

*Aktuelne teme/
Actual topics*

Correspondence to:

Mirjana Stojšić, MD, PhD
pediatrician-gastroenterohepatologist
Chief of Cabinet for GI endoscopy
Department of gastroenterology, hepatology and nutrition Institute of Child and Youth Health Care of Vojvodina
Hajduk Veljkova 10,
21000 Novi Sad, Serbia
mobil : +381 62 20 33 40
e-mail: drstojasic@gmail.com

**METRONIDAZOL U TERAPIJI
BLASTOCISTOZE KOD DECE**

**METRONIDAZOLE IN THE THERAPY OF
BLASTOCYSTOSIS IN CHILDREN**

Mirjana Stojšić^{1,2}, Jovanka Kolarović^{1,2}

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

Ključne reči

Blastocistis hominis, blastocistoza, metronidazol, dete, adolescent

Key words

Blastocystis hominis, blastocystosis, metronidazole, child, adolescent

Sažetak

Blastocistis hominis (Bh) je najrasprostranjeniji protist na našoj planeti, ali pri tome najkontraverzniji. Infekcija Bh počinje ingestijom hrane ili tečnosti koja je kontaminirana cističnom formom Bh. Nakon gutanja, iz ciste se razvijaju u debelom crevu čoveka vakuolarne forme protista. Fekalno - oralni prenos je najčešći put širenja infekcije. Oboljenje koje Bh izaziva kod ljudi naziva se blastocistoza. Najčešće kliničke manifestacije blastocistoze su gastrointestinalne, ali mogu biti prisutni i drugi nespecifični znaci. Terapija blastocistoze je neophodna kod imunokompromitovane dece, bez obzira da li je ona simptomatska i asimptomatska, ali i kod imunokompetentnih osoba koje imaju tegobe. Najčešće preporučeni antibiotik za lečenje blastocistoze je metronidazol u trajanju 10 dana, primenjen peroralno. U slučaju razvoja gastroenteroloških smetnji savetuje se promena načina aplikacije metronidazola i parenteralni put davanja. Rezistencija na antibiotike je uslovljena genetskim karakteristikama Bh, jer različiti subtipovi Bh imaju različitu osetljivost na lekove, ali i geografskim položajem, jer rezistencija na određene antibiotike različita u različitim delovima sveta, u skladu sa proširenošću zloupotrebe tog antibiotika. Za proveru terapijske efikasnosti treba ponoviti analizu stolice na Bh najranije mesec dana nakon zavšetka lečenja. Efikasnost metronidazola u terapiji blastocistoze, čak do 100%, te se zbog visoke stope eradikacije smatra se lekom izbora u lečenju blastocistoze.

UVOD

Najrasprostranjenija protozoa, odnosno protist, je Blastocistis hominis (Bh), ali ga od samog otkrića prate mnoge kontraverze. Neki autori taksonomski svrstavaju ga u gljive, drugi u protozoe. Dijagnostičko uočavanje otežava 6 različitih morfoloških oblika. Dok ga jedni smatraju saporfitom za čoveka, drugi ga povezuju sa različitim, pre svega gastrointestinalnim oboljenjima. Oboljenje koje Bh izaziva kod ljudi naziva se blastocistoza. Za sada blastocistoza još uvek nema jasne terapijske protokole, a objavljeni su i radovi koji pokazuju pojavu rezistencije Bh na određene antibiotike.

