Majalah Kedokteran UKI 2018 Vol XXXIV No.4 Oktober - Desember Tinjauan Pustaka

Blastocystis hominis pada Wisatawan

Ronny

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Blastocystis hominis merupakan protozoa terbanyak yang ditemukan dalam feses manusia dan di tularkan secara oro-fekal. Hingga saat ini, peran *B. hominis* sebagai penyebab infeksi di saluran cerna masih belum jelas, namun pada wisatawan, keberadaan protozoa tersebut sering menjadi masalah khususnya yang berpergian ke daerah tropis. Gejala klinis bervariasi mulai dari diare, demam, mual dan muntah hingga kelainan dermatologi. Diagnosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopis sediaan basah feses dan atau medium biakan. Pengobatan masih menjadi perdebatan sebagian peneliti beranggapan penyakit ini tidak perlu di obati karena dapat sembuh spontan. Penggunaan preparat metronidazol (MTX) dan trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) menunjukan hasil yang baik untuk eradikasi protozoa ini. Pencegahan untuk wisatawan yang berpergian ke daerah tropis dapat dilakukan dengan menghindari makanan dan minuman yang dicurigai tercemar *B. hominis*.

Kata kunci: blastosistosis, *travel medicine*, transmisi oro-fekal, diare, feses

Blastocystis hominis in Travelers

Abstract

Blastocystis hominis is the most common protozoa found in human feces and transmitted through oro-fecal. Until now, the role of *B. hominis* as a cause of gastrointestinal infections remains unclear. In tourists, the presence of these protozoa is often a problem especially those traveling to the tropics. The clinical symptoms of this infection are vary from diarrhea, fever, nausea and vomiting to dermatological disorders. Diagnosis can be made by microscope examining the feces wet preparation under and Jones culture medium or Löwenstein–Jensen medium. The treatment for tourists also still a debate, some researchers state that this infection is considered as self-limiting disease. The use of metronidazole and trimethoprim-sulfamethoxazole showed good results for *B. hominis* eradication. Preventions for tourists who traveling to the tropics can be done by avoiding foods and beverages contaminated by *B. hominis*.

Keywords: blastocistosis, travel medicine, oro-fecal transmission, diarrhea, feces

R: Penulis Koresponden; E-mail: robertus.ronny@yahoo.com

Pendahuluan

Travel medicine adalah bidang ilmu kedokteran yang mempelajari persiapan kesehatan dan penatalaksanaan masalah kesehatan orang yang bepergian (wisatawan dalam dan luar negeri).1 Bidang tersebut merupakan kumpulan berbagai disiplin ilmu yang tidak hanya terkonsentrasi pada masalah penyakit infeksi dan noninfeksi saat melakukan perjalanan tetapi juga masalah keselamatan pribadi saat perjalanan seperti menghindari lingkungan yang berisiko.² Travel medicine juga memerlukan para ahli yang berhubungan dengan peyakit pada orang-orang yang sedang berpergian, pengetahuan mutakhir tentang epidemiologi penyakit infeksi dan non-infeksi, pengetahuan tentang peraturan hukum kesehatan, pengetahuan atau tentang imunisasi yang diperlukan sebelum melakukan perjalanan dan perubahan pola kepekaan obat-obat antimikroba.1

Salah satu masalah kesehatan pada wisatawan adalah infeksi yang disebabkan oleh protozoa usus *Blastocystis hominis* terutama yang dialami oleh wisatawan yang berpergian ke daerah tropis dan negara sedang berkembang. *Blastocystis hominis* dilaporkan untuk pertama kali oleh Alexeieff pada tahun 1911 dan dianggap sebagai mikroorganisme golongan khamir non-patogen. Lebih dari 50 tahun kemudian, dengan menggunakan mikroskop elektron pada tahun 1967, Zierdt *et al.*, mengklasifikasikan *B. hominis* sebagai protozoa.

