

HUBUNGAN INFEKSI PROTOZOA USUS DENGAN KANKER KOLOREKTAL: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Farras Zahra Rifa¹, Eka Nofita², Selfi Renita Rusjdi³, Hasmiwati⁴, Daan Khambri⁵, Fadrian⁶

¹Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Sumatera Barat, Indonesia

^{2,3,4}Jurusan Parasitologi, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

⁵Departemen Bedah Subbagian Onkologi Universitas Andalas Padang Sumatera Barat
Indonesia

⁶Departemen Penyakit Dalam, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail: farraszrco@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :02-09-2025

Revised : 15-09-2025

Accepted :22-09-2025

Keywords: Intestinal protozoa, colorectal cancer, systematic review

Kata Kunci: Protozoa Intestinal, Kanker Kolorektal, Tinjauan Sistematis

DOI:10.62335

ABSTRACT

Colorectal cancer is the third most common malignancy worldwide. Chronic inflammation, including intestinal protozoan infection, is linked to its risk. This systematic review examined the association between protozoan infection and colorectal cancer. Literature was searched in five databases (2014–2024), screened with PRISMA, and assessed using the JBI checklist. Thirty-two studies were reviewed. Protozoan infection incidence was generally higher in colorectal cancer than in non-cancer or other cancer groups. Blastocystis sp. was the most common species. Eighteen of 22 studies showed significant associations, particularly with Blastocystis sp., Cryptosporidium sp., Pentatrichomonas hominis, and Entamoeba histolytica. Factors involved included demographics, biology, environment, lifestyle, clinical history, and cancer stage. Most studies support a significant link. Opportunistic protozoan infections may worsen colorectal cancer progression, and chronic Cryptosporidium infection may induce preneoplastic lesions.

ABSTRAK

Kanker kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia. Peradangan kronis, termasuk infeksi protozoa usus, berperan sebagai faktor risiko. Tinjauan sistematis ini menilai kaitan infeksi protozoa usus dengan kanker kolorektal. Pencarian literatur dilakukan pada lima basis data (2014–2024), disaring dengan PRISMA, dan dinilai

menggunakan checklist JBI. Dari 32 studi yang direview, insidensi infeksi protozoa usus umumnya lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal dibanding kelompok non-kanker atau kanker lain. Blastocystis sp. paling banyak ditemukan. Sebanyak 18 dari 22 studi menunjukkan hubungan bermakna, terutama dengan Blastocystis sp., Cryptosporidium sp., Pentatrichomonas hominis, dan Entamoeba histolytica. Faktor yang terkait meliputi demografi, biologis, lingkungan, gaya hidup, riwayat klinis, dan stadium kanker. Sebagian besar studi mendukung adanya hubungan signifikan. Infeksi protozoa oportunistik dapat memperburuk progresi kanker kolorektal, dan infeksi kronis Cryptosporidium berpotensi memicu lesi preneoplastic.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (KKR) sudah termasuk dalam jajaran kanker yang sering terjadi dalam beberapa tahun terakhir. Estimasi kasus kanker kolorektal di dunia menyentuh 1,9 juta kasus dan 935.173 kematian dan menjadi kasus kanker penyebab kematian pertama menurut data GLOBOCAN (The Global Cancer Observatory) 2020. Kanker kolorektal ditemukan lebih banyak 3-4 kali di negara maju dibanding negara berkembang. Berdasarkan jenis kelamin, kejadian kanker kolorektal lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita. Secara global, dari 100.000 kasus, tingkat kejadiannya adalah 23,4 pada pria dan 16,2 pada wanita.(WHO,2020) Indonesia, tingkat kejadian kanker kolorektal sebesar 16,5/100.000 pada pria dan 8,6/100.000 pada wanita.(The Global Cancer Observatory, 2020).