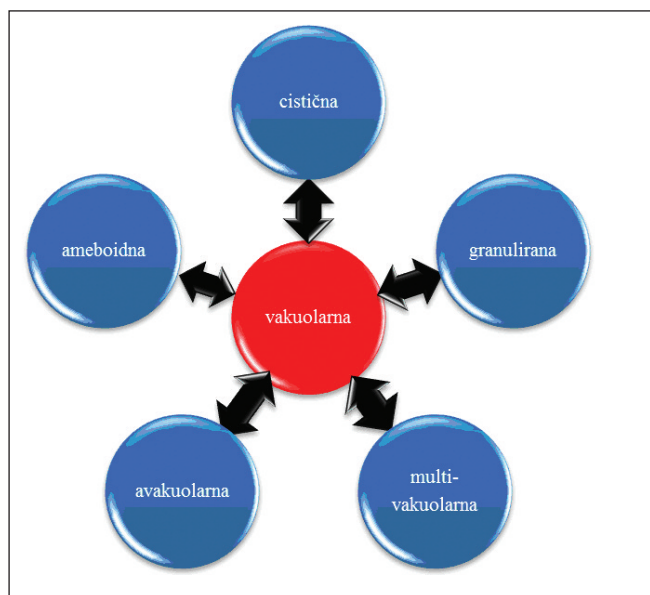
Blastocistoza

Blastocistis hominis (Bh) je prvi put bio opisao 1870. godine ruski naučnik Fedor Aleksandrovič Leš (Fedor Aleksandrovich Lesh)⁽¹⁾. Prvo ime mu je dao Aleksieff (Alexeieff) 1911. godine⁽²⁾, a godinu dana kasnije je dobio današnji naziv od strane Brumpt-a⁽³⁾.

Morfološki gledano Blastocistis hominis (Bh) ima 6 različitih oblika. Četiri najčešća oblika su vakuolarni, granularni, ameboidni i cistična forma, dok su avakuolarni i multi-vakuolarni oblik ređi⁽⁴⁾.

Životni ciklus počinje ingestijom hrane ili tečnosti koja je kontaminirana cističnom formom Bh⁽⁵⁾. Nakon gutanja ciste, u debelom crevu se razvijaju vakuolarne forme⁽⁶⁾. Iz vakuolarne forme se mogu razviti svi drugi oblici, najčešće granularni i ameboidni oblik⁽⁷⁾, kako je prikazano šematski (Dijagram 1 1). Razmnožava se u vakuolarnoj formi metodom binarne fizije (način reprodukcije), a iz tok oblika se mogu opet transformisati u ciste⁽⁸⁾, koje se stolicom domaćina izbacuju se u spoljnu sredinu⁽⁹⁾ i prenose na ljude i životinje fekalno – oralnim putem, ponavljajući ceo razvojni ciklus⁽¹⁰⁾.

Blastocistoza pripada zoonozama, jer je Blastocistis izolovan kod različitih životinja, kao što svinje, goveda, ptice, vodozemci, glodari, gmizavci i insekti. Ova protozoa ima nisku specifičnost prema domaćinu, jer mnogo različitih



Dijagram 1 1. Promena morfoloških oblika *Blastocystis hominis*

vrsta *Blastocystis* mogu da inficiraju ljude i različite životinje, ali bilo koja vrsta, ako je nađena kod čoveka, naziva se *Blastocystis hominis* (11).

Prema molekularno genetskim istraživanjima postoji najmanje 17 genetski različitih *Blastocystis* subtipova (12), koji se obeležavaju slovima ST (engl. subtype) i rednim brojevima, odnosno ST1-17. Najčešće je ST3 podtip nadjen kao uzročnik blastocistoze ljudi. Nedovoljno je ispitana veza podtipova Bh i pojave određenih kliničkih manifestacija blastocistoze.

Bh ima široku geografsku distribuciju, ali različitu učestalost zavisno od ekonomske razvijenosti zemlje. U razvijenim zemljama učestalost Bh se kreće od 19% stanovnika u Danskoj (13) do 56% u Irskoj (14). U zemljama u razvoju učestalost blastocistoze je preko 50% stanovnika (15) do čak 100% stanovništva nekih sela u Senegalu (16). Razlog visoke učestalosti u zemljama u razvoju su loši sanitarni i higijenski uslovi života (17).

Klinička slika

Najčešće kliničke manifestacije infekcije sa Bh su bol u trbuhu i proliv, koje prate laboratorijski nalazi povišenih reaktanata akutne faze zapaljenja: povišena sedimentacija, pozitivan C-reaktivni protein i snižena feremija (18).

Najčešće kliničke manifestacije blastocistoze su gastrointestinalne, ali mogu biti prisutni i drugi nespecifični znaci: mučnina, povraćanje, smanjen apetit, gubitak telesne težine, nadimanje i malaksalost (19). Dve gastroenterološke bolesti, sindrom iritabilnog creva i hronična inflamatorna bolest creva (HIBC), predstavljaju najčešće kliničke entite koji se povezuju sa blastocistozom. Pod nazivom hronična inflamatorna bolest creva obuhvaćene su dve bolesti, Kronova bolest i ulcerozni kolitis, koje u pedijatrijskoj populaciji imaju svoje specifičnosti (5, 20).