Blastocystis hominis merupakan protozoa yang paling sering ditemukan pada feses manusia.⁶ di negara-negara Eropa prevalensi mencapai 22-56%, di negara-negara Asia dan Afrika prevalensi lebih tinggi lagi (37-100%).^{7,8} Transmisi *B. hominis* pada manusia terjadi melalui jalur oro-fekal dan dihubungkan dengan higiene yang buruk, kontak dengan hewan dan kontaminasi makanan dan minuman.⁹ Infeksi

akibat *B. hominis* menimbulkan gejala yang bervariasi dan non-spesifik, misalnya diare dan nyeri abdomen. Gejala lain seperti flatulen, anoreksia, nausea dan muntah juga sering ditemukan.^{10–12}

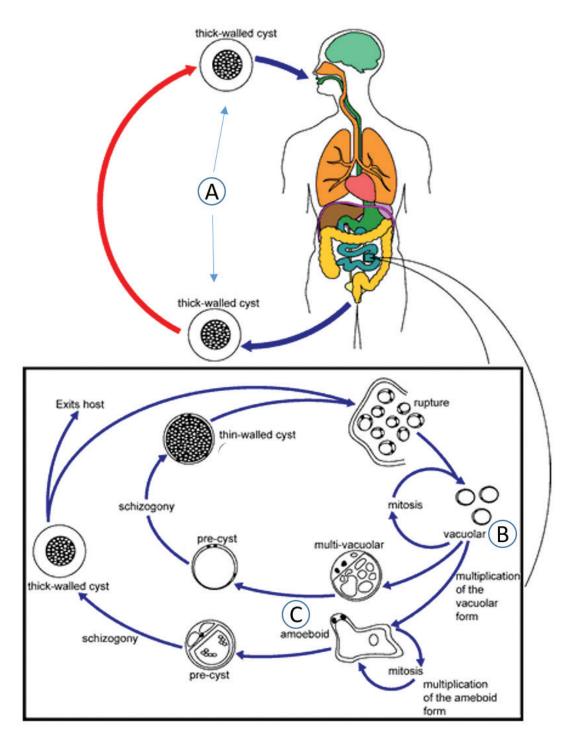
Pada tulisan ini akan dijelaskan peran *B. hominis* pada wisatawan yang berpergian terutama ke negara-negara berkembang.

Blastocystis hominis

Blastocystis hominis hidup pada kolon dan sekum manusia. Protozoa tersebut tidak hanya ditemukan pada manusia, tetapi juga ditemukan pada hewan termasuk kelompok unggas, kera, babi dan hewan pengerat (Gambar 1).3 Ukuran dan bentuk B. hominis bervariasi karena tidak memiliki dinding sel, yaitu antara 5-40 µm. Saat ini diketahui ada empat bentuk morfologi B. hominis yaitu vakuolar, granular, kista dan amuboid. 13,14 Bentuk vakuolar dan amuboid merupakan bentuk yang paling sering ditemukan dan umum ditemukan pada feses. Bentuk kista dalam feses dapat bertahan hingga 19 hari di air pada suhu ruangan dan sangat rentan terhadap perubahan suhu lingkungan dan zat disinfektan. Sementara itu bentuk amuboid dihubungkan dengan penyakit.¹⁵

Protozoa ini bersifat anaerobik obligat, mitokondria tidak memiliki sitokrom. Tidak ada aktivitas enzim mitokondria piruvat dehidrogenase, dehidrogenase ketoglutarat, dehidrogenase isositrat, glutamat dehidrogenase dan sitokrom c oksidase. Dengan demikian, fungsi mitokondria anaerobik di *B. hominis* masih belum diketahui. Enzim lain yang tidak ada pada *B. hominis* adalah gammaglutamat transpeptidase, alkalin fosfatase (penanda lisosom), dan isoenzim kreatin kinase. Sifat ini juga membuat *B. hominis* cepat mati bila diletakan pada objek gelas saat pemeriksaan.

Alexeieff menggambarkan siklus hidup *B. hominis* pada tahun 1911 yang terdiri dari dua tipe, yaitu aseksual dan seksual. Tipe



Gambar 1. Bentuk kista berdinding tebal, ukurannya bervariasi antara 6- 40 μm (A). Bentuk ini diperkirakan bertanggung jawab untuk transmisi ekternal. Setelah tertelan, kista akan menginfeksi sel epitel saluran cerna dan berkembang biak secara aseksual. Bentuk vakuolar (B), yang merupakan bentuk awal sebelum membentuk multivakuolar dan amuboid. Bentuk multi-vakuolar berkembang menjadi pra-kista yang merupakan awal dari kista berdinding tipis dan dianggap bertanggung jawab untuk autoinfeksi. Bentuk amuboid (C) merupakan awal pra-kista yang akan berkembang menjadi kista berdinding tebal yang berkembang secara skizogoni. (Sumber: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Amerika Serikat, dengan modifikasi)¹⁷

aseksual dilakukan dengan pembelahan biner pada saat stadium (pemisahan plasmotomik) dan tipe seksual dengan cara autogami, yaitu suatu fenomena seksual untuk memproduksi kista primer yang membentuk spora dengan menumbuhkan tunas-tunas.^{4,18,19}