Penyebab dari kanker kolorektal masih belum dapat dipastikan. Diperkirakan 3 dari 4 kasus kanker kolorektal bersifat sporadik, tidak ada riwayat keluarga sebelumnya.(Kuipers, 2015) Kanker kolorektal disebabkan oleh multifaktorial, seperti faktor genetik dan faktor yang dapat dimodifikasi, seperti gaya hidup. Akumulasi perubahan genetik dan epigenetik mengubah sel epitel kelenjar kolorektal normal menjadi adenokarsinoma.(Grady, 2015) Beberapa gaya hidup yang dikonfirmasi terlibat dalam kejadian kanker kolorektal adalah kurangnya mobilitas, obesitas, merokok, konsumsi daging merah tinggi, konsumsi alkohol. Riwayat penyakit pasien, seperti polip dan penyakit inflamasi kronis menjadi beberapa faktor risiko.(Kemenkes RI, 2016) Beberapa agen infeksi seperti virus, bakteri, dan parasit juga disebut dapat meningkatkan risiko karsinogenesis. (Keku et al., 2018; Callejas et al., 2018).

Infeksi protozoa usus masih merupakan kasus infeksi yang banyak ditemukan dan perlu diperhatikan. Hal ini disebabkan oleh mudahnya proses penularan secara fekal-oral, sehingga semua orang dapat terinfeksi, baik pada orang imunokompeten, maupun imunokompromais.(Berhe et al., 2018) Hubungan infeksi protozoa dengan kanker kolorektal masih diperdebatkan karena dianggap agen oportunistik yang menyerang pada saat daya tahan tubuh melemah.(Taghipour et al., 2022) Ditemukan juga peradangan usus kronis yang menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker kolorektal. (Kumarasamy et al., 2018)

METODE PELAKSANAAN

Penelitian ini merupakan studi literatur dengan jenis tinjauan pustaka sistematis (systematic literature review) untuk mengidentifikasi dan meninjau jurnal orisinal atau literatur dengan berdasarkan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). (Sataloff et al., 2021) Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan alokasi waktu periode Desember 2023—April 2024. Artikel atau jurnal yang diambil dalam penelitian menggunakan sumber melalui pangkalan data elektronik, di antaranya Proquest, Science Direct, Google scholar, PubMed, dan Biomedcentral (BMC).

Penelitian dimulai dengan pengidentifikasian artikel yang relevan (Preliminary Search) untuk menghindari duplikasi pertanyaan dan memastikan artikel yang akan dianalisis cukup dengan menggunakan kata kunci yang sederhana. Setelah itu, ditentukan beberapa kriteria eligibilitas, di antaranya kriteria inklusi: studi observasional dan eksperimental, tersedia dalam full text, tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dipublikasikan 10 tahun terakhir; dan mengeksklusi literatur sekunder atau tersier. Selanjutnya adalah perumusan pertanyaan penelitian menggunakan rumus PEO (Patient, Exposure, Outcome), sehingga didapatkan pertanyaan penelitian: “Bagaimana hubungan infeksi protozoa usus dengan kanker kolorektal?”.

Kata kunci yang dimasukkan pada lima pangkalan data dirumuskan dengan menggunakan MeSH (Medical Subject Headings) sebagai pengaturan pendaftaran kata ke dalam sebuah daftar kata. Setelah itu, sinonim dan istilah tersebut disusun sedemikian rupa menggunakan konfigurasi ‘Boolean operators’. Strategi penyeleksian artikel adalah dengan menggunakan tahapan dari PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis statement). Pencarian literatur menghasilkan sebanyak 2282 artikel yang kemudian disaring dengan filter yang ada pada pangkalan data sesuai Tabel 3.4 sehingga tersisa 924 artikel. Sitasi seluruh artikel yang ditemukan kemudian diekspor ke aplikasi Mendeley Desktop versi 1.19.494 untuk mengecek duplikasi. Terdapat 49 judul artikel yang duplikasi, sehingga setelah digabungkan menyisakan 875 artikel dengan judul berbeda.