Visoka učestalost infekcije sa Bh je opisana i kod imunokompromitovanih bolesnika, čak do 95.8% (21). Kod obolelih od malignih bolesti prealencija Bh infekcije je 7.7%, a kod HIV pozitivnih i obolelih od AIDS-a 19.8% (22). Opisano je nekoliko pojedinačnih simptomatskih slučajeva infekcije sa Bh kod imunokompromitovanih bubrenih

bolesnika na dijalizi, sa hroničnom bubrenom insuficijencijom, ili nakon transplantacije bubrega (23).

Anemija usled smanjenje apsorpcije gvožđa, može biti posledica zaraženosti sa Bh (24).

Blastocistoza može da zahvati i koštano zglobovi sistem, o čemu postoje pojedinačni prikazi slučajeva pojave artritisa (25).

Učestalost kožnih promena kod inficiranih sa Bh iznosi 5.4-11.25%, pretežno u formi urtikarije i nespecifičnog dermatitisa (26), a najmlađi uzrast inficiranih sa Bh i kožnim promenama je bio 3 meseca (27). Infekcija Bh se povezuje i sa pojavom palmoplantarnog pruritusa (28) i razvojem hroničnog angioedema (29).

Dijagnostika

Utvrđivanje Bh u biološkom materijalu otežavaju: niska specifičnost prema domaćinu, više različitih oblika i subtipova, ali i sukcesivno izbacivanje cista Bh stolicom domaćina. Metode za dijagnostiku blastocistoze su (30): kultivacija stolice, mikroskopski pregled stolice, naziva se i direktna mikroskopija, enzimiški imun esej (engl. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), test indirektno imunofluorescencije test (engl. Indirect Fluorescent Antibody, IFA), i molekularna genotipizacija metodom polimeraza lančane reakcije (polymerase chain reaction, PCR). Najčešće korićena metoda je mikroskopski pregled stolice, što predstavlja zlatni standard za dijagnozu blastocistoze (31).

Terapija

Neki autori smatraju lečenje blastocistoze je kontraproduktivno, zbog samograničavajuće prirode bolesti u 22% (32) i dvosmislene patogenosti (33). Terapija blastocistoze je neophodna kod imunokompromitovane dece, bez obzira da li je ona simptomatska i asimptomatska, ali i kod imunokompetentnih osoba koje imaju tegobe. (34).

U lečenju blastocistoze najčešće se koristi od navedenih antibiotika: metronidazol (35), trimetoprim-sulfametoksazol (36), i doksiciklin (37).

Zbog pojave rezistencije Bh na antimikrobne lekove, usled neselektivne upotrebe antibiotika, u sredinama gde je to zabeleženo preporučuju se terapijske šeme koje podrazumevaju istovremeno 2 ili 3 antibiotika, kao i kombinaciju sa probioticima (38,39,40).

Izbor antibiotika

Najčešće preporučeni antibiotik za lečenje blastocistoze je metronidazol u trajanju 10 dana, primenjen peroralno (41). U slučaju razvoja gastroenteroloških smetnji (metalnog ukusa u ustima, mučnine, povraćanja i slično), savetuje se promena načina aplikacije metronidazola i parenteralni put davanja, odnosno intravenski. Doza metronidazola podeljena u 3 ili 4 dnevne doze kod peroralnog načina davanja leka je 15-50 mg/kg TM/dan, a prilikom intravenske aplikacije je 22.5mg/kg TM/dan, podeljeno u tri doze. Efikasnost metronidazola u terapiji blastocistoze, čak do 100%, opisana je u nekim radovima (42), te se zbog visoke stope eradikacije smatra se lekom izbora u lečenju blastocistoze (34).

Druga dva antibiotika koji se koriste za terapiju blastocistoze su doksiciklin i trimetoprim-sulfametoksazol. Doksiciklin je tetraciklinski preparat koji se ne preporučuje

za primenu kod dece. Uspešnost eradikacije Bh u slučaju terapije sa trimetoprim-sulfametoksazolom je manja nego efikasnost metronidazola, a kreće se od 22% (35), do 93.3% (43).

Rezistencija na antibiotike

Rezistencija na antibiotike je uslovljena genetskim karakteristikama Bh, jer različiti subtipovi Bh imaju različitu osetljivost na lekove (44), ali i geografskim položajem, jer rezistencija na određene antibiotike različita u različitim delovima sveta, u skladu sa proširenosti zloupotrebe tog antibiotika. Opisana je rezistencija Bh na metronidazol (45, 46), koja nije u vezi sa koncentracijom leka u krvi inficiranog. Bh izolovan iz stolice inficiranih u Maleziji je bio rezistentan na koncentraciju 0.01 mg/ml metronidazola, a kod Bh izolovanih iz stolice stanovnika Indonezije na koncentraciju metronidazola 1.0 mg/ml (47).