Epidemiologi

Di negara maju prevalensi *B. hominis* sekitar 10% sedangkan di negara berkembang prevalensinya cukup tinggi yaitu sekitar 60%. Prevalensi di Indonesia bervariasi, di Jakarta angka kejadian sekitar 72,4%, di Manado 36,4% dan di Padang 32,8%.^{20–22}

Faktor risiko infeksi *B. hominis* pada wisatawan yang berpergian ke daerah tropis adalah masalah konsumsi air yang tidak bersih, kontak dengan hewan, pengidap diabetes mellitus dan imunosupresi sekunder akibat keganasan, kemoterapi dan HIV.³

Berdasarkan laporan dari Shlim *et al.*,²³ prevalensi *B. hominis* pada pada wisatawan dan ekspatriat di Kathmandu, Nepal sebesar 30%, namun tidak didapatkan bukti parasit tersebut merupakan penyebab gangguan pencernaan seperti diare. Pada penelitian di Jerman, sebanyak 14,7% wisatawan yang baru pulang dari luar negeri terinfeksi oleh *B. hominis* dan memiliki keluhan diare.²⁴

Penelitian Herbinger *et al.*,²⁵ di Jerman pada tahun 1999 hingga 2014 terhadap 16 817 orang yang berpergian ke daerah Amerika Latin, Asia dan Afrika dindapatkan prevalensi *B. hominis* antara 2,82 hingga 6,84%. Angka terkecil didapatkan pada wisatawan yang pulang dari Amerika Latin dan tertinggi dari Afrika.

Indonesia, prevalensi beragam tergantung dari daerah yang diteliti, dan bervariasi dari yang paling rendah di Padang sebesar 32,8% hingga paling tinggi di Jakarta yaitu sebesar 72,4% yang ditemukan pada penderita imunokompromi. 21,26

Patogenesis

Hingga saat ini peranan *B. hominis* pada patogenesis penyakit masih menjadi perdebatan. Keraguan juga muncul karena keberadaan *B. hominis* dalam feses tidak selalu menyebabkan gejala klinis. Akibatnya laboratorium tidak selalu melaporkan keberadaannya saat parasit tersebut ditemukan dalam feses.²⁷

Menurut Sohail dan Fischer, 3 kebanyakan penelitian tidak mampu menunjukan perbedaan signifikan antara populasi asimptomatik dengan yang simptomatik. Pada penelitian di Nepal yang meneliti para wisatawan, hasil yang didapatkan tidak memiliki hubungan antara densitas B. hominis dengan berat ringannya gejala dan disimpulkan bahwa B. hominis bukan penyebab diare pada penelitian tersebut.²³

Salah satu hambatan dalam mempelajari patogenesis B. hominis adalah kurangnya jenis hewan percobaan yang dapat memenuhi persyaratan postulat Koch.²⁸ Sebagai pengingat, postulat Koch terdiri atas empat kriteria, yaitu; 1) mikroorganisme penyebab harus ditemukan pada semua kasus penyakit infeksi, 2) mikroorganisme penyebab dapat diisolasi dari pejamu dan di tumbuhkan pada media biakan, 3) mikroorganisme penyebab dari media biakan harus dapat menyebabkan penyakit bila diinokulasikan pada hewan percobaan yang sehat dan 4) mikroorganisme penyebab harus dapat di isolasi kembali dari pejamu baru dan dibuktikan bahwa agen penyebab tersebut sama dengan mikroorganisme penyebab awal.²⁹

Beberapa penelitian dengan hewan coba seperti tikus, mencit, marmut dan ayam telah dilakukan. Beberapa mencit memperlihatkan gejala kehilangan berat badan dan letargi, namun secara umum mencit tidak cocok dipakai sebagai hewan coba balstosistosis karena terjadi penyembuhan spontan. Percobaan tersebut memperlihatkan terjadi infiltrasi sel radang yang intens, edema pada lamina propia dan peluruhan mukosa pada pemeriksaan histologi sekum dan kolon.^{29,30}

