

POTENSI HUBUNGAN *BLASTOCYSTIS SPP.* DENGAN SINDROM IRITASI USUS (STUDI PUSTAKA)

Meita Mahardianti^{1*}, Ismalia Husna², Annisa Mulia Anasis³

¹Program Studi Teknologi Laboratorium Medik, Poltekkes Kesuma Bangsa

²Departemen parasitologi, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas
Pertahanan Republik Indonesia

³Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Tulang Bawang

*)Email korespondensi : Meita.swto66@yahoo.com

Abstract: Potential Association of Blastocystis spp. with Irritable Bowel Syndrome. *Blastocystis spp.* is an anaerobic intestinal parasite and one of the most common intestinal protists in humans. There are thirteen subtypes (ST1-ST13), with the first nine subtypes have been found in humans. The pathogenic status of *Blastocystis spp.* is widely debated in the literature to determine whether these microorganisms are truly pathogenic or commensal organisms, although new studies have reported on *Blastocystis spp.* as a pathogen. IBS is a functional bowel disorder characterized by chronic or recurrent abdominal pain associated with changes in bowel habits. Therefore, a literature study was conducted on electronic databases, libraries, journal portals, etc. for reports on the relationship between this parasites and IBS. The selection is not limited by date, but articles published in the last ten years were preferred. *Blastocystis spp.* is known not to invade the colonic mucosa but causes disturbances in barrier function and permeability. Protease from *Blastocystis spp.* may play a key role in the pathogenesis of IBS. This disturbance may be attributed to modification of the lumen microbiota in IBS patients compared to healthy patients. Currently, the most convincing but unsatisfactory explanation for the pathogenicity of *Blastocystis spp.* is the correlation of subtype (ST) with virulence. However, *Blastocystis spp.* can only be considered as an indicator of dysbiosis.

Keywords : *Blastocystis spp.*, IBS, Irritable Bowel Syndrome

Abstrak: Potensi Hubungan Blastocystis spp. dengan Sindrom Iritasi Usus. *Blastocystis spp.* adalah parasit anaerobik usus dan salah satu protista usus yang paling umum pada manusia. Tiga belas sub tipe (ST1-ST13), dengan sembilan sub tipe pertama telah ditemukan pada manusia. Status patogen dari *Blastocystis spp.* secara luas diperdebatkan dalam literatur untuk menentukan apakah mikroorganisme ini adalah organisme yang benar-benar patogen atau komensal, meskipun saat ini studi baru telah melaporkan mengenai *Blastocystis spp.* sebagai patogen. IBS adalah gangguan usus fungsional yang ditandai dengan nyeri perut kronis atau berulang yang terkait dengan perubahan kebiasaan usus. Oleh karena itu, dilakukan sebuah studi pustaka di database elektronik, perpustakaan, portal jurnal, dll untuk laporan tentang hubungan antara parasit ini dan IBS. Pemilihan tidak dibatasi oleh tanggal, tetapi artikel yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir lebih diutamakan. *Blastocystis spp.* diketahui tidak menginvasi mukosa kolon tetapi menyebabkan gangguan pada fungsi barrier dan permeabilitas. Protease dari *Blastocystis sp.* dapat memainkan peran kunci dalam patogenesis IBS. Gangguan ini dapat dikaitkan dengan modifikasi dari lumen mikrobiota pada pasien IBS dibandingkan dengan pasien yang sehat. Saat ini, penjelasan paling meyakinkan namun belum memuaskan untuk patogenesis *Blastocystis spp.* adalah korelasi dari sub tipe (ST) dengan virulensi. Namun demikian, *Blastocystis spp.* hanya dapat dianggap sebagai indikator disbiosis.

Kata Kunci : *Blastocystis spp.*, IBS, Sindrom Iritasi Usus

PENDAHULUAN

Blastocystis spp. adalah parasit anaerobik usus dan salah satu protista usus yang paling umum pada manusia (Poirier et al, 2012 ; Roberts et al, 2014). *Blastocystis spp.* termasuk kedalam filum Stramenopila dan satu-satunya stramenopila yang hidup dalam saluran pencernaan bawah dari manusia, dan juga tinggal pada mamalia lainnya, seperti burung, reptil, amfibi, dan serangga. Meskipun morfologi dari isolatnya susah dibedakan, namun terdapat variasi genetik yang luas dari isolat pada manusia dan hewan. Tiga belas sub tipe (ST1-ST13), dengan sembilan sub tipe pertama yang ditemukan pada manusia, telah diidentifikasi berdasarkan gen coding untuk subunit-kecil RNA ribosom (Poirier et al, 2012).

Prevalensi *Blastocystis spp.* pada manusia umumnya melebihi 5% di negara-negara industri dan dapat mencapai 76% di negara berkembang. Saat ini diperkirakan bahwa lebih dari 1 miliar manusia di seluruh dunia dapat menjadi host dari *Blastocystis sp.* (Poirier et al, 2012 ; Parija & Jeremiah, 2013).

Status patogen dari *Blastocystis spp.* secara luas diperdebatkan dalam literatur untuk menentukan apakah mikroorganisme ini adalah organisme yang benar-benar patogen atau komensal, meskipun saat ini makin bertambah studi baru mengenai *Blastocystis spp.* sebagai patogen. Hal ini terutama disebabkan oleh fakta bahwa *Blastocystis spp.* dapat ditemukan pada pasien bergejala dan tanpa gejala. Namun, baru-baru ini studi in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa infeksi *Blastocystis spp.* dikaitkan dengan berbagai gangguan gastrointestinal yang disebut blastositis, terutama pada sindrom iritasi usus (IBS) dan lesi kulit (Wawrzniak et al, 2013).

Sebuah tinjauan abstrak dan teks lengkap lebih dari publikasi-publikasi dilakukan. Tidak ada batasan bahasa yang ditetapkan, tetapi bahasa

Blastocystis spp. menyebabkan gejala mirip dengan yang disebabkan IBS seperti diare, sakit perut, kram dan mual. Selain itu, diduga perubahan lingkungan dalam usus yang disebabkan oleh IBS dapat memungkinkan untuk membentuk kondisi yang disukai *Blastocystis spp.* untuk melakukan pertumbuhan (Parija & Jeremiah, 2013).