Neželjeni efekti terapije

Najčešće neželjene reakcije nakon peroralnog davanja metronidazola su mučnina kod 28%, povraćanje kod 10 % bolesnika, poremećaj ukusa kod 1,8%, proliv kod 0,9 %, glavobolja 0,9 %, vrtoglavica kod 0,9 % i urtikarija kod 0,9 % . U toku parenteralnog davanja leka nisu primećeni neželjeni efekti. Navedeni efekti metronidazola su retki, blagi i prolazni, što metronidazolu daje bezbedan antibiotski profil (48). Od ozbiljnih neželjenih efekata prilikom davanja metronidazola u terapijskom doznom opsegu opisani su: leukopenija i metronidazolom indukovana encefalopatija (49).

Provera terapijske efikasnosti

Eradikacija B. hominisa nije uvek povezana sa eliminacijom simptoma. S druge strane pacijenti koji nakon terapije nemaju više simptome, mogu i dalje u stolici imati Bh. Za proveru terapijske efikasnosti nije dovoljno anamnestički i klinički ispitati bolesnika, nego ponoviti analizu stolice na Bh najranije mesec dana nakon zavšetka lečenja (koliko je potrebno vremena za razvoj vegetativnih oblika iz cistične forme).

ZAKLJUČAK

Blastocistis hominis je najčešći intestinalni protist kod ljudi. Zbog različitih oblika i postojanja više subtipova Blastocistis hominis kod ljudi, njihovo otežano identifikovanje i razvrstavanje je ometalo epidemiološke procene dosadašnjih istraživanja. Učestalost kod dece obolele od blastocistozе je nepoznata.

Formiranje vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostiku pedijatrijskih i adultnih pacijenata sa infekcijom Blastocistis hominisom, doprinelo bi rasvetljavanju njegove patogene uloge.

Utvrđivanja značaja Blastocistis hominis u nastanku infekcije kod dece, doprinosi prihvatanju Blastocistisa hominis kao patogena i ukazuje na nephodnost njegovog lečenja. Prema savremenim terapijskim protokolima za blastocistozu kod dece najčešće se preporučuje metronidazol, jer je bezbedan i efikasan, u dozi 15-50mg/kg TM/dan, u trajanju terapije od 10 dana.

Abstract

Blastocystis hominis (Bh) is the most outspread protist on our planet, but also the most controversial. Infection Bh starts by digestion of the eaten food or liquid which has been contained by a cyst form Bh. After swallowing, from the cyst they grow (progress) in the colon of the human, with a vacuolar form of a protest. Oral transmission is the most common way of spreading the infection. The disease caused by Bh on humans is called blastocystosis. The most common clinical manifestations of blastocystosis are gastrointestinal, but other non-specific signs may also be present. Blastocystosis therapy is necessary in immunocompromised children, regardless of whether it is symptomatic and asymptomatic, but also in immunocompetent individuals with a symptoms. The most commonly recommended antibiotic for the treatment of blastocystosis is metronidazole for 10 days, administered orally. In case of gastroenterological disorders, it is advised to change the way metronidazole is administered and the parenteral route of administration. Resistance to antibiotics is conditioned by genetic characteristics of Bh, since different subtypes Bh have different susceptibility to drugs, but also geographical position, because resistance to certain antibiotics is different in different parts of the world, in line with the extent of abuse of that antibiotic. To check the therapeutic efficacy, it is necessary to repeat the analysis of the stool on Bh at the earliest one month after the treatment has finished. The efficacy of metronidazole in the treatment of blastocystosis, up to 100%, and due to the high rate of eradication it is considered a medication choice in the treatment of blastocystosis.