Long et al.,20 pada tahun 2001untuk menjelaskan pertama kali tentang patofisiologi blastokistosis. Mikroorganisme tersebut akan melepaskan protease sistein dan hidrolase lain yang berfungsi menyerang epitel usus yang berakibat meningkatnya permeabilitas paraselular yang mirip dengan penyakit irritable bowel syndrome (IBS). Blastocystis hominis diperkirakan merupakan salah satu mikroba yang dapat menyebabkan IBS.^{3,14,27,28,30} Penyakit IBS merupakan gangguan fungsional gastrointestinal dengan gejala nyeri abdomen yang dihubungkan dengan defek saluran cerna atau perubahan pola defekasi.31

Pada pasien dengan **IBS** dan blastokistosis diketahui memiliki flora usus normal yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat, termasuk diantaranya bakteri Bifidobacterium spp. Faecalibacterium prausnitzii, sehingga dapat dikatakan B. hominis berhubungan dengan IBS akibat keseimbangan flora normal usus yang terganggu.32

Sementara penelitian Stark *et al.*,³³ menyimpulkan bahwa peradangan ringan akibat pajanan yang terus menerus antigen *B. hominis* pada infeksi kronis merupakan salah satu penyebab terjadinya IBS.

Diagnosis

Diagnosis laboratorium dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis feses langsung dengan pewarnaan lugol.^{3,14,28} Perlu diperhatikan, pemakaian teknik formalineter sebagai persiapan pemeriksaan langsung akan mengurangi sensitivitas identifkasi *B. hominis.*³⁰

Pemeriksaan diagnosis yang disarankan adalah dengan pewarnaan *trichrome* yang memiliki sensitivitas paling baik diikuti dengan biakan. 14,28,31 Pewarnaan lain seperti pewarnaan tahan asam, pewarnaan field dan pewarnaan giemsa juga dapat digunakan untuk identifikasi.

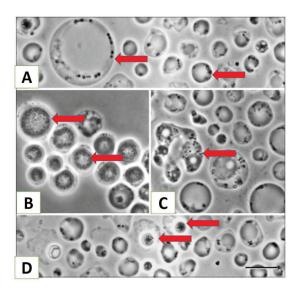
Blastocystis hominis dapat ditemukan dalam berbagai bentuk morfologi yaitu; 1) vakuolar, memiliki vakuola sentral besar yang menempati sebagian ruang sel, sitoplasma dan komponen intraseluler lainnya berada di tepi, ukuran bervariasi antara 3 µm hingga 120 µm (Gambar 2A). 2) Granular, secara struktural menyerupai bentuk vakuolar tetapi terdapat granula pada sentral dan sitoplasma (Gambar 2B). Diameter berkisar antara 15 µm hingga 25 um. 3) Amuboid, lebih jarang diidentifikasi. Bentuk tidak beraturan dan berukuran sekitar 10 µm (Gambar 2C). Meskipun memiliki satu atau dua pseudopodia, bentuk amoeboid bersifat non-motil. 4) kista, berbentuk bulat atau oval dan lebih kecil dibangdingkan bentuk vakuolar dan granular, besar antara 3-6 µm dan tidak lebih dari 10 µm (Gambar 2D).

Identifikasi sulit diidentifikasi pada beberapa keadaan seperti suasana lingkungan yang berubah sehingga merubah bentuk B. hominis, terapi yang didapat sebelumnya kemiripan В. hominis dengan mikroorganisme lain.²⁸ Blastokistosis harus dapat dibedakan dari penyebab lain seperti kista Entamoeba histolytica, E. hartmanni, Endolimax nana, dan Cryptosporidium. Selain itu secara morfologi, B. hominis juga harus dapat dibedakan dengan makrofag, sel darah merah, leukosit polimorfonuklear, sel khamir dan lain-lain.19

Biakan *B. hominis* dapat dilakukan pada medium Jones atau medium Löwenstein–Jensen (LE). Pada penelitian Padukone *et al.*,³⁴ tahun 2018 yang membandingkan antara medium Jones dan medium LE, didapatkan medium Jones memiliki efisiensi yang sama dengan medium LE.

Pada medium LE tidak terjadi proses anaerobiosis tetapi medium ini mengandung

malachite green yang berfungsi sebagai anti-bakteri sehingga *B. hominis* mampu berkembang. Sementara pada medium jones akan terbentuk lingkungan yang anerobik yang membantu pertumbuhan *B. hominis*. Hal ini yang membuat penelitian sebelumnya oleh Tan *et al.*,³⁵ tentang perbandingan medium Jones dan LE medium berbeda hasil. Pada penelitiannya disebutkan medium LE memiliki efisiensi yang lebih rendah dibandingkan dengan medium Jones.