Sindrom Iritasi Usus (*Irritable Bowel Syndrom/IBS*) adalah gangguan pencernaan fungsional ditandai dengan perut tidak nyaman dan / atau rasa sakit yang terkait dengan perubahan kebiasaan buang air besar (Poirier et al, 2012). Sindrom Iritasi Usus dapat menyebabkan penurunan substansial dalam kualitas hidup bagi pasien dan beban ekonomi bagi masyarakat, banyak penelitian telah dilakukan pada mekanisme patofisiologi untuk IBS. Mekanisme tersebut umumnya meliputi faktor genetik, motilitas kelainan gastrointestinal (GI), hipersensitivitas visceral, gangguan psikologis, radang usus dan sebagainya. Namun, hasil investigasi tersebut sering bertentangan dan tidak ada patofisiologi pasti yang telah dibuktikan untuk IBS (Zhong L & Hou X, 2012). Penelitian ini bertujuan untuk menguraikan mengenai dugaan potensi hubungan *Blastocystis spp.* dengan IBS.

METODE

Sebuah tinjauan sistematis dilakukan untuk mengidentifikasi informasi yang paling relevan tentang *Blastocystis* dan IBS. Beberapa sumber yang menjadi rujukan diantaranya adalah: database ilmu kesehatan, perpustakaan elektronik ilmiah, portal jurnal elektronik (PubMed) yang berisi teks dengan referensi bibliografi, abstrak atau database teks lengkap, situs web (CDC), kamus dan ensiklopedia ilmu kesehatan (MedlinePlus).

Inggris dan Bahasa Indonesia lebih diutamakan. Pencarian tidak dibatasi oleh tanggal, tetapi artikel yang diterbitkan dalam sepuluh tahun

terakhir (2012-2022) diprioritaskan. Naskah yang dianggap referensial pada subjek dimasukkan terlepas dari tanggal publikasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Biologi *Blastocystis sp.*

Blastocystis spp. adalah organisme uniseluler, anaerobik, dan merupakan protista eukariotik yang hidup di saluran usus dari beragam host termasuk manusia (Parija & Jeremiah, 2013). *Blastocystis spp.* pertama kali dideskripsikan 100 tahun yang lalu. Mulanya *Blastocystis spp.* diklasifikasikan sebagai ragi, tetapi sekarang telah ditempatkan dalam Stramenopiles (Roberts et al, 2014).

Blastocystis spp. umumnya mempunyai 4 bentuk/stadium, yaitu vakuolar, granular, amoeboid, dan bentuk kista. Protozoa ini adalah salah satu parasit yang sering ditemui dalam sampel feses manusia di negara-negara berkembang (Parija & Jeremiah, 2013). Ada beberapa metode untuk mendeteksi *Blastocystis sp.*, salah satunya adalah secara mikroskopik dengan pewarnaan permanen yang merupakan standar baku emas untuk diagnosis *Blastocystis spp.* di sebagian besar laboratorium klinis. Namun, metode mikroskopik terbukti memiliki sensitivitas rendah yaitu 48%, sedangkan deteksi dengan PCR menjadi teknik yang paling sensitif digunakan yaitu 94%⁶.

Blastocystis spp. ditemukan pada saluran usus dari berbagai host dan tampaknya berkorelasi dengan subtipenya. Di antara 17 subtipe (ST) yang diidentifikasi, ST18 diketahui dapat menginfeksi manusia serta host lain, ST9 ditemukan hanya pada manusia dan ST10-17 eksklusif pada host selain manusia (Roberts et al, 2011).

Blastocystis spp. ditularkan melalui rute *fecal-oral* oleh manusia ke manusia atau binatang ke manusia. Beberapa penelitian menunjukkan adanya kemungkinan penularan melalui air yang terkontaminasi. Penyediaan fasilitas yang kurang baik dinyatakan

memainkan peran penting dalam transmisi *Blastocystis spp.* Sebuah penelitian baru menunjukkan bahwa 100% dari orang-orang dari daerah dengan sosio-ekonomi rendah di Senegal yang terinfeksi dengan *Blastocystis spp.* menunjukkan transmisi yang meningkat karena sanitasi kebersihan yang buruk, kontak dekat dengan hewan domestik/ ternak, dan pasokan air langsung dari sumur dan sungai (Anuar et al, 2013 ; El Safadi et al, 2014).

Setelah tertelan, kista berkembang menjadi bentuk vegetatif. Kelanjutan dari siklus hidup bergantung pada kompatibilitas subtype dengan host. Bentuk kista mengalami eksistasi di usus besar untuk menjadi bentuk vakuolar. Bentuk vakuolar bisa berubah menjadi bentuk lain. Penemuan bentuk amoeboid, vakuolar dan multivakuolar pada kasus diare menunjukkan kemungkinan bahwa bentuk-bentuk ini mungkin memainkan peran dalam patogenesis. (Gambar 1) (Parija & Jeremiah, 2013).

