (Rea, I. M. 2018). Ketika inflamasi sistemik meningkat akibat *dysbiosis*, respons imun terhadap infeksi virus menjadi tidak efektif. Hal ini menyebabkan lansia lebih rentan terhadap komplikasi serius akibat infeksi HMPV dibandingkan populasi yang lebih muda (Watson, A., & Wilkinson, T. ,2021).

Selain itu, lansia juga lebih sering mengalami penyakit kronik dan komorbid seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), yang semakin memperparah dampak dari *dysbiosis* terhadap sistem imun dan meningkatkan risiko infeksi pernapasan (Saint-Criq, V. et al, 2021). Studi oleh Pellanda, P. (2020) menemukan bahwa lansia dengan kondisi penyakit kronik dan komorbid memiliki pola mikrobiota yang mengalami perubahan signifikan. Kondisi ini membuat lansia memiliki tingkat infeksi virus pernapasan yang lebih tinggi dibandingkan lansia dengan mikrobiota yang lebih stabil.

3. Hubungan Dysbiosis dengan Infeksi HMPV pada Geriatri

Human Metapneumovirus (HMPV) merupakan salah satu penyebab utama infeksi saluran pernapasan bawah pada lansia, yang dapat menyebabkan komplikasi serius seperti pneumonia dan eksaserbasi penyakit paru kronik (Satapathy, T. et al,2025). HMPV menyebar melalui droplet pernapasan dan memiliki patofisiologi yang mirip dengan respiratory syncytial virus (RSV), terutama dalam hal kemampuannya untuk menghindari respons imun inang (Piñana, M. et al, 2023). Hubungan antara *dysbiosis* dan infeksi HMPV dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, perubahan komposisi mikrobiota usus yang menyebabkan penurunan SCFA dapat melemahkan respons imun terhadap infeksi virus. SCFA berperan dalam meningkatkan fungsi sel imun seperti makrofag alveolar dan sel epitel paru-paru, yang berperan dalam pertahanan pertama terhadap infeksi virus (Budden et al., 2017). Kedua, peningkatan permeabilitas usus akibat *dysbiosis* memungkinkan translokasi mikroba patogen dan produk toksiknya ke dalam sirkulasi sistemik. Hal ini memicu aktivasi berlebihan dari sistem imun bawaan, yang dapat menyebabkan disregulasi imun dan peradangan sistemik yang berujung pada peningkatan risiko infeksi HMPV yang lebih parah (Dumas et al., 2018). Ketiga, inflamasi sistemik yang disebabkan oleh *dysbiosis* dan penuaan mengganggu respons imun adaptif terhadap HMPV. Studi menunjukkan bahwa lansia dengan tingkat inflamasi yang lebih tinggi

memiliki respons antibodi yang lebih lemah terhadap infeksi virus, yang berarti mereka lebih rentan mengalami infeksi ulang atau komplikasi akibat HMPV (Saint-Criq, V. et al, 2021).

Sehingga dari paparan diatas menunjukkan bahwa lansia dengan mikrobiota usus yang lebih seimbang memiliki tingkat keparahan infeksi HMPV yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengalami *dysbiosis*. Hal ini selanjutnya menjadi dasar pentingnya intervensi yang menargetkan keseimbangan mikrobiota usus, seperti penggunaan probiotik dan prebiotik, untuk mengurangi risiko infeksi HMPV pada populasi geriatri.

4. Implikasi untuk Intervensi dan Manajemen Klinis

Penemuan mengenai peran *dysbiosis* dalam meningkatkan risiko HMPV pada populasi geriatri membuka peluang untuk pengembangan strategi intervensi baru. Beberapa pendekatan potensial meliputi:

- **Probiotik dan Prebiotik:**

Intervensi dengan probiotik dan prebiotik telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengembalikan keseimbangan mikrobiota usus pada lansia. Pemberian suplemen tersebut dapat membantu mengurangi permeabilitas usus dan menurunkan tingkat inflamasi, sehingga meningkatkan respons imun terhadap infeksi virus. Namun, meskipun hasil awal cukup menjanjikan, penelitian lebih lanjut dengan rancangan acak terkendali diperlukan untuk menentukan dosis, durasi, dan jenis intervensi yang paling efektif (Elisa, A. E. C., & Binetti, A. G. 2021).