Gambar 2. Morfologi *B. hominis* yang dapat ditemukan pada sediaan A) Bentuk vakuolar yang dapat ditemukan dengan berbagai ukuran (panah) dan memiliki vakuola besar pada bagian sentral. B) Bentuk granular, terlihat jelas granular yang mengisi bagian tengah tubuh. C). Bentuk amuboid dengan karakteristik pseudopodia atau kaki semu. D) bentuk kista, berukuran lebih kecil dan memiliki ciri dinding kista refraktil dikelilingi oleh lapisan luar yang tidak teratur. (sumber: Jeremiah S, Parija S. Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence. 2013 dengan modifikasi)

Medium LE kemungkinan tidak akan menjadi medium rutin untuk *B. hominis* karena pada persiapannya memerlukan waktu yang lebih lama dan prosedur sterilisasi yang lebih rumit. Sementara medium Jones memiliki kelebihan lebih murah dan mudah dilakukan di laboratorium sederhana, namun memiliki kekurangan

karena mudah terkontaminasi dan harus berhati hati karena menggunakan serum kuda yang dapat menyebabkan erupsi urtikaria, demam, pembengkakan kelenjar limfe, edema dan albuminuria.^{34,35} Pada medium Jones, *B. hominis* dapat berkembang biak dengan cepat setelah 24-48 jam.¹⁴

Dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskop, medium Jones lebih sensitif (67,6%) dan spesifik (100%) sementara sensitivitas dengan mikroskop sebesar 36,2% dan spesifisitas 99,4%.³⁴

Metode p*olymerase chain reaction* (PCR) dapat membantu identifikasi dan membantu untuk mengenali sub-tipe *B. hominis* dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. ^{14,30}

Tatalaksana

Perdebatan peranan B. hominis sebagai agen patogen atau bukan, berakibat pemberian pengobatan terhadap infeksi mikro-organisme tersebut menjadi kontroversi. Klinisi sering menghadapi dilema bila menemukan parasit ini pada pasien diare, khususnya dengan riwayat perjalanan ke daerah tropis. Beberapa ahli menyarankan untuk tidak memberikan terapi, sementara yang lain mewajibkan pemberian terapi jika tidak didapatkan penyebab lain untuk menjelaskan gejala yang timbul. 30-32,36-38

Menurut Sohail *et al.*,³ sulitnya menilai keberhasilan pengobatan karena sifat penyakit ini yang dapat sembuh sendiri sehingga terapi untuk eradikasi *B. hominis* tidak diperlukan. Penelitian oleh Kain *et al.*,³⁹ disebutkan tidak ada perbedaan signifikan respons klinis terhadap pada individu dengan gejala klinis yang diberikan MTX (77,8%) dibandingkan dengan yang tidak menerima terapi apapun juga (81,2%). Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Zuckerman *et al.*,⁴⁰ yang menyebutkan *B. hominis* bersifat tidak invasif dan dapat

sembuh sendiri. Chen *et al.*⁴¹ melaporkan mayoritas individu yang positif *B. hominis* tidak memiliki gejala klinis. Sedangkan kelompok individu yang memiliki gejala gastrointestinal, tidak memiliki perbedaan antara individu tidak terinfeksi *B. hominis* maupun yang tidak terinfeksi. Penelitian terhadap wisatawan oleh Shlim *et al.*²³ di Nepal disimpulkan bahwa *B.hominis* bukan penyebab diare pada wisatawan.

peneliti Sebagian menyimpulkan bahwa diare disertai keberadaan B. hominis memerlukan terapi terutama jika didapatkan diare yang persisten dan tidak ditemukan agen patogen lain yang dapat menyebabkan diare persisten. 14,19,30 Tan et al.,31 menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa B. hominis merupakan penyakit yang insidennya cenderung meningkat pada tahun-tahun terakhir. Penelitian tersebut mirip dengan penelitian Jelinek et al.24 yang menyebutkan bahwa infeksi akibat B. hominis meningkat pada pasien diare yang berpergian ke daerah tropis. Nourrisson et al.,32 menyatakan bahwa B. hominis berhubungan dengan IBS akibat ketidakseimbangan flora normal usus.

