# สายพันธุ์ของโปรโตซัวบลาสโตซิสทิสและความสัมพันธ์กับการก่อโรคในคน

วิวรพรรณ สรรประเสริฐ*
สุรางค์ นุชประยูร*

**Sanprasert V, Nuchprayoon S. Subtypes of *Blastocystis* protozoa and clinical association in humans. Chula Med J 2016 Mar – Apr; 60(2): 167 - 83**

*Blastocystis sp. is one of the most common intestinal protozoa of human and animals worldwide. Despite being first described in humans about 100 years ago, questions regarding the pathogenicity of Blastocystis sp. still remain unanswered. Blastocystis infections has increased in the last decade with public health significance. The infections can cause various gastrointestinal symptoms. Blastocystis sp. has been found in asymptomatic, acute symptomatic and chronic symptomatic individuals. Molecular techniques have revealed extensive genetic diversities of this protozoan. Until now, more than 17 subtypes have been reported. Subtypes 1- 9 have been reported in humans. However, the prevalence of each subtype is different in each country. The genetic diversity of the protozoa has led to the suggestion that the subtypes might be associated with a wide range of clinical symptoms. This article reviews an update of biology of Blastocystis sp. The distribution of Blastocystis subtypes in different countries and the associations between subtypes and clinical symptoms are discussed in details. The information about the associations with the clinical symptoms will contribute to a better understanding of Blastocystis pathogenicity in humans, useful for physicians to make treatment decision for the infection. Appropriate treatments of the infections can stop the transmission and prevent the drug resistance.*

**Keywords:** *Blastocystis sp., subtype, clinical association.*

Reprint request: Sanprasert V. Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 21, 2016.

*ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**วิวรพรรณ สรรประเสริฐ, สุรางค์ นุชประยูร. สายพันธุ์ของโปรโตซัวบลาสโตซิสทิส และความสัมพันธ์กับการก่อโรคในคน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2559 มี.ค. – เม.ย.; 60(2): 167 – 83**

*โปรโตซัวบลาสโตซิสทิส เป็นหนึ่งในโปรโตซัวในลำไส้ที่พบได้ทั่วไปในมนุษย์และสัตว์ต่าง ๆ ทั่วโลก แม้ว่าจะมีการค้นพบโปรโตซัวชนิดนี้มานานกว่าร้อยปีแล้ว แต่ความสามารถในการก่อโรคของเชื้อยังคงไม่ชัดเจนและเป็นคำถามที่สำคัญในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังพบการติดเชื้อบลาสโตซิสทิสจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา ซึ่งก่อให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารได้หลากหลาย ผู้ติดเชื้อส่วนมากอาจไม่ปรากฏอาการ หรือปรากฏอาการได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง จากการศึกษาทางอณูชีววิทยาพบว่าโปรโตซัวบลาสโตซิสทิสมีความหลากหลายทางพันธุกรรมเป็นอย่างมาก จนถึงปัจจุบันนี้มีรายงานสายพันธุ์ต่าง ๆ แล้วถึง 17 สายพันธุ์ โดยสายพันธุ์ที่ติดเชื้อในคนคือสายพันธุ์ที่ 1 - 9 อย่างไรก็ตาม ความชุกและการกระจายตัวของสายพันธุ์ต่าง ๆ มีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศทั่วโลก นอกจากนี้ จากความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้ จึงสันนิษฐานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางคลินิกที่หลากหลายของผู้ติดเชื้อโปรโตซัวบลาสโตซิสทิส บทความฟื้นฟูวิชาการนี้ จึงรวบรวมความรู้ปัจจุบันของชีววิทยาของโปรโตซัวบลาสโตซิสทิส รวมถึงความชุกและการกระจายตัวของสายพันธุ์ต่าง ๆ ในแต่ละประเทศทั่วโลก ตลอดจนความสัมพันธ์ระหว่างสายพันธุ์ของโปรโตซัวบลาสโตซิสทิสกับอาการทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ ซึ่งจะเป็นข้อมูลที่สำคัญเพื่อความเข้าใจความสามารถและบทบาทในการก่อโรคของโปรโตซัวบลาสโตซิสทิส และจะนำไปสู่การวางแผนการรักษาของแพทย์ ซึ่งจะทำให้สามารถป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อและป้องกันการเกิดการดื้อยาของเชื้อได้ต่อไป*

**คำสำคัญ:** *บลาสโตซิสทิส, สายพันธุ์, ความสัมพันธ์กับการก่อโรค.*

*Blastocystis* sp. เป็นโปรโตซัวที่ตรวจพบได้ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์และสัตว์หลายชนิด สามารถพบได้ทั่วโลกทั้งในประเทศเขตร้อน และเขตหนาว ทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและประเทศพัฒนาแล้ว แม้การค้นพบ *Blastocystis* sp. จะมีมานานนับร้อยปีแล้ว แต่ข้อมูลเกี่ยวกับชีววิทยาของเชื้อทั้งอนุกรมวิธาน วงจรชีวิต กลไกการติดเชื้อ และการรักษา ยังไม่เป็นที่พิสูจน์ทราบอย่างชัดเจนในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับการเกิดโรคของ *Blastocystis* sp. การศึกษาทางอณูชีววิทยาและการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า *Blastocystis* sp. มีหลายสายพันธุ์ แต่ละสายพันธุ์มีความชุกในแต่ละประเทศแตกต่างกัน อาศัยโฮสต์แตกต่างกัน และก่อให้เกิดอาการทางคลินิกแตกต่างกัน ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีการสรุปแน่ชัด การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสายพันธุ์ของ *Blastocystis* sp. กับความสามารถในการก่อโรคและอาการทางคลินิก จะเป็นข้อมูลสำคัญต่อการวินิจฉัยและให้การรักษาผู้ป่วยต่อไป

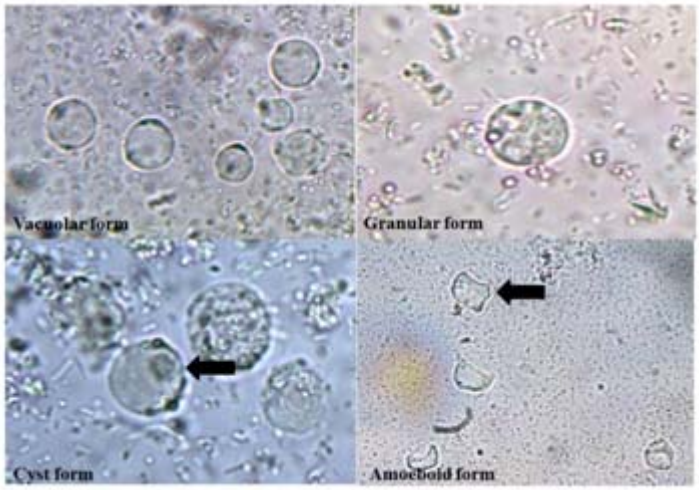
**อนุกรมวิธานและการจัดจำแนกของ *Blastocystis* sp.**

*Blastocystis* sp. ถูกค้นพบมานานแล้ว แต่จากการที่เชื้อมีรูปร่างลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่หลากหลาย ทำให้มีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับการจัดจำแนกและอนุกรมวิธานของเชื้อเป็นอย่างมาก โดยในช่วงปี ค.ศ. 1907 - 1910 ได้มีการรายงานพบเชื้อนี้และสันนิษฐานว่าเป็น cyst form ของ *Trichomonas intestinalis*[1] ต่อมาในปี ค.ศ. 1911 Alexeieff *et al.* ได้อธิบายว่าสิ่งมีชีวิตนี้เป็น yeast พวก Schizosaccharomyces ที่พบในลำไส้โดยไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพและตั้งชื่อเป็น *Blastocystis enterocola* และในปีถัดมา Brumpt *et al.* ได้เจอสิ่งมีชีวิตนี้ในอุจจาระของมนุษย์และให้ชื่อเป็น *B. hominis* อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาภายใต้กล้องและการศึกษาในหลอดทดลองเพื่อศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ ของเชื้อ พบว่า *B. hominis* ไม่มีคุณสมบัติของยีสต์ โดยไม่สามารถเจริญเติบโตได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อรา และดื้อต่อยาฆ่าเชื้อรา อีกทั้งยังไม่พบคุณสมบัติในการสร้าง mycelium และการแตกหน่อ แต่กลับพบการสร้าง pseudopod เพื่อจับกินแบคทีเรียและสารอื่น สามารถเจริญเติบโตได้ดีในภาวะไม่มีออกซิเจน และใน axenic cultivation มีการสืบพันธุ์แบบ binary fission และ schizogony นอกจากนี้ *B. hominis* ยังมีออร์แกเนลล์ต่าง ๆ เช่น microchondria, golgi apparatus และ endoplasmic reticulum ที่เป็นลักษณะเฉพาะของโปรโตซัว และมีความไวต่อยาฆ่าเชื้อโปรโตซัว[2 - 5] *B. hominis* จึงได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มของโปรโตซัว[6] ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาลำดับเบสของยีน small subunit rRNA (SSU-rDNA) และelongation factor 1$\alpha$ (EF-1$\alpha$) ซึ่งพบว่า *Blastocystis* sp. อยู่ใน phylum Heterokontophyta[7] ซึ่งเรียกว่ากลุ่ม heterokonts หรือ stramenopiles และ *Blastocystis* sp. เป็น stramenopiles ชนิดเดียวที่ติดเชื้อในคน[8] อย่างไรก็ตาม stramenopiles โดยทั่วไปจะมี flagella ซึ่งไม่พบใน *Blastocystis* sp. จึงทำให้มีการเสนอแนวคิดในการจัดให้ *Blastocystis* sp. อยู่ใน Kingdom Chromista[9, 10]