Proses selanjutnya adalah skrining dari judul (title), bahasa (language) dan beserta abstrak dari artikel tersebut berdasarkan judul dan abstrak. Pada proses ini, tersisa 83 artikel yang sesuai. Selanjutnya pemenuhan syarat (eligibility) dengan melakukan seleksi jurnal berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang dilihat pada keseluruhan isi artikel. Terdapat 51 artikel yang tidak memenuhi pertanyaan penelitian dan kriteria inklusi, sehingga menyisakan 32 artikel untuk dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis yang juga teruji kualitasnya melalui pengecekan dengan JBI critical appraisal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan literatur ini memuat sebaran kejadian infeksi protozoa pada pasien kanker kolorektal dari sebagian belahan dunia. Temuan protozoa intestinal pada kanker kolorektal terbanyak adalah Blastocystis sp. (19,45%). Temuan ini hampir mendekati sebuah meta-analisis terbaru yang meneliti mengenai prevalensi Blastocystis sp., yaitu 26.8% pada pasien kanker kolorektal. (Taghipour et al., 2022) Tiga belas dari dua puluh enam studi mencatat angka positif spesies Blastocystis sp. Rentangnya beragam, mulai dari 7% hingga 80%. Variasi ini disebabkan oleh banyaknya penelitian pada spesies Blastocystis sp. hingga keragaman genetiknya pada pasien kanker kolorektal. Prevalensinya berbeda tergantung

pada sanitasi, lingkungan, dan higienitas tempat tinggal. *Blastocystis* sp. banyak ditemukan di negara berkembang. (Rudzińska, 2023) Penelitian dengan prevalensi tertinggi dilakukan di Uzbekistan oleh Toychiev, dkk. (2018) yaitu pada angka kejadian 80%. Prevalensi yang paling rendah didapatkan di Turki, yaitu 7% dari kasus kanker kolorektal. (Yersal et al., 2016) Penelitian oleh Labania, dkk. (2023) di Arab Saudi menemukan 60% kasus, lebih tinggi daripada 2 temuan serupa lainnya di Arab Saudi, yaitu 29,3 dan 29,7% pada 2021 dan 2017. Perbedaan ini bisa disebabkan oleh variasi demografis dan metode diagnostik yang digunakan pada masing-masing studi. Di Indonesia, penelitian oleh Arbaniah N tahun 2024 menemukan 30,9% kasus infeksi *Blastocystis* sp. dari pasien kanker kolorektal.

Walaupun demikian, seluruh studi yang meneliti tentang *Blastocystis* sp. mengungkapkan eksistensi protozoa ini secara konsisten. Hal ini menunjukkan potensi *Blastocystis* sp. sebagai patogen oportunistis dalam keadaan immunosupresi yang berhubungan dengan kanker. (Rudzińska, 2023) Delapan penelitian menemukan *Cryptosporidium* sp. dengan frekuensi 6,23% dari total kasus KKR. Penelitian ini mencakup spesies yang ditemukan pada manusia, di antaranya *C. parvum*, *C. hominis*, serta *C. meleagridis*. Pada sebuah meta-analisis terbaru oleh Taghipour dkk., prevalensinya diperkirakan mencapai angka 12,7%. (Taghipour, 2022) Tingkat infeksi terendah yaitu 0,6%, terdapat pada penelitian yang hanya meneliti *C. meleagridis*. Ini merupakan temuan pertama spesies tersebut pada manusia, yang sebelumnya hanya ditemukan pada hewan. (Kopacz et al., 2019; Kagawa et al., 2018) Tingkat infeksi tertinggi pada pasien kanker kolorektal didapatkan di Indonesia oleh Arbaniah N. Ditemukan 61,9% *Cryptosporidium* sp. sebagai parasit yang paling banyak pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan kejadian yang cukup tinggi di Mesir oleh El-latif, dkk. pada tahun 2023 dengan prevalensi kasus 47,5%. Analisis molekuler pada penelitian ini mengungkap keterlibatan *C. hominis* dan *C. parvum* pasien kanker kolorektal. Pasien kanker disebutkan merupakan orang yang paling berisiko terkena kriptosporidiosis karena kondisi imunnya, terutama pada daerah endemik seperti Iraq. (Nasir, 2020)

Entamoeba histolytica merupakan protozoa intestinal selanjutnya yang umum ditemukan pada pasien kanker kolorektal, yaitu pada persentase 2,22%. Penelitian yang dilakukan di Polandia, Iran, dan Taiwan masing-masing menemukan 0,9%, 7% dan 84% *E. histolytica*. (Haghighi et al., 2022; Al-halaly et al., 2021; Sulżyc-Bielicka et al., 2021) Perbedaan temuan ini disebabkan oleh kriteria inklusi sampel penelitian di Taiwan yang hanya mengambil pasien kanker yang diare, sehingga angka kejadiannya menjadi lebih tinggi.