Obat-obat yang dipakai untuk terapi blastokistosis diantaranya adalah MTX dan TMP–SMX berperan sebagai aktivitas anti-parasit dan anti-bakteri spektrum luas, sehingga berkurangnya gejala kemungkinan diakibatkan oleh eradikasi mikro-organisme yang tidak dikenal dan bukan akibat spesifik akibat *B. hominis*.³ Alasan lain adalah pada sebagian besar pasien kondisinya membaik dan pulih seperti awal kecuali pada pasien tanpa perbaikan gejala perlu dipikirkan pemberian terapi.^{14,28}

Obat pilihan adalah MTX sebagai lini pertama dan TMP–SMX, nitazoksanid, ketokonazol dan tinidazol sebagai lini kedua. 3,15,22,24 Metronidazol dapat menyebabkan beberapa efek samping dan perubahan mikrobiota usus. Selain itu pernah dilaporkan beberapa kegagalan pengobatan dengan MTX juga serta

berpotensi karsinogenik, teratogenik dan embriotoksik.¹⁵

Coyle *et al.*,⁴² pada tahun 2011 menyimpulkan pemberian terapi sebaiknya diberikan setelah pemeriksaan feses sebanyak tiga kali pada waktu yang berbeda di laboratorium parasitologi yang memadai. Jika hasil positif didapatkan *B. hominis* tetapi tidak didapatkan gejala pada pasien maka tidak direkomendasikan pemberian terapi spesifik. Jika didapatkan tanda dan gejala disertai serta didapatkan jumlah kista *B. hominis* yang signifikan pada feses (5 kista per lapang pandang besar) maka pasien disarankan untuk mendapatkan pengobatan dengan catatan penyebab potensial lainnya sudah disingkirkan.

Gejala Klinis Blastokistosis pada Wisatawan

Jelinek *et al.*,²⁴ melakukan penelitian terhadap wisatawan Jerman yang pulang dari berbagai daerah tropis. Gejala klinis pasien yang pada pemeriksaan fesesnya hanya ditemukan *B. hominis* tanpa ada organisme patogen lainnya adalah diare (100%), gejala lainnya perut kembung (60,8%), demam (>38.5 °C), mual (7,8%), muntah (7,8%), feses berlendir (3,9%), sakit kepala (2%), Artralgia (2%). Gejala lain seperti demam, feses berdarah dan gejala dermatologi tidak ditemukan.

Penelitian lain menyebutkan diare, nyeri abdomen dan muntah merupakan gejala utama blastokistosis pada wisatawan.^{3,7,43} Gejala demam jarang ditemukan, sedangkan rasa lelah, gastritis akut dan kronik sering ditemukan. Infeksi tidak selalu diikuti leukositosis. Pada pemeriksaan endoskopi dan radiologi dapat ditemukan perdarahan mikro dan kolitis.³

Pada laporan kasus dari Polandia dilaporkan dua pasien yang baru pulang dari negara tropis yang berbeda. Didapatkan satu kasus dengan gejala demam, diare dan ruam popular dan kasus kedua dengan gejala diare kronis dengan frekuensi sekitar 10-12× per hari disertai penurunan berat bedan hingga 10 kg sejak lima bulan terakhir sebelum berobat.⁴³

Pencegahan pada Wisatawan

Blastocystis hominis ditransmisikan melalui rute oro-fekal dan wisatawan berisiko akibat mengkonsumsi air dan makanan yang terkontaminasi. Sebab itu diperlukan pencegahan seperti memastikan air dan makanan yang aman dari kontamnasi dengan cara klorinasi air minum, memasak air hingga matang, menghindari sayursayuran dan buah-buahan mentah.

Kesimpulan

Blastocystis merupakan hominis protozoa yang umum ditemukan pada manusia tetapi seringkali tanpa gejala. Peranan patologis protozoa ini masih menjadi perdebatan karena perannya sebagai agen penyebab penyakit belum jelas. Gejala klinis infeksi B. hominis adalah diare, perut kembung, demam, mual, muntah, feses berlendir, sakit kepala, dan artralgia. Pada wisatawan yang berasal dari negara maju dan baru pulang dari daerah tropis seringkali ditemukan gejala tersebut bersamaan dengan ditemukannya B. hominis dalam feses. Pengobatan dapat dipertimbangkan jika B. hominis dianggap sebagai agen penyebab. Metronidazol dipakai sebagai lini pertama pengobatan sedangkan TMP-SMX merupakan obat lini dua. Pencegahan pada wisatawan dapat dilakukan dengan cara memastikan makanan dan minuman yang dikonsumsi tidak terkontaminasi protozoa tersebut serta menghindari kontak dengan hewan.