แต่เดิมนั้น *Blastocystis* ที่พบในมนุษย์จะเรียกว่า *B. hominis* ทั้งหมด ในขณะที่ *Blastocystis* sp. ที่พบในสัตว์จะเรียกตามชนิดของสิ่งมีชีวิตที่พบ เช่น *Blastocystis ratti* จากหนู เป็นต้น อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา genotyping ใน *Blastocystis* sp. ที่ได้จากสัตว์พบว่ามีความคล้ายคลึงกันมากกับ *B. hominis* ที่พบในมนุษย์[11] ในปัจจุบันนี้จึงมีการเสนอให้เรียกชื่อโดยรวมว่า *Blastocystis* sp.[12]

**รูปร่างลักษณะของ *Blastocystis* sp.**

*Blastocystis* sp. เป็นโปรโตซัวที่มีความหลากหลายของรูปร่างลักษณะทางสัณฐานวิทยาเป็นอย่างมาก (polymorphic protozoa) สามารถพบรูปร่างลักษณะของเชื้อที่แตกต่างกันได้ในอุจจาระ และจากการเพาะเลี้ยงเชื้อในหลอดทดลอง เนื่องจาก *Blastocystis* sp. เป็นโปรโตซัวที่ไม่ต้องการออกซิเจนในการเจริญเติบโต เมื่ออยู่ในสภาวะที่เปลี่ยนไปจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเชื้อไป ซึ่งลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ *Blastocystis* sp. ที่พบได้ ส่วนมากมี 4 แบบ (รูปที่ 1) ได้แก่




**รูปที่** 1. รูปร่างลักษณะของ *Blastocystis* sp. รูปแบบต่าง ๆ ที่ตรวจพบได้จากการเพาะเลี้ยงเชื้อจากตัวอย่างผู้ป่วย

1. **Vacuolar form** เป็นระยะที่ตรวจพบได้บ่อยที่สุดทั้งในอุจจาระของผู้ติดเชื้อและจากการเพาะเลี้ยงเชื้อ โดยมีรูปร่างกลม ขนาดของ vacuolar form มีความหลากหลาย โดยพบได้ตั้งแต่ขนาด 2 ไมครอน จนถึง ขนาดใหญ่ประมาณ 200 ไมครอน แต่โดยเฉลี่ยจะพบขนาด 4 - 15 ไมครอน มีนิวเคลียส 1 - 4 นิวเคลียส และมี vacuole ขนาดใหญ่อยู่ตรงกลางเซลล์ (central vacuole) มีปริมาตรมากกว่า 90% ของปริมาตรเซลล์ทั้งหมด[13] จึงดันนิวเคลียส ออร์แกเนลล์ และไซโตพลาสซึมของเชื้อไปอยู่บริเวณขอบเซลล์ vacuole ของเชื้ออาจว่างเปล่า หรือบรรจุด้วยสารจำพวกคาร์โบไฮเดรด ซึ่งย้อมติดสีแกรมบวกของ periodic acid Schiff และ Alcien blue staining[14] หรือบรรจุสารจำพวกไขมันซึ่งจะย้อมติดสี sudan black B และ Nile blue stain[15] ซึ่งแสดงให้เห็นถึงหน้าที่ของ vacuole ในการสะสมสารอาหาร โดยเชื่อว่า vacuole บรรจุสารที่จำเป็นไว้เพื่อการแบ่งตัวในกระบวนการสืบพันธุ์ โดยมีการเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งตัวแบบ binary fission หรือแบบ schizogony อย่างรวดเร็ว[16]

2. **Granular form** เป็นระยะที่พบได้น้อย เนื่องจากเป็นระยะที่ไม่สามารถทนต่อสภาวะแวดล้อมภายนอกได้ มักจะพบในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี serum ความเข้มข้นสูง ๆ ขนาด 10 - 60 ไมครอน มีรูปร่างคล้าย vacuolar form แต่ภายใน vacuole และ/หรือในไซโตพลาสซึม จะพบ granule อยู่จำนวนมาก โดย granule ที่บรรจุอยู่ในเซลล์มีหลายชนิด[16] แบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ (1) lipid granule พบทั้งใน central vacuole และในไซโตพลาสซึมบรรจุสารที่จำเป็นพวกไขมัน (2) metabolic granule พบในไซโตพลาสซึมมีบทบาทเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเคมีของเซลล์ สร้างพลังงานและทำให้เซลล์มีชีวิตอยู่ได้ จึงพบได้มากขณะเซลล์แบ่งตัว (3) reproductive granule ใน central vacuole เกี่ยวข้องกับกระบวนการสืบพันธุ์ของเซลล์[13]

3. **Amoeboid form** มีลักษณะรูปร่างไม่แน่นอน มีลักษณะคล้าย vacuolar form แต่มี pseudopod ยื่นออกมาจับกินอาหารและแบคทีเรีย[17] ไม่ได้ใช้ในการเคลื่อนที่ จะเกาะอยู่ที่ผนังลำไส้ของโฮสต์ ภายในเซลล์ประกอบด้วยออร์แกนแนลต่าง ๆ ที่จำเป็นในการดำรงชีวิต[18] เชื่อว่าระยะนี้เป็นสาเหตุให้เกิดอาการท้องร่วง พบได้จากอุจจาระผู้ป่วยที่มีอาการท้องร่วง[19 - 21] และในโคโลนีของเชื้อที่เจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบบ soft agar[22]

4. **Cyst form** เป็นระยะที่มีรายงานพบใหม่ของ *Blastocystis* sp. เดิมเชื่อว่าเป็นระยะเดียวกับ granular form แต่พบว่าทนทานต่อสภาพแวดล้อมได้ดี พบได้น้อยในอาหารเพาะเลี้ยง มีขนาดเล็กประมาณ 2 - 5 ไมครอน ซึ่งมักทำให้สับสนกับตะกอนขยะในกากอุจจาระ cyst form มีได้หลายรูปร่าง ส่วนมากพบเป็นรูปร่างกลมหรือรี

มีผนัง cyst หลายชั้น มีสองชนิดคือ cyst ผนังหนา (thick-wall cyst) ซึ่งมีชั้น fibrillary layer และ cyst ผนังบาง (thin-wall cyst) ซึ่งไม่มีชั้น fibrillary layer โดย cyst ผนังบาง พบได้ในลำไส้มนุษย์ และก่อให้เกิด autoinfection ในขณะที่ cyst ผนังหนาพบได้ในสิ่งแวดล้อม ผนัง cyst ทำหน้าที่ป้องกันเซลล์จากสิ่งแวดล้อมให้สามารถทนอยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะสมได้ สามารถอยู่ในแหล่งน้ำได้นานถึง 19 วัน ในอุณหภูมิปกติ แต่ไม่สามารถทนต่อสภาวะที่อุณภูมิสูงได้[23 - 25] cyst form เป็นระยะที่พบได้บ่อยที่สุดในธรรมชาติ และสันนิษฐานว่าน่าจะเป็นระยะติดเชื้อของ *Blastocystis* sp.[13]