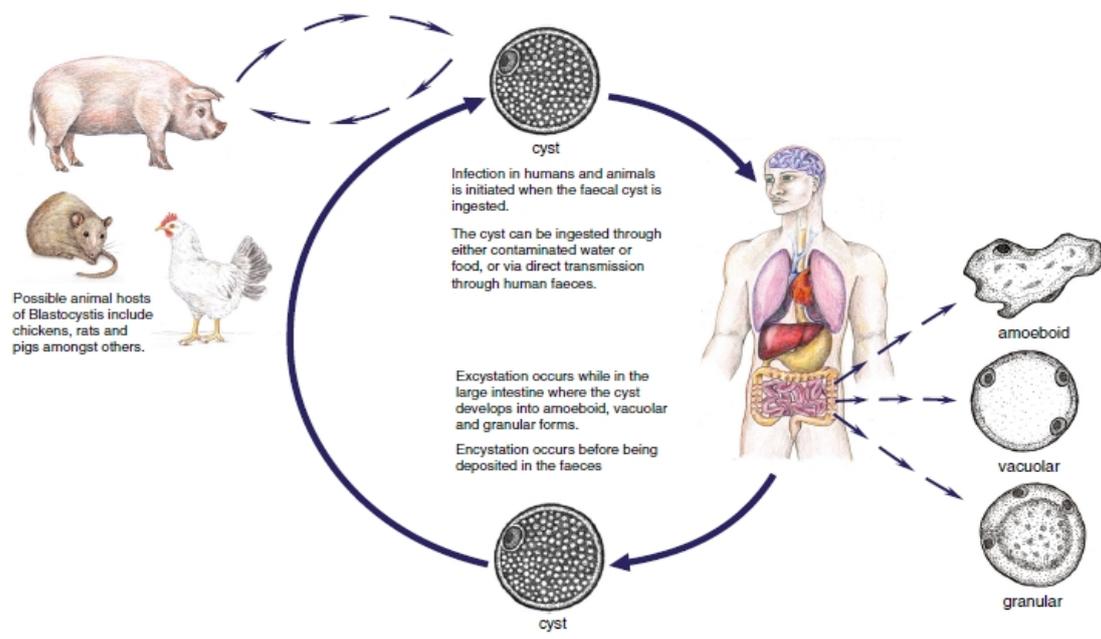
Gejala yang paling umum terkait dengan infeksi *Blastocystis spp.* yaitu diare, sakit perut dan muntah. Ada banyak laporan yang menunjukkan hasil deteksi pasien hanya terinfeksi *Blastocystis spp* tanpa ada penyebab lain. Beberapa hipotesis dan studi meningkat dalam beberapa tahun terakhir terkait kejadian infeksi *Blastocystis spp.* dengan prevalensi sindrom iritasi usus (IBS) pada pasien. (Roberts et al, 2014).

B. Patogenitas *Blastocystis sp.*

Kemungkinan *Blastocystis sp.* menjadi patogen telah lama menjadi bahan perdebatan. Banyak penelitian yang dilakukan di seluruh dunia dengan tujuan untuk mengidentifikasi signifikansi klinis dari organisme ini dan telah menghasilkan hasil yang bertentangan, sehingga menambah kontroversi yang ada. Meskipun akumulasi terbaru dari bukti klinis menunjukkan potensi patogen dari *Blastocystis sp.*, tetapi harus diingat bahwa hal itu masih belum terbukti secara meyakinkan sampai saat ini (Parija & Jeremiah, 2013).

Saat ini, penjelasan paling meyakinkan namun belum memuaskan untuk patogenisitas *Blastocystis spp.* adalah korelasi dari subtipe (ST) dengan virulensi. Subtipe ST1, ST2, ST3 dan ST4 adalah subtipe umum terdeteksi di Eropa dan menunjukkan persentase 90% dari semua kasus yang terdeteksi pada manusia. Namun, ST3 adalah subtipe yang paling sering terdeteksi di seluruh dunia dan paling umum pada pasien dengan gejala, diikuti oleh ST1

dan ST2 (Alfellani et al, 2013). Hal tersebut diperkuat dengan hasil studi awal yang menentukan patogenisitas dari subtipe dan dilaporkan bahwa ST3 memiliki korelasi yang kuat dengan penyakit bergejala. Namun, variasi intra subtipe berdasarkan patogenisitasnya juga telah dicatat, yaitu tidak semua strain dari subtipe tertentu bersifat patogen. Hal ini menunjukkan bahwa *subtyping* saja tidak memprediksi patogenisitas (Parija & Jeremiah, 2013).



Gambar 1. Siklus hidup *Blastocystis sp.*(Parija & Jeremiah, 2013)

Fenomena variasi patogenisitas intra subtipe saat ini dijelaskan oleh perbedaan fenotipik antara anggota patogen dan non-patogen. Perbedaan fenotipik yang paling banyak dipelajari dari anggota patogen adalah dominasi

bentuk amoeboid dan sekresi protease. Kecurigaan bentuk amoeboid menjadi virulen telah diangkat sejak lama ketika banyak bentuk amoeboid yang ditemukan pada pasien dengan diare berat (Parija & Jeremiah, 2013).

Tabel 1. Subtipe *Blastocystis* diidentifikasi pada individu yang terpengaruh IBS dan control

Negara	Pasien IBS	Kontrol
Prancis	ST4	ST4
	ST3	ST2
Meksiko	ST1	ST1
	ST3	ST3
Turki	ST3	ST3
	ST2	ST2
India	ST3	ST3
	ST1	ST1
Pakistan	ST1	ST1

Menurut penelitian Das et al. di Turki, ditemukan isotipe yang sama pada individu dan kontrol yang terkena IBS, yaitu ST1 dan ST3. Subtipe yang paling umum pada kedua kelompok adalah ST3 (Tabel 1). Namun, tidak ada subtipe yang dapat dianggap berasal dari tipe klinis tertentu dari IBS (Dogruman-Al et al, 2010). Ragavan et al. menemukan ST3 pada isolat dari pasien tanpa gejala, pasien bergejala, dan pasien IBS. Namun, pengamatan pada perbedaan fenotipik menunjukkan signifikan pada ST3 antara ketiga kelompok pasien tersebut (profil pertumbuhan yang berbeda, waktu generasi, diameter, pewarnaan lapangan, lapisan permukaan, dll.). Hal tersebut, menjadi pengamatan pertama yang menunjukkan fenomena lingkungan usus memfasilitasi adaptasi yang memungkinkan parasit untuk bertahan hidup, mengarah ke perubahan fenotipik (Ragavan et al, 2014).