LITERATURA

- Lesh FA. Massive development of amebas in the large intestine. *Am J Trop Med Hyg.* 1975;24(3):383–92.
- Alexeieff A. Sur la nature des formations dites "kystes de Trichomonas intestinalis." *C R Soc Biol.* 1911;71:296–8.
- Brumpt E. Blastocystis hominis n. sp. et formes voisines. *Bull Soc Pathol Exot Fil* [Internet]. 1912;5:725–30.
- Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Update on the Molecular Epidemiology and Diagnostic Tools for Blastocystis sp. *J Med Microbiol Diagnosis* [Internet]. 2014;3(1):1–6.
- Basak S, Rajurkar MN, Mallick SK. Detection of Blastocystis hominis: A controversial human pathogen. *Parasitol Res.* 2014;113:261–5.
- Maqbool A DR. Gastrointestinal parasites. In: *Pediatric gastroenterology: the requisites Philadelphia: Elsevier, WB Saunders, Piccoli DA, Liacouras C.* 2008. p. 170–7.
- Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996–1047.
- Denoeud F, Roussel M, Noel B, Wawrzyniak I, Da Silva C, Diogon M, et al. Genome sequence of the stramenopile Blastocystis, a human anaerobic parasite. *Genome Biol* [Internet]. 2011;12(3):R29.
- Noël C, Dufernez F. Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identi-