## วงชีวิต

วงจรชีวิตของ *Blastocystis* sp. ยังไม่สามารถพิสูจน์ทราบแน่ชัดได้ในปัจจุบัน เนื่องจากความหลากหลายของรูปร่าง และมีกระบวนการสืบพันธุ์ได้หลายแบบ เช่น schizogony, endodyogeny, plasmotomy และ sac-like pouches ทำให้มีหลายแนวคิดเกี่ยวกับวงจรชีวิตของ *Blastocystis* sp. ได้ถูกนำเสนอในช่วงหลายปีที่ผ่านมา โดยวงชีวิตของเชื้อ *Blastocystis* sp. อาจแตกต่างกันไปตามสายพันธุ์ และโฮสต์ของเชื้อ[16, 20] ทั้งนี้ จากการค้นพบ cyst form ของเชื้อ จึงสันนิษฐานว่า *Blastocystis* sp. มีระยะ cyst form เป็นระยะติดต่อ ซึ่งปนออกมากับอุจจาระและปนเปื้อนในอาหารและน้ำดื่ม และติดต่อสู่คนโดย fecal-oral route จากนั้น cyst form ที่กินเข้าไปจะออกจาก cyst (excystation) ในลำไส้ใหญ่ออกมาเป็นระยะ vacuolar form ซึ่งอาจจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปมาระหว่าง vacuolar form เป็น granular form หรือ amoeboid form หรือเปลี่ยนกลับไปเป็น vacuolar form แล้วแต่สภาวะของโฮสต์ ซึ่งจะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนแบบ binary fission แบบอื่น ๆ อยู่ภายในลำไส้ใหญ่ จากนั้น vacuolar form จะเกิดการสร้าง cyst ขึ้นมาล้อมรอบ (encystation) ได้เป็น thin-wall cyst ซึ่งทำให้เกิด autoinfection ได้ หรือเป็น thick-wall cyst ปนออกมากับอุจจาระ ออกสู่สิ่งแวดล้อมและติดต่อสู่โฮสต์ใหม่ต่อไป[9, 13]

## การก่อโรคและอาการทางคลินิก

จากการศึกษาต่าง ๆ ตั้งแต่มีการค้นพบ *Blastocystis* sp. จนถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่สามารถอธิบายความสามารถและกลไกในการก่อโรคของเชื้อ *Blastocystis* sp. ได้อย่างชัดเจน โดยในอดีตเชื่อว่า *Blastocystis* sp. เป็นปรสิตไม่ก่อโรคในคน เนื่องจากสามารถตรวจพบ *Blastocystis* sp. ได้ทั่วไปในคนปกติ แต่ต่อมามีรายงานพบ *Blastocystis* sp. สัมพันธ์กับอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร[26, 27] รวมถึงการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า *Blastocystis* sp. มีความสามารถในการรุกรานชั้น mucosa ของลำไส้หนู[28] จึงทำให้มีการศึกษาความสามารถในการก่อโรคของเชื้อกันเป็นอย่างมาก ซึ่งมักมีรายงานพบ *Blastocystis* sp. ก่อโรคได้เฉพาะในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องเท่านั้น[29, 30] โดยจากการศึกษาของ Markell และคณะในปี ค.ศ.1986 พบว่าผู้ติดเชื้อ *Blastocystis* sp. จำนวน 24 รายจาก 32 ราย ที่ได้ทำการติดตามตรวจอุจจาระต่อเนื่อง 6 ครั้ง พบการติดเชื้อปรสิตก่อโรคอื่น ๆ เพิ่มขึ้นภายหลัง ได้แก่ *Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis* และ *Giardia lamblia* ซึ่งภายหลังจากการให้ยารักษาจนอาการหายแล้ว กลับยังคงตรวจพบ *Blastocystis* sp. ในอุจจาระของผู้ป่วยได้อยู่ จึงสันนิษฐานว่า *Blastocystis* sp. ไม่ได้เป็นเชื้อที่ก่อโรค แต่อาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากปรสิตก่อโรคชนิดอื่นที่ตรวจไม่พบจากการตรวจอุจจาระครั้งแรก[31] แม้ว่าจะสามารถตรวจพบ *Blastocystis* sp. ได้ในคนปกติที่ไม่มีอาการทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของ *Blastocystis* sp. ที่ตรวจพบในอุจจาระกับอาการแสดงต่าง ๆ ของระบบทางเดินอาหาร[27, 32] จึงแนะนำว่าในกรณีที่ไม่พบจุลชีพอื่นที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการทางเดินอาหาร และตรวจพบ *Blastocystis* sp. มากกว่า 5 ตัวต่อ high power field (40X) จึงจะให้การวินิจฉัยว่า *Blastocystis* sp. อาจเป็นสาเหตุของอาการต่าง ๆ และควรให้การรักษา[27]

จากการศึกษาต่าง ๆ ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยังคงมีข้อโต้แย้งกันอย่างมากถึงความสามารถและกลไกในการก่อโรคของ *Blastocystis* sp. ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ยังคงไม่มีอาการแสดงของโรค แม้จะมีรายงานผู้ติดเชื้อ *Blastocystis* sp. จำนวนมากที่มีอาการทางคลินิก โดยตรวจไม่พบเชื้อก่อโรคอื่น ซึ่งอาการที่ตรวจพบได้ในผู้ติดเชื้อ จะมีความหลากหลายแตกต่างกันไปบางรายเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารโดยตรง เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน กระหายน้ำ นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ซึ่งเป็นอาการที่คล้ายกับภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable Bowel Syndrome; IBS) จึงมีการศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่าแม้ว่าผู้ป่วย IBS จะไม่ได้มีการติดเชื้อ *Blastocystis* sp. ทุกคน แต่ *Blastocystis* sp. มีความสัมพันธ์และก่อให้เกิด IBS ในผู้ติดเชื้อได้[33, 34] โดยพบการกระตุ้น cytokines เช่น interleukin 8 (IL-8) interleukin 3 (IL-3) และ interleukin 5 (IL-5) ได้สูงในผู้ติดเชื้อ *Blastocystis* sp. ที่มีอาการ IBS[35]

นอกจากนี้ ผู้ติดเชื้อ *Blastocystis* sp. บางรายยังอาจพบอาการในระบบอื่นที่ไม่จำเพาะกับอาการของระบบทางเดินอาหารเช่นการเกิดโรคข้ออักเสบ[36] ตลอดจนก่อให้เกิดอาการผื่นคันลมพิษ (urticaria)[37-39] เป็นต้น การติดเชื้อ *Blastocystis* sp. ทำให้เกิดอาหารแพ้หรือผื่นคันที่ผิวหนัง อาจเกิดจากการที่เชื้อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ให้สร้าง cytokine และ chemokine ออกมา ทำให้เกิดการอักเสบ กระตุ้น mast cell และ eosinophil การสร้างแอนติบอดีชนิด IgE ตลอดจนการกระตุ้นระบบ complement[20, 39]

อย่างไรก็ตามสาเหตุการเกิดอาการทางคลินิกที่มีความหลากหลายแตกต่างกันนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากความแตกต่างของระยะ หรือสายพันธุ์ของโปรโตซัวหรือเกิดจากภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันของผู้ติดเชื้อ[16, 20] โดยมีการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของผู้ติดเชื้อ พบว่าการเกิด single nucleotide polymorphism (SNPs) ในยีนที่สร้าง IL-8 และ IL-10 มีความสัมพันธ์กับการเกิด IBS ของผู้ติดเชื้อ *Blastocystis* sp.[40] สำหรับการศึกษาปัจจัยจากตัวเชื้อเองในการก่อโรคนั้น พบว่าลักษณะรูปร่างขนาด และอัตราการเจริญของเชื้อมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการทางคลินิกของผู้ที่ติดเชื้อ *Blastocystis* sp.[41-43] โดยพบว่า amoeboid form มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการต่าง ๆ ทั้งอาการปวดท้อง อุจจาระร่วง และ urticaria[21, 42] โดย amoeboid form ที่แยกได้จากผู้ที่มีอาการ (ขนาดเฉลี่ย 19.3 - 26.8 ไมครอน) จะมีขนาดใหญ่กว่า amoeboid form ที่แยกได้จากผู้ไม่มีอาการ (ขนาดเฉลี่ย 12.26 - 20.0 ไมครอน) นอกจากนี้ amoeboid form ที่แยกได้จากผู้ไม่มีอาการมีลักษณะพื้นผิวเรียบกว่า amoeboid form ที่แยกได้จากผู้มีอาการ และมีรูปร่างผิดปกติ pseudopodium มีขนาดใหญ่กว่าปกติและปกคลุมด้วยแบคทีเรียจำนวนมาก จึงสันนิษฐานว่า amoeboid form ส่วนใหญ่ทำให้เชื้อมีความสามารถในการก่อโรค การศึกษากลไกในการก่อโรคของ *Blastocystis sp.* พบว่าโปรโตซัวจะไม่บุกรุกเข้าสู่เยื่อบุลำไส้ แต่อาจทำให้เกิดการอักเสบและบวม[13] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยนำ *Blastocystis* sp. ที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อที่มีอาการและผู้ที่ไม่มีอาการแล้วใส่ให้แก่สัตว์ทดลอง พบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับ *Blastocystis* sp. ที่แยกได้จากผู้ที่มีอาการมีความผิดปกติของลำไส้ โดยมีอัตราการตายของเซลล์ 25% ของสัตว์ทดลองที่ได้รับเชื้อและผนังลำไส้มีการซึมผ่าน (permeability) มากกว่าลำไส้ของสัตว์ทดลองที่ได้รับ *Blastocystis* sp. ที่แยกจากผู้ติดเชื้อที่ไม่มีอาการ จึงสันนิษฐานว่าอาการทางคลินิกของระบบทางเดินอาหารน่าจะเกิดจากความแตกต่างของเชื้อ *Blastocystis* sp.[44] ผลจากการศึกษาเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าอาการของการติดเชื้อ *Blastocystis* sp. ในระบบทางเดินอาหารอาจเกิดจากความแตกต่างทางสายพันธุ์ของเชื้อ *Blastocystis* sp. ที่ก่อให้เกิดอาการและไม่ก่อให้เกิดอาการอาจมีประโยชน์ในการทราบถึงกระบวนการและกลไกในการก่อโรคของ *Blastocystis* sp. ได้อย่างชัดเจนต่อไป

**การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ**

การวินิจฉัยที่แน่นอนอาศัยการดูลักษณะทางสันฐานวิทยา ทั้งขนาด รูปร่าง และระยะของเชื้อ *Blastocystis* sp. ในตัวอย่างอุจจาระ โดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ด้วยวิธี fresh smear และ/หรือ concentration technique ซึ่งอาจใช้การย้อมสี Giemsa สี Trichrome หรือ iodine เพื่อให้เห็นชัดขึ้น อย่างไรก็ตาม ความไวในการวินิจฉัยอาจไม่สูงมากนัก ควรได้รับการตรวจโดยส่งอุจจาระมากกว่า 1 ครั้ง การเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อ จึงเป็นวิธีที่นิยมนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยเพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัย ตลอดจนใช้ในการเพาะเลี้ยงแยกเชื้อเพื่อทำการศึกษาอื่น ๆ ต่อไป[45-47] โดยอาหารสำหรับเพาะเชื้อมีหลายชนิด เช่น Boeck and Drbohlav Locke-egg-serum (LES) medium หรือ Jone's media, axenic media หรือ diphasic egg media เป็นต้น นอกจากนี้ ในปัจจุบัน มีการพัฒนาวิธีทางอณูชีววิทยาโดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) เพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัยได้ดียิ่งขึ้น แม้ว่าความไวในการวินิจฉัยจะยังไม่สูงเท่ากับการเพาะเลี้ยงเชื้อ[48] แต่ให้ผลการตรวจวินิจฉัยที่รวดเร็วกว่า และสามารถลดความผิดพลาดจากการวินิจฉัยโดยการดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์ เนื่องจากความไม่ชำนาญในการแยกรูปแบบลักษณะที่หลากหลายของเชื้อได้[8] อีกทั้งยังเหมาะสมกับการตรวจทางระบาดวิทยาเนื่องจากสามารถตรวจวินิจฉัยตัวอย่างจำนวนมากในเวลาเดียวกันและสามารถระบุสายพันธุ์ของเชื้อได้ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการศึกษาการแพร่ระบาดของเชื้อเพื่อสามารถวางแผนป้องกันโรคได้ต่อไป

**การรักษา**

จากข้อโต้แย้งของความสามารถในการก่อโรคของเชื้อ *Blastocystis* sp. จึงทำให้แนวทางการรักษาผู้ตรวจพบเชื้อ *Blastocystis* sp. ยังไม่ชัดเจน ผู้ติดเชื้อบางรายหากไม่มีอาการแพทย์อาจไม่ให้การรักษา แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกชัดเจนควรตรวจวินิจฉัยหาจุลชีพก่อโรคอื่น ๆ ก่อน ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส และปรสิตต่าง ๆ หากตรวจไม่พบเชื้อก่อโรคอื่น ๆ ที่กล่าวมา ควรจะถือว่า *Blastocystis* sp. เป็นสาเหตุของการเกิดโรคและควรได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *Blastocystis* sp.ในปัจจุบันนี้คือ ยา metronidazole[49-51] โดยให้ยาในขนาดเดียวกับที่ใช้รักษาโรคบิดมีตัวในลำไส้ (intestinal amebiasis) คือ ผู้ใหญ่ให้ยาขนาด 500 mg วันละ 3 ครั้ง นาน 10 วัน เด็กให้ยาขนาดวันละ 35 mg/kg โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง นาน 10 วัน ยา metronidazole เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กว้างสามารถต้านโปรโตซัวได้หลายชนิด เช่น *G. lamblia, E. histolytica, Trichomonas vaginalis* รวมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบที่เจริญเติบโตได้โดยไม่อาศัยออกซิเจน เช่น *Bacteroides, Clostridium, Helicobacter* เป็นต้น โดยยาจะยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ของเชื้อ ซึ่งยาที่รับประทานเข้าไปในรูป inactive form จะถูกเปลี่ยนเป็น active form ใน cytoplasm ในกรณีของการทำลายแบคทีเรียและโปรโตซัว *G. lamblia, E. histolytica* แต่จะถูกแปลงเป็นรูป active form ใน organelle พิเศษ คือ hydrogenosome ในกรณีของ *Trichomonas*[52]

การใช้ยา metronidazole อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องร่วง แน่นหน้าอก ปวดท้อง ปวดหัว อาการแขนขาชาไม่มีแรง นอกจากนี้ยังมีรายงานความเป็นพิษของยา (toxicity) เกิดขึ้น ถ้าได้รับยาเกินขนาดหรือใช้ยาเป็นเวลานาน เช่น ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง พบอาการหูหนวกชั่วคราว หูอื้อ การทำงานของกล้ามเนื้อไม่ประสานกัน และการอักเสบในประสาทตา เป็นต้น และไม่ควรใช้ยา metromidazole ในหญิงมีครรภ์ เพราะยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ทำให้พัฒนาการของทารกบกพร่อง (teratogenic) และพบว่าเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenic) ในหนู[53, 54]

ในปัจจุบันได้มีรายงานการดื้อยา metronidazole เกิดขึ้นทั้งในแบคทีเรีย *Bacteroides, Clostridium,*

*Helicobacter* และในโปรโตซัว *G. lamblia, E. histolytica, T. vaginalis* ซึ่งมีกลไกการดื้อยาที่แตกต่างกันไป เช่น ในโปรโตซัวพบว่ามีการลดการทำงานของ pyruvate: ferredoxin oxidoreductase (PFO) และ ferredoxin (Fd) ใน *G. lamblia*[55, 56] การลดการทำงานของ ferredoxin และ flavin reductase ใน *E. histolytica*[57] เป็นต้น สำหรับการดื้อยา metronidazole ของ *Blastocystis* sp. มีรายงานพบการดื้อยา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996 ทั้งจากการศึกษาในหลอดทดลองและในเชื้อที่แยกเพาะเชื้อได้จากผู้ป่วย[58 - 61] อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานกลไกของการดื้อยา metronidazole ของเชื้อ *Blastocystis* sp. การศึกษายีนดื้อยาของ *Blastocystis* sp. ซึ่งจะมีประโยชน์เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาผู้ติดเชื้อ และวางแผนป้องกันแพร่ระบาดของเชื้อต่อไป

**ระบาดวิทยาและความหลากหลายทางสายพันธุ์ของ *Blastocystis* sp.**

*Blastocystis*sp. พบได้ทั่วไปในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์และสัตว์หลายชนิดเช่น สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์ฟันแทะ สัตว์ปีก สัตว์เลื้อยคลาน และแมลงบางชนิด[62 - 69] โดยพบได้บ่อยกว่าโปรโตซัวในลำไส้ชนิดอื่น ๆ ทั้ง *Giardia*, *Entamoeba* และ *Cryptosporidium* และสามารถพบได้ทั่วโลก ทั้งนี้จากการศึกษาทางระบาดวิทยาของ *Blastocystis* sp. พบอัตราการติดเชื้อ 0.5 - 20% ในประเทศพัฒนาแล้ว[70 - 72] ในขณะที่ประเทศกำลังพัฒนาพบอัตราการติดเชื้อสูงถึง 30 - 60% ในประเทศกำลังพัฒนา[73, 74]สำหรับในประเทศไทยมีอัตราการติดเชื้อสูงถึง 10 - 45%[75, 76] ซึ่งมีแนวโน้มการระบาดของเชื้อมากขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา จึงทำให้ *Blastocystis* sp. เป็นจุลชีพที่ควรได้รับการศึกษาเพื่อวางแผนเฝ้าระวังและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อต่อไป