Vargas-Sanchez et al, [61] juga menemukan perbedaan dalam tingkat pertumbuhan dan keragaman genetik antara kelompok IBS dan kelompok kontrol, dan mengusulkan bahwa waktu generasi *Blastocystis* dapat dipengaruhi oleh perubahan lingkungan usus (mikrobiota, pH, osmosis, dll.)(Vargas-Sánchez et al, 2015). Selain itu, penelitian lain yang telah dilakukan oleh Ragavan et al. [51] menunjukkan bukti bahwa faktor-faktor seperti keteraturan sering ke toilet per hari, konsistensi tinja, serta suasana hati dan emosi dapat mempengaruhi pola pelepasan kista pada pasien IBS. Hal itu juga menunjukkan bahwa *Blastocystis* ST3 sebagian besar dipengaruhi oleh kondisi inang (Ragavan et al, 2015). Namun, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengaitkan aspek genotipik, fenotipik dan patofisiologis untuk pemahaman yang lebih baik.

Berbagai infeksi eksperimental yang melibatkan hewan yang berbeda telah dijelaskan, termasuk tikus, mencit, marmut atau ayam. Sebanyak sepuluh sampai seratus kista

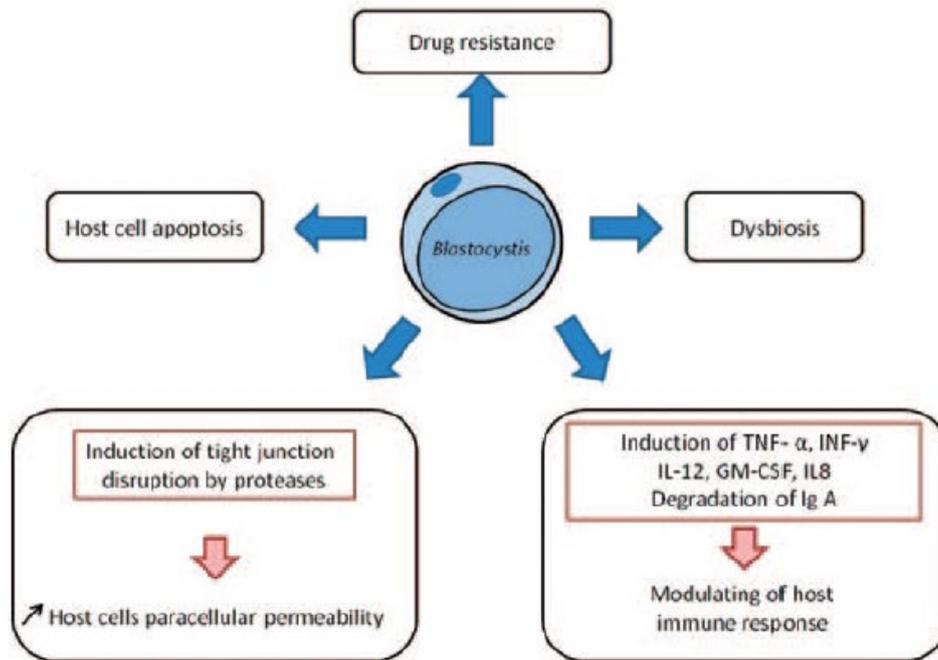
Blastocystis spp. dapat menyebabkan infeksi melalui inokulasi intracecal atau oral pada tikus Wistar berumur 3 minggu. Sekum dan usus besar tikus positif terinfeksi *Blastocystis spp.* Hussein et al dalam Wawrzniak et al (2013), menguji infektivitas isolat ST1-4 pada manusia yang diperoleh dari pasien, baik yang tanpa gejala dan bergejala di tikus Wister jantan berumur 4 minggu (negatif *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora*, *microsporidium* dan bakteri patogen umum). Uji infektivitas isolat ST1-4 dilakukan dengan inokulasi secara oral dengan kultur *Blastocystis spp.* yang sudah 4 hari. Setelah diamati 6 minggu pasca infeksi, perubahan patologis derajat sedang dan berat hanya terjadi pada isolat bergejala sementara perubahan ringan hanya ditemukan pada isolat tanpa gejala. Isolat ST1 bergejala menyebabkan 25% kematian pada tikus, hal tersebut menunjukkan patogenesitasnya (Wawrzniak et al, 2013).

Beberapa penelitian in vitro dilakukan untuk menyelidiki mekanisme fisiopatologi dengan mempelajari efek sitopatik dari *Blastocystis spp.* pada kultur sel mamalia. Sebuah studi pertama menunjukkan bahwa inkubasi 24 jam dengan sel atau filtrat kultur *Blastocystis sp* ST1 menyebabkan produksi sitokin proinflamasi interleukin (IL)-8 dan granulosit koloni makrofag yang merupakan *stimulating factor*, menunjukkan bahwa parasit mampu memodulasi respon imun host (Gambar 3). Penulis yang sama juga menunjukkan bahwa koinkubasi dari sel epitel usus tikus IEC6 interstitial dengan isolat *Blastocystis sp.* ST4 atau lisat parasit menginduksi apoptosis host secara *contact independent*. Penurunan resistensi trans-epitelial dan peningkatan permeabilitas epitel juga diamati dan dapat dijelaskan oleh penataan ulang filamen aktin. Data ini menunjukkan bahwa *Blastocystis sp.* mampu mengganggu homeostasis host (Gambar 3) (Wawrzniak et al, 2013).

Seperti yang diamati di protozoa parasit lainnya, protease sistein dari *Blastocystis sp.* harus terlibat dalam kelangsungan hidup parasit in vivo dan mewakili faktor virulensi. Variasi dalam kegiatan protease sistein diamati pada isolat ST4 dan ST7, yang mungkin menimbulkan perbedaan dalam virulensi. Aktivitas protease diidentifikasi dari adanya produk sekresi *Blastocystis sp.* yang mampu memecah imunoglobulin A sekretori manusia, yang merupakan pertahanan imunoglobulin di permukaan mukosa. Studi lain menunjukkan bahwa sistein protease meningkatkan permeabilitas epitel manusia melalui reorganisasi kompleks *tight junction* dan modulasi dari *rho associated kinase*/ fosforilasi

jalur myosin rantai ringan (Wawrzniak et al, 2013).