Daftar Pustaka

- 1. Aw B, Boraston S, Botten D, Cherniwchan D, Fazal H, Kelton T, *et al.* Travel medicine: what's involved? When to refer? Can Fam Physician. 2014;60(12):1091–103.
- 2. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of travel medicine: Guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2006;43(12):1499–539.
- 3. Sohail MR, Fischer PR. *Blastocystis hominis* and travelers. Travel Med Infect Dis. 2005;3(1):33–8.
- 4. Alexeieff A. Sur la nature des formations dites 'kystes de *Trichomonas intestinalis*. CR Soc Biol. 1911;71:296–8.
- 5. Zierdt C, Rude W, Bull B. Protozoan characteristics of *Blastocystis hominis*. Am J Clin Pathol. 1967;48:495–501.
- Belleza MLB, Cadacio JLC, Borja MP, Solon JAA, Padilla MA, Tongol-Rivera PN, et al. Epidemiologic study of blastocystis infection in an urban community in the Philippines. J Environ Public Health. 2015;2015:1–5.
- 7. Forsell J, Bengtsson-Palme J, Angelin M, Johansson A, Evengård B, Granlund M. The relation between Blastocystis and the intestinal microbiota in Swedish travellers. BMC Microbiol. 2017;17(1):1–9.
- 8. El Safadi D, Gaayeb L, Meloni D, Cian A, Poirier P, Wawrzyniak I, et al. Children of Senegal River Basin show the highest prevalence of Blastocystis sp. ever observed worldwide. BMC Infect Dis. 2014;14(1):1–11.
- 9. Nieves-Ramirez ME, Partida-Rodriguez O, Laforest-Lapointe LA, Reynolds LA, Brown EM, Morien E, *et al.* Asymptomatic intestinal colonization with protist blastocystis is strongly associated with distinct microbiome ecological patterns. Host-Microbe Biol. 2018;3(3):1–18.
- 10. Zhang SX, Yang CL, Gu WP, Ai L, Serrano E, Yang P, et al. Case – control study of diarrheal disease etiology in individuals over 5 years in southwest China. Gut Pathog. 2016;8:1–11.
- 11. Abdulsalam AM, Ithoi I, Al-Mekhlafi HM, Khan AH, Ahmed A, Surin J, et al. Prevalence, predictors and clinical significance of Blastocystis sp. in Sebha, Libya. Parasites and Vectors. 2013;6(1):4–11.
- 12. Paboriboune P, Phoumindr N, Borel E, Sourinphoumy K, Phaxayaseng S, Luangkhot E, *et al.* Intestinal parasitic infections in HIV-infected patients, Lao People's Democratic Republic. PLoS One. 2014;9(3):1–8.

- 13. Miller R, Minshew B. *Blastocystis hominis*: an organism in search of a disease. Rev Infect Dis. 1988;10:930–8.
- 14. Srigyan D, Gupta M, Behera HS. A dilemma for Blastocystis: Asymptomatic or symptomatic infection in humans. Philos Stud. 2017;5:1–17.
- 15. Lepczyńska M, Białkowska J, Dzika E, Piskorz-Ogórek K, Korycińska J. Blastocystis: how do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(9):1531–40.
- 16. Zierdt CH. *Blastocystis hominis*-Past and Future. Clin Microbiol Rev. 1991;4(1):61–79.
- 17. Parasites Blastocystis spp. infection [Internet]. Centers for Diseases Control and Prevention. 2012 [cited 2019 Mar 26]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/blastocystis/biology.html
- 18. Alfellani M. The significance of genetic diversity of Blastocystis in different hosts Thesis submitted for the degree of doctor of philosophy. PhD thesis, London School of Hygiene & Tropical Medicine. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2012.
- 19. Basak S, Rajurkar MN, Mallick SK. Detection of *Blastocystis hominis*: A controversial human pathogen. Parasitol Res. 2014;113(1):261–5.
- 20. Long HY, Handschack A, König W, Ambrosch A. Blastocystis hominis modulates immune responses and cytokine release in colonic epithelial cells. Parasitol Res. 2001;87(12):1029–30.
- 21. Muflihatun T, Bernadus JBB, Wahongan GJP. Perbandingan deteksi *Blastocystis hominis* dengan pemeriksaan copro ELISA. eBm. 2015;3(1):355–8.
- Kurniawan A, Karyadi T, Dwintasari SW, Sari IP, Yunihastuti E, Djauzi S, *et al.* Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea in Jakarta, Indonesia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103(9):892–8.
- 23. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, Rabold JG, Echeverria P. Is *Blastocystis hominis* a cause of diarrhea in travelers? a prospective controlled study in Nepal. Clin Infect Dis. 1995;21(1):97–101.
- 24. Jelinek T, Peyerl G, Löscher T, Von Sonnenburg F, Nothdurft HD. The role of *Blastocystis hominis* as a possible intestinal pathogen in travellers. J Infect. 1997;35(1):63–6.
- 25. Herbinger KH, Alberer M, Berens-Riha N, Schunk M, Bretzel G, Von Sonnenburg F, et al. Spectrum of imported infectious diseases: A comparative prevalence study of 16,817 German travelers and 977 immigrants from the tropics and subtropics. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(4):757–66.
- 26. Nofita E, Harminarti N, Rusjdi SR. Identifikasi