จากการศึกษาทางอณูชีววิทยาในการศึกษาความแตกต่างของยีน SSU-rDNA พบว่า *Blastocystis* sp. มีความหลากหลายทางสายพันธุ์เป็นอย่างมาก[77] สามารถอาศัยอยู่ในโฮสต์ได้หลากหลายชนิด *Blastocystis* sp. บางสายพันธุ์มีโฮสต์จำเพาะ บางสายพันธุ์สามารถแยกได้จากทั้งคนและสัตว์ และเชื่อว่าเชื้อ *Blasocystis* sp. เป็น zoonosis สามารถติดต่อระหว่างคนกับสัตว์ได้จน ในปัจจุบันนี้มีรายงานพบ *Blastocystis* sp. ถึง 17 subtype ในโฮสต์ต่าง ๆ โดย subtype 1 - 9 พบในมนุษย์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและสัตว์ปีก เช่น หมู หนู นก ไก่ เป็นต้น subtype 10 แยกได้จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่มนุษย์ เช่น วัว แกะ กวาง subtype 11 – 16 แยกได้จากสัตว์ต่าง ๆ ในสวนสัตว์ เช่น ช้างอูฐ ลิง ยีราฟ จิงโจ้ เป็นต้น และ subtype 17 แยกในแมลงสาบ[78, 79]

เทคนิคทางด้านอณูชีววิทยาต่าง ๆ ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Blastocystis* sp. มากขึ้น[77] เช่น วิธี arbitrary primer PCR[80] วิธี random amplification of polymorphic DNA (RAPD) analysis[81] วิธี restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis[82, 83] วิธี PCR และ sequencing[79, 84] ตลอดจนเทคนิค PCR–STS โดยใช้ primer ที่จำเพาะกับ subtype ของ *Blastocystis* sp.[81, 84] เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เทคนิคที่ได้พัฒนาขึ้นเหล่านี้เป็นวิธีที่ใช้วินิจฉัย subtype ที่จำเพาะทำให้ต้อง มีการทดสอบหลายขั้นตอนเพื่อระบุสายพันธุ์ของเชื้อเทคนิค PCR-RFLP ยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ไม่มี primers ที่เป็นมาตราฐานและยังไม่สามารถแยก mixed infection ได้ ทำให้ยากต่อการแปลผลทำให้แปลผลผิดพลาดได้

ทั้งนี้ จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาของ *Blastocystis* sp. ในคนจากประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก[84] พบว่าสายพันธุ์ที่พบได้มากที่สุดคือ subtype 3 (41.7% - 92.3%) รองลงมาเป็น subtype 1 (7.7% - 25%) และ subtype 4 (10% - 22.9%) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษาอัตราการติดเชื้อ *Blastocystis* sp. ของแต่ละประเทศ พบว่าแต่ละประเทศมีการกระจายตัวของสายพันธุ์ที่แตกต่างกันไป และพบความสัมพันธ์ กับการเกิดอาการทางคลินิกแตกต่างกันไป (ตารางที่ 1) เช่น ประเทศสเปนพบ *Blastocystis* sp. subtype 4 มากที่สุด[85] ในขณะที่ประเทศจีนมีรายงานพบ subtype 3 มากที่สุด[86] โดย

จะพบ subtype 3 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่มีอาการ แต่พบ subtype 1 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีอาการทางคลินิก[86] ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของ Yoshikawa และคณะ จากการศึกษาสายพันธุ์ของ *Blastocystis* sp. ที่แยกได้จากกลุ่มประชากรตัวอย่างจากประเทศญี่ปุ่น ปากีสถาน บังคลาเทศ และเยอรมัน ซึ่งพบว่า subtype 1 มีความสามารถในการก่อโรคได้มากกว่า subtype อื่น[84]

สำหรับการศึกษาความชุกของ *Blastocystis* sp. ในประเทศไทยพบว่ามีความชุกที่แตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค การสำรวจปรสิตลำไส้เมื่อ ปี ค.ศ. 2005 ในเขตจังหวัดฉะเชิงเทราและภาคกลางพบอัตราการติดเชื้อ *Blastocystis* sp. สูง 18.9% โดยพบ subtype 1 มากที่สุด (77.9%) รองลงมาคือ subtype 2 (22.1%)[87] ในขณะที่การศึกษาปี ค.ศ. 2009 ในค่ายทหารจังหวัดชลบุรี พบอัตราการติดเชื้อ *Blastocystis* sp. สูง 14.% โดยเป็น subtype 1 มากที่สุด[76] ในขณะที่การสำรวจการติดเชื้อในโรงพยาบาลขอนแก่น ในปี ค.ศ. 2013 และในปี ค.ศ. 2015 กลับพบ subtype 3 (57.1% - 60%) มากที่สุด รองลงมาคือ subtype 1 (20%-21.4%) รวมทั้งพบการติดเชื้อ subtype 6 (3.6% - 10%) และ subtype 7 (10% - 17.9%) ด้วย[88, 89] เช่นเดียวกับการสำรวจการติดเชื้อในจังหวัดตากบริเวณชายแดนไทยพม่าพบอัตราการติดเชื้อสูงถึง 37.2% โดยเป็น subtype 3 (19.8%) มากที่สุด รองลงมาคือ subtype 1 (11.6%) subtype 2 (5.3%) และ subtype 4 (0.5%)[90]

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันนี้ข้อมูลความสัมพันธ์ของ subtype ของ *Blastocystis* sp. กับอาการทางคลินิกยังคงไม่แน่ชัด และยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่บาง subtype สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์ แต่บาง subtype ไม่สามารถทำให้เกิดโรคในมนุษย์ได้ และบาง subtype มีโฮสต์ที่จำเพาะ เช่น *Blastocystis* sp. subtype 3 ที่ตรวจพบได้เป็นส่วนมากจำแนกได้จากคน เมื่อแยกเชื้อจากตัวอย่างอุจจาระของผู้ติดเชื้อแล้วนำไปฉีดให้แก่สัตว์ทดลองกลับพบว่าไม่สามารถติดเชื้อในสัตว์ทดลองได้[44] นอกจากนี้ เมื่อนำ *Blastocystis* sp. subtype 1 - 4 ที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการ มาให้แก่สัตว์ทดลอง พบว่าสัตว์ทดลองมีอัตราการติดเชื้อและความรุนแรงของอาการที่แตกต่างกัน[44] และมีรายงานพบ *Blastocystis* sp. subtype 3 และ 4 ได้ทั้งในคนปกติและคนที่มีอาการ จึงอาจจะก่อให้เกิดโรคหรือไม่ก็ได้[44] ในขณะที่ subtype 1 จะพบเฉพาะในผู้มีอาการเท่านั้น[44, 91] และเป็น subtype ที่ก่อให้เกิดอาการรุนแรงมากที่สุด แต่อย่างไรก็ตาม การสำรวจการติดเชื้อในคนปกติ ก็สามารถตรวจพบ subtype 1 ได้เป็นจำนวนมากเช่นกัน สำหรับ *Blastocystis* sp. subtype 2 แม้จะมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าสามารถตรวจพบได้เฉพาะคนที่ไม่มีอาการเท่านั้น[91] เช่นเดียวกับ subtype 5 - 7 จึงสันนิษฐานว่าไม่สามารถก่อโรคได้ในคน[44, 91] แต่ก็มีรายงานพบว่า subtype 2 และ subtype 3 เป็นสาเหตุของอาการ urticaria[41, 42] และยังก่อให้เกิดอาการอุจจาระร่วงได้เช่นกัน[92] ทั้งนี้จากการศึกษา protease activity ของ subtype 3 ที่แยกจากผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินอาหารและจากคนปกติ พบว่าแม้ว่าจะเป็น subtype 3 เช่นเดียวกัน แต่มีการผลิต protease ได้แตกต่างกัน โดยพบการผลิต protease ใน 94.4% ของผู้ป่วยที่มีอาการแต่พบได้เพียง 25% ของคนปกติ[93]

โดยสรุปแล้ว จะเห็นได้ว่าแม้ *Blastocystis* sp. จะถูกค้นพบมานานนับร้อยปี และมีการศึกษาถึงความสามารถในการก่อโรคของเชื้อมาอย่างต่อเนื่อง แต่จนถึงปัจจุบันก็ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงความสำคัญของเชื้อ *Blastocystis* sp. ต่อสาธารณสุข ตลอดจนปัญหาในการวินิจฉัยที่ทำได้ยากจากความหลากหลายทางสายพันธุ์ และจากการที่มีรูปร่างลักษณะที่หลากหลาย ทำให้ผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง ทำให้เชื้อแพร่กระจายออกไปอย่างรวดเร็ว การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการทางคลินิกกับสายพันธ์ของ *Blastocystis* sp. ตลอดจนการศึกษากลไกในการก่อโรคที่แท้จริงจะนำไปสู่ความรู้ความเข้าใจที่ดีขึ้นของ *Blastocystis* sp. และจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในตัดสินใจรักษาการติดเชื้อที่เหมาะสม เพื่อหยุดการแพร่เชื้อและป้องกันการดื้อยาของเชื้อต่อไป