Urutan genom lengkap ST7 *Blastocystis sp.* menyediakan kandidat molekuler yang dapat terlibat dalam patogenesis. Dua puluh dua protease diduga akan disekresikan dan dapat memainkan peran dalam interaksi host dan parasit. Protease yang disekresikan tersebut adalah kandidat utama untuk menjelaskan fungsi gangguan usus yang diamati pada patologi usus. Terlepas dari protease, hidrolase dan inhibitor protease diduga akan disekresikan dan berpartisipasi dalam fisiopatologi blastosistosis (Poirier et al, 2012 ; Deneud et al, 2011; Qureshi et al, 2016).



Gambar 3. Mekanisme fisiopatologi blastosistosis (Wawrzniak et al, 2013)

C. Patogenesis Sindrom Iritasi Usus

Sindrom iritasi usus (IBS) adalah kondisi gastrointestinal umum yang ditandai dengan nyeri perut kronis atau berulang yang terkait dengan perubahan kebiasaan buang air besar. Tidak seperti gastroenteritis yang disebabkan oleh virus dan bakteri, gejala IBS dapat bertahan selamanya. Sifat kronis penyakit ini dapat membatasi aktivitas normal. Namun,

hingga saat ini etiologi penyakit ini masih belum diketahui (Qureshi et al, 2016). Prevalensi IBS berkisar dari 4,7% hingga 19,1% di negara-negara barat dan berkisar dari 3,7% hingga 15,7% di negara-negara timur (Dong et al, 2010 ; Jung et al, 2011 ; Naeem et al, 2012). IBS memiliki prevalensi di seluruh dunia sebesar 11,2%, dan mempengaruhi semua usia (Lacy et al, 2016 ; Quigley et al, 2016).

IBS adalah satu-satunya gangguan usus fungsional dan didiagnosis menggunakan kriteria berdasarkan gejala, tanpa adanya penyebab organik yang terdeteksi, yang dikenal sebagai kriteria Roma IV (Drossman & Hasler, 2016). IBS adalah gangguan usus dimana infeksi protozoa ditemukan di hampir setengah dari kasus yang didiagnosis dengan menggunakan metode sederhana seperti kultur dan pewarnaan (Gambar 4). Prevalensi relatif gejala sakit perut, diare, dan sembelit pada infeksi *Blastocystis sp.* dan IBS menunjukkan kesamaan yang luar biasa (Gambar 5). Tingkat infeksi *Blastocystis sp.* tinggi tampaknya terjadi bersama dengan tingkat prevalensi tinggi IBS (Gambar 6). Beberapa studi juga telah melaporkan insiden parasit *Blastocystis sp.* yang lebih tinggi pada pasien dengan IBS dibandingkan dengan populasi yang sehat (Wawrzniak et al, 2013).

Studi pada populasi IBS menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi dari ST1 dan ST3 dari isolat *Blastocystis sp.* Namun, penelitian ini tidak menyimpulkan bahwa *Blastocystis sp.* adalah agen etiologi tunggal. Di lain pihak, kehadiran *Blastocystis sp.* pada pasien bergejala juga dapat menunjukkan bahwa parasit ini dapat terlibat dengan faktor-faktor lain dalam patofisiologi penyakit. Ada kemungkinan bahwa perubahan dari lingkungan usus, dipicu oleh patogen (bakteri), faktor genetik, atau lingkungan kondusif untuk perkembangannya (Wawrzniak et al, 2013).

Patogenesis IBS tidak sepenuhnya dipahami dan memiliki banyak etiologi. Beberapa model menganggap IBS sebagai produk dari interaksi kumulatif antara faktor psikologis, fisiologis, perilaku, dan lingkungan. Pendekatan tradisional berfokus pada perubahan motilitas dan hipersensitivitas viseral. Studi yang lebih baru telah mempertimbangkan pengaruh serotonin, fruktosa, peradangan mikro, parasit, perubahan mikrobiota usus, dan pertumbuhan bakteri yang berlebihan. Namun,

kesadaran makanan, dan kecenderungan genetik harus diperhitungkan juga (Ohman et al, 2013 ; Di Nicolantonio & Lucan, 2015 ; Lacy et al, 2016).

D. Potensi Hubungan *Blastocystis sp.* dengan Sindrom Iritasi Usus

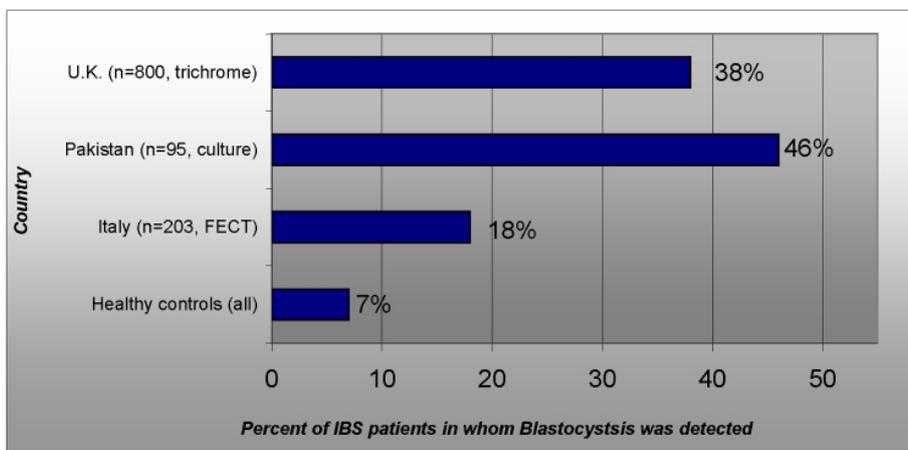
Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan dari *Blastocystis sp.* dengan gangguan pencernaan akut atau kronis seperti sindrom iritasi usus (IBS). IBS mempengaruhi 5% -24% orang di negara-negara industri dengan penurunan kualitas hidup. Hussain et al. dalam Poirier et al (2012), menyoroti bahwa serum dari pasien IBS ditandai dengan kadar antibodi IgG yang lebih tinggi untuk *Blastocystis sp.* bila dibandingkan dengan populasi yang sehat (Poirier et al, 2012).