- fication of species, and zoonosis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):348–55.
10. Yoshikawa H, Yoshida K, Nakajima A, Yamanari K, Iwatani S, Kimata I. Fecal-oral transmission of the cyst form of *Blastocystis hominis* in rats. *Parasitol Res.* 2004;94:391–6.
 11. Zierdt CH. *Blastocystis hominis*--past and future. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(1):61–79.
 12. Yoshikawa H, Wu Z, Kimata I, Iseki M, Ali IKMD, Hossain MB, et al. Polymerase chain reaction-based genotype classification among human *Blastocystis hominis* populations isolated from different countries. *Parasitol Res.* 2004;92(1):22–9.
 13. Petersen AM, Stensvold CR, Mirsepasi H, Engberg J, Friis-Møller A, Porsbo LJ, et al. Active ulcerative colitis associated with low prevalence of *Blastocystis* and *Dientamoeba fragilis* infection. *Scand J Gastroenterol [Internet].* 2013;48(5):638–9.
 14. Scanlan PD, Stensvold CR, Rajili??-Stojanovi?? M, Heilig HGJ, De Vos WM, O'Toole PW, et al. The microbial eukaryote *Blastocystis* is a prevalent and diverse member of the healthy human gut microbiota. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014;90(1):326–30.
 15. Sinniah B, Hassan AKR, Sabaridah I, Soe MM, Ibrahim Z, Ali O. Prevalence of intestinal parasitic infections among communities living in different habitats and its comparison with one hundred and one studies conducted over the past 42 years (1970 to 2013) in Malaysia. *Trop Biomed.* 2014;31(2):190–206.
 16. 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 [Internet].* 2014;14:164.
 17. Graczyk TK, Schiff CK, Tamang L, Munsaka F, Beitin AM, Moss WJ. The association of *Blastocystis hominis* and *Endolimax nana* with diarrheal stools in Zambian school-age children. *Parasitol Res.* 2005;98(1):38–43.
 18. Javaherizadeh H, Khademvatan S, Soltani S, Torabizadeh M, Yousefi E. Distribution of haematological indices among subjects with *Blastocystis hominis* infection compared to controls. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(1):38–42.
 19. Stensvold CR, Lewis HC, Hammerum a M, Porsbo LJ, Nielsen SS, Olsen KEP, et al. *Blastocystis*: unravelling potential risk factors and clinical significance of a common but neglected parasite. *Epidemiol Infect.* 2009;137(11):1655–63.
 20. Stojšić M, Lazić J. Transition patients with Inflammatory bowel disease: A bridge or barriers. *MD-Medical Data.* 2017;9(1):039–44.
 21. Idris NS, Dwipoerwanto PG, Kurniawan A, Said M. Intestinal parasitic infection of immunocompromised children with diarrhoea: clinical profile and therapeutic response. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(5):309–17.
 22. Tan TC, Ong SC, Suresh KG. Genetic variability of *Blastocystis* sp. isolates obtained from cancer and HIV/AIDS patients. *Parasitol Res.* 2009;105:1283–6.
 23. Young CR, Yeo FE. *Blastocystis* and Schistosomiasis Coinfection in a Patient with Chronic Kidney Disease. *Case Rep Med [Internet].* Hindawi Publishing Corporation; 2014;(Article ID 676395):1–3.
 24. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Uysal H, Ertug S, Bolaman Z. Is *Blastocystis hominis* a new etiologic factor or a coincidence in iron deficiency anemia? *Eur J Haematol.* 2008;81:47–50.
 25. Tejera B. Reactive Arthritis Caused by *Blastocystis hominis*. *Reumatol Clin.* 2012;8(1):50–1.
 26. Biedermann T, Hartmann K, Sing A, Przybilla B. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic urticaria cured by treatment of *Blastocystis hominis* infection. *Br J Dermatology* 2002; 146 1102–1117. 2002;146(6):1113–4.
 27. Smirnova MO, Ruzhitskaia EA, Pampura AN, Prodeus T V. (*Blastocystis hominis* infection in a baby with food allergy). *Med Parazitol (Mosk).* 2010;(3):11–5.
 28. Kick G, Rueff F PB. Palmoplantar pruritus subsiding after *Blastocystis hominis* eradication. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;82(1):140.
 29. Micheloud D, Jensen J, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Angioedema Crónico e Infección por *Blastocystis Hominis*. *Rev Gastroenterol del Perú [Internet].* 2007;27(2):191–3.
 30. Dogruman-Al F, Turk S, Adiyaman-Korkmaz G, Hananel A, Levi L, Kopelowitz J, et al. A novel ELISA test for laboratory diagnosis of *Blastocystis* spp. in human stool specimens. *Parasitol Res.* 2014;114(2):495–500.
 31. Stensvold CR, Lebbad M, Verweij JJ. The impact of genetic diversity in protozoa on molecular diagnostics. *Trends Parasitol [Internet].* Elsevier Ltd; 2011;27(2):53–8.
 32. Van Hellemond JJ, Molhoek N, Koelewijn R, Wismans PJ, van Genderen PJJ. Is paromomycin the drug of choice for eradication of *Blastocystis* in adults? *J Infect Chemother.* 2013;19(3):545–8.
 33. Andersen LO, Stensvold CR. *Blastocystis* in Health and Disease: Are We Moving from a Clinical to a Public Health Perspective? *J Clin Microbiol [Internet].* 2016 Mar [cited 2016 Mar 11];54(3):524–8.
 34. Kurt Ö, Dođruman Al F, Tanyüksel M. Eradication of *blastocystis* in humans: Really necessary for all? *Parasitol Int [Internet].* 2016;
 35. Moghaddam DD, Ghadirian E, Azami M. *Blastocystis hominis* and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Parasitol Res.* 2005;96(4):273–5.
 36. Frealle E, El Safadi D, Cian A, Aubry E, Certad G, Osman M, et al. Acute *blastocystis*-associated appendicular peritonitis in a child, Casablanca, Morocco. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):91–4.
 37. 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.
 38. Roberts T, Ellis J, Harkness J, Marriott D, Stark D. Treatment failure in patients with chronic *Blastocystis* infection. *J Med Microbiol.* 2014;63(PART 2):252–7.
 39. Nagel R, Bielefeldt-Ohmann H, Traub R. Clinical pilot study: efficacy of triple antibiotic therapy in *Blastocystis* positive irritable bowel syndrome patients. *Gut Pathog [Internet].* 2014;6:34.
 40. Stojšić M. Pedijatrijski aspekti primene *Saccharomyces boulardii* u Srbiji. *Prev Pedijatr.* 2017;3(1):70 – 74.
 41. Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Update on the pathogenic potential and treatment options for *Blastocystis* sp. *Gut Pathog [Internet].* 2014;6(1):17.
 42. Nassir E, Awad J, Abel AB, Khoury J, Shay M, Lejbkowitz F. *Blastocystis hominis* as a cause of hypoalbuminemia and anasarca. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(5):399–402.
 43. Ok UZ, Girginkardeşler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3245–7.
 44. Stensvold CR, Smith H V, Nagel R, Olsen KEP, Traub RJ. Eradication of *Blastocystis* carriage with antimicrobials: reality or delusion? *J Clin Gastroenterol [Internet].* 2010;44(2):85–90.
 45. Lucia JF, Aguilar C, Betran A. *Blastocystis hominis* colitis in a haemophilic patient as a cause of lower gastrointestinal bleeding. *Haemophilia.* 2007;13(2):224–5.
 46. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, Cello JP. A prospective study of endoscopy in HIV associated diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):595–602.
 47. Hareh K, Suresh K, Khairul Anus A, Saminathan S. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. *Trop Med Int Health.* 1999;4(4):274–7.
 48. Ohnishi K, Sakamoto N, Kobayashi K-I, Iwabuchi S, Nakamura-Uchiyama F, Ajisawa A, et al. Subjective adverse reactions to metronidazole in patients with amebiasis. *Parasitol Int.* 2014;63(5):698–700.
 49. Hareh K, Suresh K, Anuar AK, Saminathan S, Kumar GS. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. *Trop Med Int Heal.* 1999;4(4):274–7.