**ตารางที่** 1. ความชุกและความสัมพันธ์กับการก่อโรคในคนของ*Blastocystis* sp. subtype 1 - 9 ที่ตรวจพบในคน

| Country | N | Subtype distribution (%) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ST1 | ST2 | ST3 | ST4 | ST5 | ST6 | ST7 | ST8 | ST9 | Unk/ mixed | Subtypes associated with asymptomatic | Subtypes associated with symptomatic |
| Bangladesh[84] | 26 | 7.7 | - | 92.3 | - | - | - | - | - | - | - | NS | NS |
| China | | | | | | | | | | | | | |
| Guangxi[86] | 35 | 37. | 5.7 | 40.0 | - | - | - | - | - | - | 17.2 | ST3 | ST1 |
| Yunnan[94] | 78 | 120.5 | 1.3 | 70.5 | 1.3 | - | - | - | - | - | 6.5 | NS | NS |
| Denmark[95] | 29 | 3.4 | 20.7 | 51.7 | 24.1 | - | - | - | - | - | - | ND | ND |
| Egypt[96] | 20 | 19.1 | 19.0 | 61.9 | - | - | - | - | - | - | - | NS | NS |
| Egypt[44] | 44 | 18.2 | 9.1 | 54.5 | 18.2 | - | - | - | - | - | - | ST2 | ST1 |
| England[97] | 55 | 5.4 | 16.4 | 40.0 | 31.0 | - | - | 1.8 | 5.4 | - | - | ND | ND |
| France[70] | 43 | 25.6 | 9.3 | 53.5 | 9.3 | - | - | 2.3 | - | - | - | NS | NS |
| Germany[83] | 78 | 23.1 | 1.3 | 65.4 | 6.4 | - | - | - | - | - | 3.8 | NS | NS |
| Germany[84] | 12 | 25 | 16.7 | 41.7 | 16.7 | - | - | - | - | - | - | ND | ND |
| Greece[98] | 45 | 20 | 13.3 | 60.0 | 2.2 | - | 2.2 | 2.2 | - | - | - | ND | ND |
| Japan[99] | 64 | 15.6 | 20.3 | 48.4 | 10.9 | - | - | - | - | - | 4.7 | ND | ST1, ST2, ST4 |
| Japan[84] | 50 | 8.0 | - | 52.0 | 4.0 | - | 22.0 | 10.0 | - | 4.0 | - | ND | ND |
| Pakistan[84] | 10 | 20.0 | - | 70.0 | - | - | 10 | - | - | - | - | ND | ND |
| Singapore[100] | 9 | 22.2 | - | 77.8 | - | - | - | - | - | - | - | ND | ND |
| Italy[101] | 195 | 15.3 | 13.8 | 46.0 | 21.7 | - | 3.2 | - | 0.5 | - | - | ND | ST4 |
| Spain[85] | 51 | 2.0 | 3.9 | - | 94.1 | - | - | - | - | - | - | ND | ND |
| Thailand | | | | | | | | | | | | | |
| - Chonburi[87] | 675 | 77.9 | 22.1 | - | - | - | - | - | - | - | - | ND | ND |
| - Khon Kaen[88] | 562 | 21.4 | - | 57.1 | - | - | 3.6 | 17.9 | - | - | - | ST1, ST3, ST6, | ST1, ST3, |
| - Tak[90] | 207 | 11.6 | 5.3 | 19.8 | 0.5 | - | - | - | - | - | - | ST7 | ST7 |
| | | | | | | | | | | | | ND | ND |
| Turkey[91] | 92 | 18.5 | 21.7 | 55.4 | - | - | - | - | - | - | 4.4 | ST2 | NS |
| Turkey[102] | 87 | 9.2 | 13.8 | 75.9 | 1.1 | - | - | - | - | - | - | NS | NS |

ST: subtype; - : Not found; ND: Not determined; NS: No significant association

## อ้างอิง

1. Lynch KM. *Blastocystishominis*: Its characteristics and its prevalance in intestinal content and feces in South Carolina. J Bacteriol 1917 Jul; 2(4):369-77
2. Zierdt CH, Rude WS, Bull BS. Protozoan characteristics of *Blastocystishominis*. Am J ClinPathol 1967 Nov;48(5):495-501
3. Zierdt CH. Studies of *Blastocystishominis*. J Protozool 1973 Feb;20(1):114-21
4. Zierdt CH, Tan HK. Ultrastructure and light microscope appearance of *Blastocystishominis* in a patient with enteric disease. Z Parasitenkd 1976 Oct;50(3): 277-83
5. Zierdt CH, Williams RL. *Blastocystishominis*: axenic cultivation. Exp Parasitol 1974 Oct;36(2): 233-43
6. Zierdt CH. *Blasocystishominis*: a protozoan parasite and intestinal pathogen of human beings. Clin Microbiol Newsletter 1983; 5(9): 57-9
7. Silberman JD, Sogin ML, Leipe DD, Clark CG. Human parasite finds taxonomic home. Nature 1996 Apr;380(6573):398
8. Wawrzyniak I, Poirier P, Viscogliosi E, Dionigia M, Texier C, Delbac F, Alaoui HE. *Blastocystis*, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. Ther Adv Infect Dis 2013 Oct;1(5):167-78
9. Parija SC, Jeremiah S. Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence. Trop Parasitol 2013 Jan;3(1):17-25
10. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. Biol Rev Camb Philos Soc 1998 Aug; 73(3):203-66
11. Yoshikawa H, Morimoto K, Wu Z, Singh M, Hashimoto T. Problems in speciation in the genus *Blastocystis*. Trends Parasitol 2004 Jun;20(6):251-5
12. Stensvold CR, Suresh GK, Tan KS, Thompson RC, Traub RJ, Viscogliosi E, Yoshikawa H, Clark CG. Terminology for *Blastocystis* subtypes- - a consensus. Trends Parasitol 2007 Mar; 23(3):93-6
13. Stenzel DJ, Boreham PF. *Blastocystishominis* revisited. ClinMicrobiol Rev 1996 Oct;9(4): 563-84
14. Yoshikawa H, Kuwayama N, Enose Y. Histo-chemical detection of carbohydrates of *Blastocystishominis*. J Eukaryot Microbiol 1995 Jan;42(1):70-4
15. Yoshikawa H, Satoh J, Enose Y. Light and electron microscopic localization of lipids in *Blastocystishominis*. J Electron Microsc (Tokyo) 1995 Apr;44(2):100-3
16. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev 2008 Oct;21(4):639-65
17. Dunn LA, Boreham PF, Stenzel DJ. Ultrastructural variation of *Blastocystishominis* stocks in culture. Int J Parasitol 1989 Feb;19(1):43-56
18. Tan TC, Suresh KG. Amoeboid form of *Blastocystishominis* - a detailed ultra-structural insight. Parasitol Res 2006 Nov; 99(6):737-42
19. Suresh K, Howe J, Chong SY, Ng GC, Ho LC, Loh AK, Ramachandran NP, Yap EH, Singh M. Ultrastructural changes during *in vitro*