Laporan epidemiologi pertama tentang kemungkinan hubungan antara *Blastocystis sp.* dan IBS dilaporkan oleh Giacometti et al. Ketika membandingkan prevalensi *Blastocystis sp.* pada individu dengan gejala gastrointestinal dan diklasifikasikan sebagai terpengaruh atau tidak oleh IBS, penulis menemukan bahwa *Blastocystis sp.* secara signifikan hadir pada pasien IBS. Studi lain dalam studi Poirier et al (2012), yang lebih baru juga berpendapat bahwa prevalensi *Blastocystis sp.* lebih tinggi antara pasien IBS dibandingkan dengan populasi yang sehat atau pasien yang menderita gangguan gastrointestinal lainnya. Namun, tiga penelitian gagal menunjukkan hubungan antara *Blastocystis spp.* dan IBS (Poirier et al, 2012).

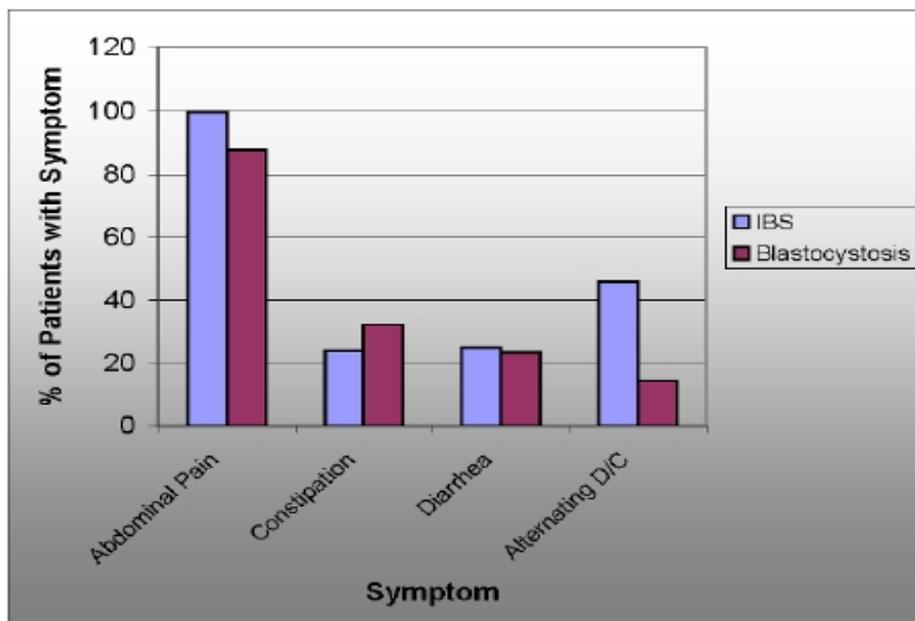
Patofisiologi IBS tetap sulit dipahami karena tidak ada mekanisme yang unik atau karakteristik dari IBS (Engsbro et al, 2014 ; Drossman et al, 2016). Analisis endoskopi dan biopsi in vivo pada pasien bergejala menunjukkan bahwa *Blastocystis sp.* tidak menginvasi mukosa kolon tetapi menyebabkan gangguan pada fungsi barier dan permeabilitas (Poirier et al, 2012).

Poirier et al (2012) menyebutkan dalam studinya beberapa penelitian menunjukkan bahwa nyeri visceral terkait dengan IBS dapat dijelaskan dengan perubahan dari epitel penghalang, sehingga menyebabkan motilitas dan gangguan sensitivitas usus. Pada studi in vitro tentang biopsi kolon dari pasien dengan IBS menunjukkan peningkatan dari permeabilitas paraselular terkait dengan gangguan pada *tight junctions* (TJs). Di sisi lain, sekarang juga diakui bahwa ada peradangan ringan pada mukosa pada pasien IBS. Kemudian, *protease-*

activated receptor tipe 2 (PAR-2) diduga terlibat dalam peningkatan permeabilitas dan peradangan tingkat rendah. PAR-2 diaktifkan oleh serin-protease yang membelah domain N-terminal dari reseptor. Kemudian, peptida dirilis yang mungkin bertindak sebagai ligan dan mengaktifkan reseptor untuk meningkatkan pembukaan TJ dan memicu peradangan. Peningkatan permeabilitas paracellular memungkinkan difusi baik antigen dan bakteri ke dalam sub-mukosa, yang berpartisipasi dalam peradangan (Gambar7) (Poirier et al, 2012).



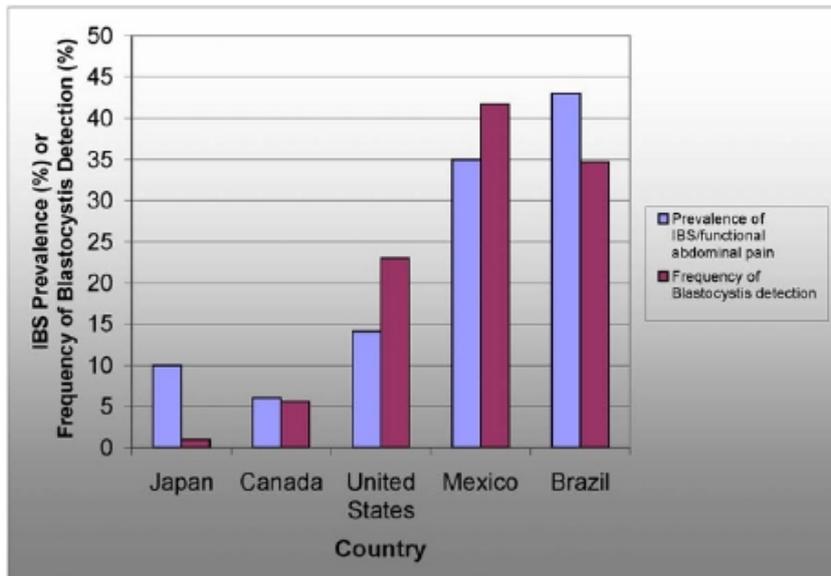
Gambar 4. Persentase pasien IBS yang terdeteksi *Blastocystis sp.* (Wawrzniak et al, 2013)