Temuan *Pentatrichomonas hominis* menduduki posisi terbanyak ke-4, yaitu pada angka 2,2% kejadian dari semua pasien kanker kolorektal. Terdapat dua studi yang dilakukan oleh peneliti yang sama dari China. Tercatat bahwa tingkat infeksi *P. hominis* 37,9% pada tahun 2019 dan 50% pada tahun 2022 dan 2019. (Zhang et al., 2019; Zhang et al., 2022) Hal ini cukup menarik perhatian karena sebelumnya *P. hominis* dianggap sebagai protozoa apatogen traktus digestivus. Kemudian, didapatkan bahwa parasit ini merupakan penyebab potensial dari diare. (Mahittikorn et al., 2021)

Giardia lamblia memperoleh persentase 1,55% berdasarkan dua studi di Polandia dan Uzbekistan. Dua studi ini bukan khusus meneliti mengenai temuan *G. lamblia* pada kanker kolorektal, melainkan juga parasit lainnya. Penelitian oleh Sulżyc-Bielicka, dkk.

(2021) menemukan 0,9% kasus, sedangkan Toychiev, dkk. (2018) menemukan 32% kasus *G. lamblia*. Pada penelitian oleh Toychiev, dkk., temuan *G. lamblia* merupakan parasit usus ke-2 tertinggi setelah *Blastocystis* sp. Belum ada studi yang menjelaskan keterlibatan *G. lamblia* dalam patogenesis kanker.

Kejadian infeksi *Cystoisospora belli* dan *Cyclospora cayetanensis* dibandingkan kasus KKR berturut-turut adalah 0,18% dan 0,13%. Studi oleh Mahmoudvand, dkk. di Iran (2019) menemukan kedua spesies ini pada penelitiannya. Terdapat temuan lima *Cystoisospora belli* (5,74%) dan tiga *Cyclospora cayetanensis* (3,44%) didapatkan dari 87 sampel. (Jeske et al., 2018) Satu penelitian dari Indonesia mendapatkan satu temuan *Cyclospora cayetanensis* pada pasien kanker kolorektal. (Arbaniah, 2024) Studi sebelumnya oleh Jeske, dkk. (2018) di Brazil Selatan menemukan 4,4% kasus *C. belli* pada pasien kanker secara umum.

Tabel 1. Prevalensi Infeksi Protozoa Usus pada Pasien Kanker Kolorektal

Studi	Sampel Kasus KKR (n)	Spesies Protozoa Usus (n,%)						
		<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Blastocystis</i> sp.	<i>Cryptosporidium</i> sp.	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Cystoisospora belli</i>	<i>Pentatrichomonas hominis</i>
Arbaniah, N. (2024)	65	-	2 (4,8%)	13 (30,9%)	26 (61,9%)	1 (2,4%)	-	-
El-lathif <i>et al.</i> (2023)	40	-	-	-	19 (47,5%)	-	-	-
Labania, <i>et al.</i> (2023)	15	-	-	9 (60%)	-	-	-	-
Ali, <i>et al.</i> (2022)	100	-	-	52 (52%)	-	-	-	-
Ghanadi, <i>et al.</i> (2022)	87	-	-	-	37 (42,5%)	-	-	-
Haghighi, <i>et al.</i> (2022)	100	7 (7%)	-	-	-	-	-	-
Oner, <i>et al.</i> (2022)	23	-	-	11 (47,8%)	-	-	-	-
Zhang, <i>et al.</i> (2022)	8	-	-	-	-	-	-	4 (50%)
Al-halaly, <i>et al.</i> (2021)	50	42 (84%)	-	-	-	-	-	-