encystment of *Blastocystishominis*. Parasitol Res 1994;80(4):327-35

20. Tan KS, Mirza H, Teo JD, Wu B, Macary PA. Current views on the clinical relevance of *Blastocystis* spp. Curr Infect Dis Rep 2010 Jan;12(1):28-35
21. Tan TC, Suresh KG. Predominance of amoeboid forms of *Blastocystishominis* in isolates from symptomatic patients. Parasitol Res 2006 Feb;98(3):189-93
22. Tan SW, Singh M, Yap EH, Ho LC, Moe KT, Howe J, Ng GC. Colony formation of *Blastocystishominis* in soft agar. Parasitol Res 1996;82(4):375-7
23. Moe KT, Singh M, Howe J, Ho LC, Tan SW, Ng GC, Chen XQ, Yap EH. Observations on the ultrastructure and viability of the cystic stage of *Blastocystishominis* from human feces. Parasitol Res 1996;82(5):439-44
24. Zaman V, Howe J, Ng M. Ultrastructure of *Blastocystishominis* cysts. Parasitol Res 1995; 81(6):465-9
25. Zaman V, Howe J, Ng M. Variation in the cyst morphology of *Blastocystishominis*. Parasitol Res 1997;83(3):306-8
26. Diaczok BJ, Rival J. Diarrhea due to *Blastocystishominis*: an old organism revisited. South Med J 1987 Jul;80(7):931-2
27. Sheehan DJ, Raucher BG, McKitrick JC. Association of *Blastocystishominis* with signs and symptoms of human disease. J ClinMicrobiol 1986 Oct;24(4):548-50
28. Phillips BP, Zierdt CH. *Blastocystishominis*: pathogenic potential in human patients and in gnotobiotes. ExpParasitol 1976 Jun;39(3): 358-64
29. Garavelli PL, Orsi P, Scaglione L. *Blastocystishominis* infection during AIDS. Lancet 1988 Dec; 2(8624):1364
30. Garavelli PL, Libanore M. *Blastocystis* in immunodeficiency diseases. Rev Infect Dis 1990 Jan;12(1):158
31. Markell EK, Udkow MP. *Blastocystishominis*: pathogen or fellow traveler? Am J Trop Med Hyg 1986 Sep;35(5):1023-6
32. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, Rabold JG, Echeverria P. Is *Blastocystishominis* a cause of diarrhea in travelers? A prospective controlled study in Nepal. Clin Infect Dis 1995 Jul;21(1):97-101
33. Yakoob J, Jafri W, Beg MA, Abbas Z, Naz S, Islam M, Khan R. *Blastocystishominis* and *Dientamoebafragilis* in patients fulfilling irritable bowel syndrome criteria. Parasitol Res 2010 Aug;107(3):679-84
34. Matiut DS, Hritcu L. The pathogenic role of *Blastocystis* isolated from patients with irritable bowel syndrome and colitis from Iasi, Romania. Acta Parasitol 2014 Mar;60(1): 116-23
35. Ragavan ND, Kumar S, Chye TT, Mahadeva S, Shiaw-Hooi H. *Blastocystis* sp. in Irritable Bowel Syndrome (IBS)—Detection in stool aspirates during colonoscopy. PLoS One 2015;10(9):e0121173
36. Lee MG, Rawlins SC, Didier M, DeCeulaer K. Infective arthritis due to *Blastocystishominis*. Ann Rheum Dis 1990 Mar;49(3):192-3
37. Zuel-Fakkar NM, Abdel Hameed DM, Hassanin OM. Study of *Blastocystishominis* isolates in

urticaria: a case-control study. Clin Exp Dermatol 2011 Dec;36(8):908-10

38. Gupta R, Parsi K. Chronic urticaria due to *Blastocystishominis*. Australas J Dermatol 2006 May;47(2):117-9
39. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - a systematic review. Allergy 2016Mar;71(3):308-22
40. Olivo-Diaz A, Romero-Valdovinos M, Gudino-Ramirez A, Reyes-Gordillo J, Jimenez-Gonzalez DE, Ramirez-Miranda ME, Martinez-Flores WA, Martinez-Hernandez F, Flisser A, Maravilla P. Findings related to IL-8 and IL-10 gene polymorphisms in a Mexican patient population with irritable bowel syndrome infected with *Blastocystis*. Parasitol Res 2012 Jul;111(1):487-91
41. Hameed DM, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM. Association of *Blastocystishominis* genetic subtypes with urticaria. Parasitol Res 2011 Mar;108(3):553-60
42. Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N. Acute urticaria associated with amoeboid forms of *Blastocystis* sp. subtype 3. Acta Derm Venereol 2008;88(1):80-1
43. Tan MAV, Rivera WL. Genotypic characterization of blastocystis isolates in the Philippines. Philippine J Vet Med 2008; 45(2): 86-94
44. Hussein EM, Hussein AM, Eida MM, Atwa MM. Pathophysiological variability of different genotypes of human *Blastocystis hominis* Egyptian isolates in experimentally infected rats. Parasitol Res 2008 Apr;102(5):853-60
45. Zaman V. The diagnosis of *Blastocystis hominis* cysts in human faeces. J Infect 1996 Jul; 33(1):15-6
46. Khalifa AM. Diagnosis of *Blastocystis hominis* by different staining techniques. J Egypt Soc Parasitol 1999;29(1):157-65
47. Zman V, Khan KZ. A comparison of direct microscopy with culture for the diagnosis of *Blastocystis hominis*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994 Dec;25(4): 792-3
48. Santos HJ, Rivera WL. Comparison of direct fecal smear microscopy, culture, and polymerase chain reaction for the detection of *Blastocystis* sp. in human stool samples. Asian Pac J Trop Med 2013 Oct;6(10):780-4
49. Moghaddam DD, Ghadirian E, Azami M. *Blastocystis hominis* and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/ sulfamethoxazole. Parasitol Res 2005 Jun; 96(4):273-5
50. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F, Cacopardo B. A placebo-controlled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. J Travel Med 2003 Mar;10(2): 128-30
51. Dinleyici EC, Eren M, Dogan N, Reyhanioglu S, Yargic ZA, Vandenplas Y. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* or metronidazole in symptomatic children with *Blastocystis hominis* infection. Parasitol Res 2011 Mar; 108(3):541-5
52. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs

1997 Nov;54(5):679-708

53. Martinez CR, Gilman RH, Rabbani GH, Koster F. Amebic colitis: correlation of proctoscopy before treatment and barium enema after treatment. AJR Am J Roentgenol 1982 Jun; 138(6):1089-93

54. Lawford R, Sorrell TC. Amebic abscess of the spleen complicated by metronidazole-induced neurotoxicity: case report. Clin Infect Dis 1994 Aug;19(2):346-8

55. Townson SM, Laqua H, Upcroft P, Boreham PF, Upcroft JA. Induction of metronidazole and furazolidone resistance in *Giardia*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992 Sep;86(5):521-2

56. Hoffman PS, Sisson G, Croxen MA, Welch K, Harman WD, Cremades N, Morash MG. Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 2007 Mar; 51(3):868-76

57. Samarawickrema NA, Brown DM, Upcroft JA, Thammapalerd N, Upcroft P. Involvement of superoxide dismutase and pyruvate: ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of metronidazole resistance in *Entamoeba-histolytica*. J Antimicrob Chemother 1997 Dec;40(6):833-40

58. Zaman V, Zaki M. Resistance of *Blastocystis-hominis* cysts to metronidazole. Trop Med Int Health 1996 Oct;1(5):677-8

59. Haresh K, Suresh K, Khairul AA, Saminathan S. Isolate resistance of *Blastocystishominis* to metronidazole. Trop Med Int Health 1999 Apr;4(4):274-7

60. Mirza H, Teo JD, Upcroft J, Tan KS. A rapid, high-throughput viability assay for *Blastocystis* spp. reveals metronidazole resistance and extensive subtype-dependent variations in drug susceptibilities. Antimicrob Agents Chemother 2011 Feb;55(2):637-48

61. Stensvold CR, Smith HV, Nagel R, Olsen KE, Traub RJ. Eradication of *Blastocystis* carriage with antimicrobials: reality or delusion? J ClinGastroenterol 2010 Feb;44(2):85-90

62. Abe N. Molecular and phylogenetic analysis of *Blastocystis* isolates from various hosts. Vet Parasitol 2004 Mar;120(3):235-42

63. Parkar U, Traub RJ, Kumar S, Mungthin M, Vitali S, Leelayoova S, Morris K, Thompson RC. Direct characterization of *Blastocystis* from faeces by PCR and evidence of zoonotic potential. Parasitology 2007 Mar;134(Pt 3): 359-67

64. Parkar U, Traub RJ, Vitali S, Elliot A, Levecke B, Robertson I, Geurden T, Steele J, Drake B, Thompson RC. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from zoo animals and their animal-keepers. Vet Parasitol 2010 Apr;169(1-2):8-17

65. Rajah Salim H, Suresh Kumar G, Vellayan S, Mak JW, KhairulAnuar A, Init I, Vennila GD, Saminathan R, Ramakrishnan K. *Blastocystis* in animal handlers. Parasitol Res 1999 Dec; 85(12):1032-3