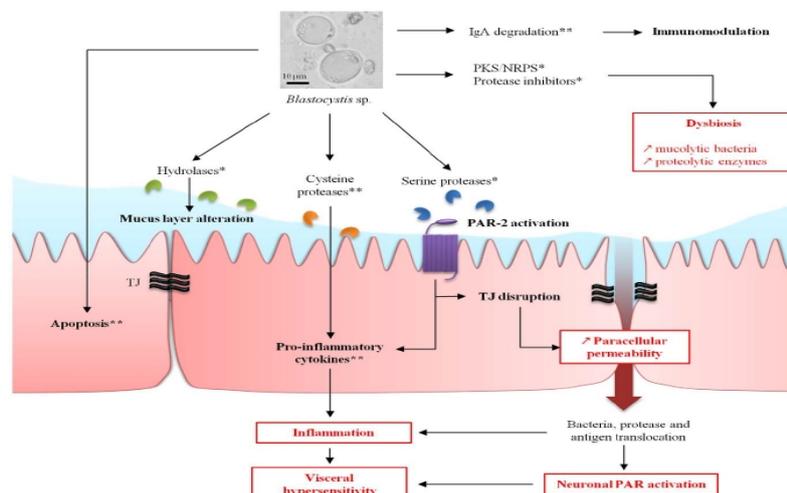
Gambar 5. Perbandingan frekuensi gejala yang terlihat pada *Blastocystis spp.* dengan yang terlihat pada IBS (Wawrzniak et al, 2013)

PARs juga hadir pada permukaan neuron usus. Aktivasi beberapa anggota dari PAR dapat berkontribusi dalam menyebabkan sakit perut. Studi juga menunjukkan bahwa tinja dari pasien IBS memiliki aktivitas proteolitik lebih tinggi dari kontrol yang sehat. Data eksperimental telah menunjukkan aktivitas protease dari supernatan kultur axenic dari kedua sub tipe *Blastocystis spp.* yaitu ST4 dan ST7. Data-data eksperimental dan genom menduga adanya kemungkinan keterlibatan protease parasit pada gangguan pencernaan. Hal ini didukung oleh prediksi 22 protein yang disekresikan

ST7 *Blastocystis spp.* dari data genom (Jung et al, 2011 ; Steck et al, 2011 ; Poirier et al, 2012). Protease dari bakteri atau *Blastocystis spp.*, seperti metalloprotease, sistein, atau protease serin, dapat memainkan peran kunci dalam genesis IBS [24]. Gangguan ini dapat dikaitkan dengan modifikasi mikrobiota lumen pada pasien IBS dibandingkan dengan pasien sehat [27]. Kemudian, disbiosis dapat mengambil bagian dalam peradangan ringan pada mukosa dan gejala IBS (Lee BJ et al, 2011 ; Steck et al, 2011 ; Poirier et al, 2012).



Gambar 6. Perbandingan prevalensi IBS dan nyeri perut kronis dengan frekuensi *Blastocystis spp.* yang terdeteksi (Wawrzniak et al, 2013)



Gambar 7. Model hipotetis patogen untuk *Blastocystis spp.* (Poirier et al, 2012)

Serine protease ST7 *Blastocystis spp.* bisa memiliki kemampuan untuk menargetkan PAR-2 (Gambar 7), sehingga merangsang peradangan dan gangguan TJ seperti yang sering terlihat di IBS. Setelah TJs dibuka, protease luminal dapat memiliki akses ke submukosa ganglia, mengaktifkan PARs pada neuron enterik (Gambar 7), dan bertanggung jawab untuk hipersensitivitas pada pasien IBS. Penetrasi bakteri luminal atau antigen bisa berkontribusi dalam pembentukan peradangan tingkat rendah kronis pada submukosa oleh stimulasi imunitas bawaan (Bueno L et al, 2008; Denoëud F et al, 2011 ; Poirier et al, 2012) .

Mengenai keseimbangan protease usus yang mengatur fungsi usus, inhibitor protease yang dirilis oleh patogen atau parasit yang masuk dapat memodulasi aktivitas protease host dan mengganggu homeostasis usus. Selain itu, disbiosis terbukti terjadi selama IBS. Disbiosis (juga disebut

dysbacteriosis) adalah istilah untuk ketidakseimbangan mikroba atau maladaptation pada atau di dalam tubuh, seperti gangguan mikrobiota. Data genom mengungkapkan bahwa synthase polyketide (PKS) dan non-ribosom poliketida sintase (NRPS) hadir dalam *Blastocystis spp.* ST7. Enzim ini dikenal untuk menghasilkan peptida non-ribosom dan poliketida dengan berbagai sifat biologis, seperti antibiotik atau molekul imunomodulator yang bisa berpartisipasi dalam disbiosis dan peradangan (Poirier et al, 2012).