- Blastocystis hominis secara mikroskopis dan PCR pada sampel feses di Laboratorium RSUP DR M. Djamil Padang. MKA. 2014;37(94):1–7.
- 27. Fletcher SM, McLaws M-L, Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. J Public Heal Res. 2013;2(1):9.
- 28. Wawrzyniak I, Poirier P, Texier C, Delbac F, Viscogliosi E, Dionigia M, *et al.* Blastocystis, an unrecognized parasite: An overview of pathogenesis and diagnosis. Ther Adv Infect Dis. 2013;1(5):167–78.
- 29. Tabrah FL. Koch's postulates, carnivorous cows, and tuberculosis today. Hawaii Med J. 2011;70(7):144–8.
- 30. Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Alonso C, Santos J, Fuentes I, et al. Epidemiological and clinical profile of adult patients with *Blastocystis* sp. infection in Barcelona, Spain. Parasit Vectors. 2016;9(1):1– 7.
- 31. Tan KSW, Mirza H, Teo JDW, Wu B, MacAry PA. Current views on the clinical relevance of *Blastocystis* spp. Curr Fungal Infect Rep. 2010;12(1):28–35.
- 32. Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, Cian A, et al. Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. PLoS One. 2014;9(11):e111868.
- 33. Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Irritable bowel syndrome: A review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. Int J Parasitol Parasites Wildl. 2007;37(1):11–20.
- 34. Padukone S, Mandal J, Rajkumari N, Bhat B, Swaminathan R, Parija S. Detection of Blastocystis in clinicalstool specimens using three different methods and morphological examination in Jones' medium. Trop Parasitol. 2018;8(1):33-40. Trop Parasitol. 2018;18(1):33-40.
- 35. Tan KSW. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(4):639–65.
- 36. Rosenau M, Anderson J. A new toxic action of horse serum. J Med Res. 1906;15(1):179–208.
- 37. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F, *et al*. A placebocontrolled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. J Travel Med. 2000;10(2):128–30.
- 38. Audebert C, Even G, Cian A, Blastocystis Investigation Group, Loywick A, Merlin S, *et al.* Colonization with the enteric protozoa

- Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. Sci Rep. 2016;6(February):1–11.
- 39. Kain KC, Noble MA, Freeman HJ, Barteluk RL. Epidemiology and clinical features associated with *Blastocystis hominis* infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 1987;8(4):235–44.
- 40. Zuckerman MJ, Ho H, Hooper L, Anderson B, Polly SM. Frequency of recovery of Blastocystis hominis in clinical practice. J Clin Gastroent. 1990;12(5):525–32.
- 41. Chen T, Chan C, Chen H, Fung C, Lin C, Chan

- W. Clinical Characteristics and Endoscopic Findings Associated With Blastocystis Hominis in Healthy Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2003;69(2):213–6.
- 42. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. Blastocystis: To treat or not to treat.. Clin Infect Dis. 2012;54(1):105–10.
- 43. Pielok L, Nowak SP, Kludkowska M, Stefaniak J. Symptomatic *Blastocystis* spp. infection among returners from intertropical regions is the diagnostics of acquired immunodeficiency necessary? HIV AIDS Rev. 2018;17(1):54–7.