66. Stensvold CR, Alfellani MA, Norskov-Lauritsen S, Prip K, Victory EL, Maddox C, Nielsen HV, Clark CG. Subtype distribution of *Blastocystis* isolates from synanthropic and zoo animals

and identification of a new subtype. Int J Parasitol 2009 Mar;39(4):473-9

67. Thathaisong U, Worapong J, Mungthin M, Tan-Ariya P, Viputtigul K, Sudatis A, Noonai A, Leelayoova S. *Blastocystis* isolates from a pig and a horse are closely related to *Blastocystishominis*. J Clin Microbiol 2003 Mar;41(3):967-75
68. Yan Y, Su S, Ye J, Lai X, Lai R, Liao H, Chen G, Zhang R, Hou Z, Luo X. *Blastocystis* sp. subtype 5: a possibly zoonotic genotype. Parasitol Res 2007 Nov;101(6):1527-32
69. Yoshikawa H, Wu Z, Pandey K, Pandey BD, Sherchand JB, Yanagi T, Kanbara H. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal. Vet Parasitol 2009 Mar; 160(3-4):295-300
70. Souppart L, Sanciu G, Cian A, Wawrzyniak I, Delbac F, Capron M, Dei-Cas E, Boorom K, Delhaes L, Viscogliosi E. Molecular epidemiology of human *Blastocystis* isolates in France. Parasitol Res 2009 Aug;105(2): 413-21
71. Kappus KD, Lundgren RG, Jr., Juranek DD, Roberts JM, Spencer HC. Intestinal parasitism in the United States: update on a continuing problem. Am J Trop Med Hyg 1994 Jun;50(6): 705-13
72. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, Hokama A, Kinjo F, Yamane N, Fujita J. Prevalence of *Blastocystishominis* and *Strongyloides-stercoralis* infection in Okinawa, Japan. Parasitol Res 2007 Nov;101(6):1717-9
73. Pegelow K, Gross R, Pietrzik K, Lukito W, Richards AL, Fryauff DJ. Parasitological and nutritional situation of school children in the Sukaraja district, West Java, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997 Mar;28(1):173-90
74. Rayan HZ, Ismail OA, El Gayar EK. Prevalence and clinical features of *Dientamoebafragilis* infections in patients suspected to have intestinal parasitic infection. J Egypt Soc-Parasitol 2007 Aug;37(2):599-608
75. Nuchprayoon S, Sanprasert V, Kaewzaithim S, Saksirisampant W. Screening for intestinal parasitic infections among Myanmar migrant workers in Thai food industry: a high-risk transmission. J Immigr Minor Health 2009 Apr;11(2):115-21
76. Leelayoova S,Siripattanapipong S, Naaglor T, Taamasri P, Mungthin M. Prevalence of intestinal parasitic infections in military personnel and military dogs, Thailand. J Med Assoc Thai 2009 Feb;92 Suppl 1:S53-9
77. Clark CG. Extensive genetic diversity in *Blastocystishominis*. Mol Biochem Parasitol 1997 Jul;87(1):79-83
78. Alfellani MA, Taner-Mulla D, Jacob AS, Imeede CA, Yoshikawa H, Stensvold CR, Clark CG. Genetic diversity of blastocystis in livestock and zoo animals. Protist 2013 Jul;164(4): 497-509
79. Santin M, Gomez-Munoz MT, Solano-Aguilar G, Fayer R. Development of a new PCR protocol to detect and subtype *Blastocystis* spp. from humans and animals. Parasitol Res 2011 Jul; 109(1):205-12
80. Yoshikawa H, Nagono I, Yap EH, Singh M,

Takahashi Y. DNA polymorphism revealed by arbitrary primers polymerase chain reaction among *Blastocystis* strains isolated from humans, a chicken, and a reptile. J Eukaryot Microbiol 1996 Mar;43(2):127-30

81. Yoshikawa H, Nagano I, Wu Z, Yap EH, Singh M, Takahashi Y. Genomic polymorphism among *Blastocystishominis* strains and development of subtype-specific diagnostic primers. Mol Cell Probes 1998 Jun;12(3):153-9
82. Hoevers J, Holman P, Logan K, Hommel M, Ashford R, Snowden K. Restriction-fragment-length polymorphism analysis of small-subunit rRNA genes of *Blastocystishominis* isolates from geographically diverse human hosts. Parasitol Res 2000 Jan;86(1):57-61
83. Bъhm-Gloning B, Knobloch J, Walderich B. Five subgroups of *Blastocystishominis* from symptomatic and asymptomatic patients revealed by restriction site analysis of PCR-amplified 16S-like rDNA. Trop Med Int Health 1997 Aug;2(8):771-8
84. Yoshikawa H, Wu Z, Kimata I, Iseki M, Ali IK, Hossain MB, Zaman V, Haque R, Takahashi Y. Polymerase chain reaction-based genotype classification among human *Blastocystishominis* populations isolated from different countries. Parasitol Res 2004 Jan;92(1):22-9
85. Dominguez-Marquez MV, Guna R, Munoz C, Gomez-Munoz MT, Borras R. High prevalence of subtype 4 among isolates of *Blastocystishominis* from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain). Parasitol Res 2009 Oct;105(4):949-55
86. Yan Y, Su S, Lai R, Liao H, Ye J, Li X, Luo X, Chen G. Genetic variability of *Blastocystishominis* isolates in China. Parasitol Res 2006 Oct;99(5):597-601
87. Leelayoova S, Siripattanapipong S, Thathaisong U, Naaglor T, Taamasri P, Piyaraj P, Mungthin M. Drinking water: a possible source of *Blastocystis* spp. subtype 1 infection in schoolchildren of a rural community in central Thailand. Am J Trop Med Hyg 2008 Sep; 79(3):401-6
88. Jantermtor S, Pinlaor P, Sawadpanich K, Pinlaor S, Sangka A, Wilailuckana C, Wongsena W, Yoshikawa H. Subtype identification of *Blastocystis* spp. isolated from patients in a major hospital in northeastern Thailand. Parasitol Res 2013 Apr;112(4):1781-6
89. Sanpool O, Laoraksawong P, Janwan P, Intapan PM, Sawanyawisuth K, Thanchomnang T, Changtrakul Y, Maleewong W. Geneticsubtypes of *Blastocystis* isolated from THAI hospitalized patients in northeastern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2015 Mar; 46(2):184-90
90. Popruk S, Udonsom R, Koompapong K, Mahittikorn A, Kusolsuk T, Ruangsittichai J, Palasuwan A. Subtype distribution of *Blastocystis* in Thai-Myanmar border, Thailand. Korean J Parasitol 2015 Feb;53(1): 13-9
91. Dogruman-Al F, Dagci H, Yoshikawa H, Kurt O, Demirel M. A possible link between subtype 2 and asymptomatic infections of *Blastocystishominis*. Parasitol Res 2008 Aug; 103(3):685-9

92. Vogelberg C, Stensvold CR, Monecke S, Ditzen A, Stopsack K, Heinrich-Grafe U, Pohlmann C. *Blastocystis* sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms. ParasitolInt 2010 Sep;59(3): 469-71

93. Abdel-Hameed DM, Hassanin OM. Proteaese activity of *Blastocystishominis* subtype3 in symptomatic and asymptomatic patients. Parasitol Res 2011 Aug;109(2):321-7

94. Li LH, Zhou XN, Du ZW, Wang XZ, Wang LB, Jiang JY, Yoshikawa H, Steinmann P, Utzinger J, Wu Z,et al. Molecular epidemiology of human *Blastocystis* in a village in Yunnan province, China. ParasitolInt 2007 Dec;56(4): 281-6

95. Stensvold R, Brillowska-Dabrowska A, Nielsen HV, Arendrup MC. Detection of *Blastocystishominis* in unpreserved stool specimens by using polymerase chain reaction. J Parasitol 2006 Oct;92(5):1081-7

96. Souppart L, Moussa H, Cian A, Sanciu G, Poirier P, El Alaoui H, Delbac F, Boorom K, Delhaes L, Dei-Cas E, et al. Subtype analysis of *Blastocystis* isolates from symptomatic patients in Egypt. Parasitol Res 2010 Jan; 106(2):505-11

97. Scicluna SM, Tawari B, Clark CG. DNA barcoding of blastocystis. Protist 2006 Feb;157(1): 77-85

98. Menounos PG, Spanakos G, Tegos N, Vassalos CM, Papadopoulou C, Vakalis NC. Direct detection of *Blastocystis* sp. in human faecal samples and subtype assignment using single strand conformational polymorphism and sequencing. Mol Cell Probes 2008 Feb; 22(1):24-9

99. Kaneda Y, Horiki N, Cheng XJ, Fujita Y, Maruyama M, Tachibana H. Ribodemes of *Blastocystishominis* isolated in Japan. Am J Trop Med Hyg 2001 Oct;65(4):393-6

100. Wong KH, Ng GC, Lin RT, Yoshikawa H, Taylor MB, Tan KS. Predominance of subtype 3 among *Blastocystis* isolates from a major hospital in Singapore. Parasitol Res 2008 Mar; 102(4):663-70

101. Mattiucci S, Crisafi B, Gabrielli S, Paoletti M, Cancrini G. Molecular epidemiology and genetic diversity of *Blastocystis* infection in humans in Italy. Epidemiol Infect 2016 Feb; 144(3):635-46

102. Ozyurt M, Kurt O, Molbak K, Nielsen HV, Haznedaroglu T, Stensvold CR. Molecular epidemiology of *Blastocystis* infections in Turkey. ParasitolInt 2008 Sep;57(3):300-6