KESIMPULAN

Protease dari *Blastocystis sp.* dapat memainkan peran kunci dalam patogenesis IBS. Gangguan ini dapat dikaitkan dengan modifikasi dari lumen mikrobiota pada pasien IBS dibandingkan dengan pasien yang sehat. Namun demikian, *Blastocystis spp.* hanya dapat dianggap sebagai indikator disbiosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfellani MA, Stensvold CR, Vidal-Lapedra A, et al. (2013). Variable geographic distribution of *Blastocystis* subtypes and its potential implications. *Acta Trop.* 126(1):11–8.
- Anuar TS, Ghani MK, Azreen SN, Salleh FM, Mokhtar N. (2013). *Blastocystis sp.* infection in Malaysia: evidence of waterborne and human-to-human transmissions among the Proto-Malay: Negrito and Senoi tribes of Orang Asli. *J Parasit Vectors.* 6:40. [PMC free article] [PubMed]
- Bueno L, Fioramonti J. (2008). Protease-activated receptor 2 and gut permeability: a review. *Neurogastroenterol Motil.* 20: 580–587. [PMC free article] [PubMed]
- Denoëud F, Roussel M, Noel B, Wawrzyniak I, Da Silva C, Diogon M, et al. (2011). Genome sequence of the stramenopile *Blastocystis*, a human anaerobic parasite. *Genome Biol.* 12: R29 [PMC free article] [PubMed]
- Denoëud F, Roussel M, Noel B, Wawrzyniak I, Da Silva C, et al. (2011). Genome sequence of the stramenopile *Blastocystis sp.*, a human anaerobic parasite. *Genome Biol.* 12: R29. [PMC free article] [PubMed]
- Di Nicolantonio JJ, Lucan SC. (2015). Is fructose malabsorption a cause of irritable bowel syndrome?. *Med Hypotheses.* 85(3):295–7.
- Dogruman-Al F, Simsek Z, Boorum K, Ekici E, Sahin M, et al. (2010). Comparison of methods for detection of *Blastocystis sp.* infection in routinely submitted stool samples, and also in IBS/IBD Patients in Ankara, Turkey. *PLoS ONE* 5. [PMC free article] [PubMed]
- Dong YY, Zuo XL, Li CQ, Yu YB, Zhao QJ, Li YQ. (2010). Prevalence of

- irritable bowel syndrome in Chinese college and university students assessed using Rome III criteria. *World J Gastroenterol.* 16:4221–4226. [PMC free article] [PubMed]
- Drossman DA, Hasler WL. (2016). Rome IV: functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 150(6):1257–61.
- El Safadi D, Gaayeb L, Meloni D, Cian A, Poirier P, Wawrzyniak I, Delbac F, Dabboussi F, Delhaes L, Seck M, Hamze M, Riveau G, Viscogliosi E. (2014). Children of Senegal River Basin show the highest prevalence of *Blastocystis sp.* ever observed worldwide. *BMC Infect Dis.* 14(1):164. [PMC free article] [PubMed]
- Engsbro AL, Stensvold CR, Vedel Nielsen H, et al. (2014). Prevalence, incidence, and risk factors of intestinal parasites in Danish primary care patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Infect Dis.* 46(3):204–9.
- Jung HJ, Park MI, Moon W, Park SJ, Kim HH, Noh EJ, Lee GJ, Kim JH, Kim DG. (2011). Are food constituents relevant to the irritable bowel syndrome in young adults? A Rome III based prevalence study of the Korean medical students. *J Neurogastroenterol Motil.* 17:294–299. [PMC free article] [PubMed]
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology.* 150(6):1393–407.
- Lee BJ, Bak YT. (2011). Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil.* 17: 252–266. [PMC free article] [PubMed]
- Naeem SS, Siddiqui EU, Kazi AN, Memon AA, Khan ST, Ahmed B. (2012) Prevalence and factors associated with irritable bowel syndrome among medical students of Karachi, Pakistan: a crosssectional study. *BMC Res.* 5:255. [PMC free article] [PubMed]
- Ohman L, Simren M. (2013). Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep.* 15(5):323.
- Parija SC, Jeremiah SS. (2013). *Blastocystis sp.*: taxonomy, biology and virulence. *J Trop Parasitol.* 3(1):17-25 [PMC free article] [PubMed]
- Poirier P, Wawrzyniak I, Vivares CP, Delbac F, Alaoui H. (2012). New insights into *Blastocystis sp.* spp.: a potential link with irritable bowel syndrome. *J Plos Pathogens.* 8(3) [PMC free article] [PubMed]
- Quigley EM, Fried M, Gwee KA, et al. (2016). World gastroenterology organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015. *J Clin Gastroenterol.* 50(9):704–13.
- Qureshi SR, Abdelaal AM, Janjua ZA, et al. (2016). Irritable bowel syndrome: a global challenge among medical students. *J Cureus.* 1; 8(8):e721[PMC free article] [PubMed]
- Ragavan ND, Govind SK, Chye TT, et al. (2015). Factors that influence the shedding of *Blastocystis* cysts in an irritable bowel syndrome (IBS) patient-an evidence-based case study. *Parasitol Res.* 114(8):2999–3005.
- Ragavan ND, Govind SK, Chye TT, et al. (2014). Phenotypic variation in *Blastocystis sp.* ST3. *Parasit Vectors.* 7:404.
- Roberts T, Barratt J, Harkness J, Ellis J, Stark D. (2011). Comparison of microscopy, culture, and conventional polymerase chain reaction for detection of *Blastocystis sp.* in clinical stool samples. *Am J Trop Med Hyg.* 84(2): 308–312. [PMC free article] [PubMed]

- Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. (2014). Update on the pathogenic potential and treatment options for *Blastocystis sp.* J Biomed Central. [PMC free article] [PubMed]
- Steck N, Mueller K, Schemann M, Haller D. (2011). Bacterial proteases in IBD and IBS. GutE-pub ahead of print. doi:10.1136/gutjnl-2011-300775
- Vargas-Sánchez GB, Romero-Valdovinos M, Ramírez-Guerrero C, et al. (2015). *Blastocystis* isolates from patients with irritable bowel syndrome and from asymptomatic carriers exhibit similar parasitological loads, but significantly different generation times and genetic variability across multiple subtypes. PLoS One . 10(4):e0124006.
- Wawrzniak I, Poirier P, Viscogliose E, et al. (2013). *Blastocystis sp.*, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. J Ther Adv Infect Dis. 1(5): 167-178 [PMC free article] [PubMed]
- Zhong L, Hou X. (2012). Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in China. J Neurogastroenterol Motil. 18 [PMC free article] [PubMed]