- **Modulasi Diet:**

Perubahan pola makan dengan peningkatan konsumsi serat, buah, dan sayuran juga dapat berperan dalam memperbaiki komposisi mikrobiota usus. Diet seimbang yang kaya akan nutrisi penting dapat membantu mengurangi efek inflamming dan meningkatkan status imun secara keseluruhan. (Zhang, F. Et al, 2022)

- **Terapi Terfokus:**

Dengan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme sumbu usus-paru (*gut-lung axis*) terapi yang menargetkan jalur-jalur yang spesifik dalam respons imun dan metabolisme mikrobiota dapat dikembangkan kedepannya (Yaqub, M. O. et al, 2025). Seperti misalnya, adanya obat yang secara spesifik menghambat reseptor inflamasi atau suplementasi metabolit mikroba tertentu seperti SCFA yang kedepannya dapat menjadi opsi terapi inovatif untuk mengurangi risiko infeksi pernafasan secara umum dan secara khusus HMPV.

Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan, terdapat bukti yang mendukung adanya hubungan antara *dysbiosis* pada populasi geriatri dan peningkatan risiko infeksi *Human Metapneumovirus* (HMPV). Perubahan dalam komposisi mikrobiota usus, yang ditandai dengan penurunan keberagaman bakteri menguntungkan dan peningkatan bakteri patogenik, tampaknya mempengaruhi respons imun melalui mekanisme seperti peningkatan inflamasi sistemik, gangguan fungsi barrier usus, dan modulasi sumbu usus-paru (*gut-lung axis*).

Studi-studi yang telah diulas menunjukkan bahwa kondisi *dysbiosis* pada lansia dapat berkontribusi terhadap inflamming serta penurunan efektivitas respon imun, sehingga membuat individu lebih rentan terhadap infeksi virus pernapasan. Meskipun hubungan langsung antara *dysbiosis* dan HMPV masih memerlukan konfirmasi melalui penelitian klinis dengan desain yang lebih robust, data eksperimental dan observasional yang ada memberikan dasar yang kuat bagi hipotesis tersebut.

Implikasi klinis dari temuan ini sangat signifikan. Intervensi melalui penggunaan probiotik, prebiotik, dan modifikasi diet berpotensi menjadi strategi pencegahan yang efektif untuk menurunkan risiko infeksi HMPV pada populasi geriatri. Namun, sebelum rekomendasi terapi tersebut dapat diimplementasikan secara luas, diperlukan uji coba acak terkendali yang dapat mengevaluasi efektivitas dan keamanan intervensi tersebut dalam menormalkan komposisi mikrobiota usus dan meningkatkan respons imun.

Referensi

- Badan Pusat Statistik. (2019). Statistik penduduk lanjut usia 2019 (No. Katalog 4104001; No. Publikasi 04220.1905). Badan Pusat Statistik.
- Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the *gut-lung axis*. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55-63.
- Conway, J., & A Duggal, N. (2021). Ageing of the gut microbiome: Potential influences on immune senescence and inflammaging. *Ageing research reviews*, 68, 101323. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101323>
- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the *gut-lung axis*. *Mucosal Immunology*, 12(4), 843-850.
- Dinas Kesehatan Pemprov DKI Jakarta. (2025). *Tak perlu panik hadapi HMPV, Pemprov DKI imbau terapkan 3M dan pola hidup sehat* [Siaran pers No. 5227/SP-HMS/01/2025]. Dinas Kominfotik Pemprov DKI Jakarta. <https://www.jakarta.go.id/pusat-media>
- Dmytriv, T. R., Storey, K. B., & Lushchak, V. I. (2024). Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Frontiers in physiology*, 15, 1380713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>
- Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., & Neyrolles, O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiology*, 20(12), e12966.
- Kulkarni, D., Cong, B., Ranjini, M. J. K., Balchandani, G., Chen, S., Liang, J., González Gordon, L., Sobanjo-ter Meulen, A., Wang, X., Li, Y., Osei-Yeboah, R., Templeton, K., & Nair, H. (2025). The global burden of human metapneumovirus-associated acute respiratory infections in older adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*, 6*(2), 100679. <https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.100679>
- Elisa, A. E. C., & Binetti, A. G. (2021). Role of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the elderly: Insights into their applications. *Frontiers in Microbiology*, 12, 631254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631254>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Vitale, G., Capri, M., & Salvioli, S. (2017). Inflamming and ‘garb-aging’. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(9), 636-648.

- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Llorente, C., & Schnabl, B. (2015). The gut microbiota and liver disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1, 275–284. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.04.003>
- Ma, P. J., Wang, M. M., & Wang, Y. (2022). Gut microbiota: A new insight into lung diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113810. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113810>
- Madhogaria, B., Bhowmik, P., & Kundu, A. (2022). Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infectious Medicine*, 1(3), 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.08.004>
- Marrella, V., Nicchiotti, F., & Cassani, B. (2024). Microbiota and Immunity during Respiratory Infections: Lung and Gut Affair. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 4051. <https://doi.org/10.3390/ijms25074051>
- Parks, O. B. (2024). The role of age and complement in CD8+ T cell function during *Human Metapneumovirus* (HMPV) infection (Doctoral dissertation). University of Pittsburgh.
- Pellanda, P., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2020). Understanding the impact of age-related changes in the gut microbiome on chronic diseases and the prospect of elderly-specific dietary interventions. *Current Opinion in Biotechnology*, 70, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.10.003>
- Piñana, M., González-Sánchez, A., Andrés, C., Abanto, M., Vila, J., Esperalba, J., Moral, N., Espartosa, E., Saubi, N., Creus, A., Codina, M. G., Folgueira, D., Martinez-Urtaza, J., Pumarola, T., & Antón, A. (2023). The emergence, impact, and evolution of *Human Metapneumovirus* variants from 2014 to 2021 in Spain. *Journal of Infection*, 87(2), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.05.004>
- Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018). Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9, 586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
- Saint-Criq, V., Lugo-Villarino, G., & Thomas, M. (2021). *Dysbiosis*, malnutrition, and enhanced *gut-lung axis* contribute to age-related respiratory diseases. *Ageing Research Reviews*, 66, 101235. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101235>
- Satapathy, T., Satapathy, A., Satapathy, A., Yadav, N., Chandrakar, M., & Chandrakar, K. (2025). Recent outbreaks of *Human Metapneumovirus* (HMPV): Prevention, diagnosis and therapeutic insights. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 15(2), 193–203. <https://doi.org/10.22270/jddt.v15i2.7000>
- Verma, A., Bhagchandani, T., Rai, A., Nikita, Sardarni, U. K., Bhavesh, N. S., Gulati, S., Malik, R., & Tandon, R. (2024). Short-Chain Fatty Acid (SCFA) as a Connecting Link between Microbiota and *Gut-lung axis*-A Potential Therapeutic Intervention to Improve Lung Health. *ACS omega*, 9(13), 14648–14671. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05846>
- Watson, A., & Wilkinson, T. (2021). Respiratory viral infections in the elderly. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 15, 1753466621995050. <https://doi.org/10.1177/1753466621995050>
- Wicherska-Pawłowska, K., Wróbel, T., & Rybka, J. (2021). Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate

- Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13397. <https://doi.org/10.3390/ijms222413397>
- Yaqub, M. O., Jain, A., Joseph, C. E., & Edison, L. K. (2025). Microbiome-Driven Therapeutics: From Gut Health to Precision Medicine. *Gastrointestinal Disorders*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.3390/gidisord7010007>
- Ye, H., Zhang, S., Zhang, K., Li, Y., Chen, D., Tan, Y., Liang, L., Liu, M., Liang, J., An, S., Wu, J., Zhu, X., Li, M., & He, Z. (2023). Epidemiology, genetic characteristics, and association with meteorological factors of *Human Metapneumovirus* infection in children in southern China: A 10-year retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, 137, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.10.002>
- Zhang, F., Fan, D., Huang, J.-L., & Zuo, T. (2022). The gut microbiome: Linking dietary fiber to inflammatory diseases. *Medicine in Microecology*, 14, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100070>