Hawash, <i>et al.</i> (2021)	75	-	-	22 (29,3%)	-	-	-	-
Mahmoud vand, <i>et al.</i> (2021)	67	-	-	16 (23,8%	-	-	-	-
Sulżyc-Bielicka, <i>et al.</i> (2021)	107	1(0,9%)	1 (0,9)	13 (12,1%)	-	-	-	-
Nasir, <i>et al.</i> (2020)	31	-	-	-	3 (9,6%)	-	-	-
Zhang, <i>et al.</i> (2020)	116	-	-	-	20 (17,2%)	-	-	-
Esteghamati, <i>et al.</i> (2019)	39	-	-	11 (28,2%)	-	-	-	-
Kopacz, <i>et al.</i> (2019)	145	-	-	-	1 (0,6%)	-	-	-
Mahmoud vand, <i>et al.</i> (2019)	87	-	-	-	-	3 (3,4%)	5 (5,7%)	-
Majeed GH, <i>et al.</i> (2019)	116	-	-	45 (38,8%)	-	-	-	-
Zhang, <i>et al.</i> (2019)	116	-	-	-	-	-	-	44 (37,9%)
Essid, <i>et al.</i> (2018)	15	-	-	-	5 (33,3%)	-	-	-
Sulżyc-Bielicka, <i>et al.</i> (2018)	108	-	-	-	14 (12,9%)	-	-	-
Toychiev, <i>et al.</i> (2018)	200	-	32 (16%)	160 (80%)	-	-	-	-
Al-dabbagh, <i>et al.</i> (2017)	40	-	-	15 (37,5%)	-	-	-	-

Mohamed <i>et al.</i> (2017)	74	-	-	22 (29,7%)	-	-	-	-
Osman, <i>et al.</i> (2017)	72			-	15 (20,8%)			
Yersal, <i>et al.</i> (2016)	66	-	-	5 (7,6%)	-	-	-	-
Kumarasa my, <i>et al.</i> (2014)	204	-	-	43 (21,1%)	-	-	-	-
Total kasus*	2246	50 (2,22%)*	35 (1,55% *)	437 (19,45%)	140 (6,23%)	4 (0,13%)	5 (0,18%)	48 (2,2%)

Keterangan

*: Total kasus KKR merupakan penjumlahan seluruh pasien kanker kolorektal yang terlibat dalam penelitian, kemudian menjadi penyebut dari jumlah kasus infeksi protozoa berdasarkan spesies dari seluruh literatur.

** : Keberadaan infeksi setiap spesies kemudian dijumlahkan dan dibagi dengan total kasus KKR untuk mencari persentasenya.

Al-dabbagh LKA, Al-mukhtar PAM. Infections with *Blastocystis hominis* in patients with colorectal cancer in Mosul city , Iraq. 2017;6(9):7–10.

Tabel 2. Ringkasan Studi Hubungan Infeksi Protozoa Usus dengan Pasien Kanker Kolorektal

Studi	Infeksi Protozoa Usus	Hubungan
El-Latif, dkk. (2023)	<i>Cryptosporidium</i> sp.	Infeksi <i>Cryptosporidium</i> sp. secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal. (p<0,001)
Labania dkk. (2023)	<i>Blastocystis</i> sp.	Infeksi <i>Blastocystis</i> sp. secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal (p=0,002) dan insignifikan pada pasien kanker selain traktus gastrointestinal (p=0,161).
Ali, dkk. (2022)	<i>Blastocystis</i> sp.	Hubungan tidak signifikan prevalensi infeksi <i>Blastocystis</i> sp. (p=0,101) dibandingkan dengan pasien nonkanker.
Ghanadi dkk. (2022)	<i>Cryptosporidium</i> sp.	Terdapat hubungan signifikan prevalensi infeksi <i>Cryptosporidium</i> sp. pada KKR dibanding kelompok sehat. (p<0,001)
Haghighi, dkk.(2022)	<i>Entamoeba histolytica</i>	Terdapat hubungan signifikan kejadian infeksi <i>Entamoeba histolytica</i> pada kanker kolorektal yang positif gen MSI (p=0,004)
Zhang, dkk. (2022)	<i>Pentatrichomonas hominis</i>	Terdapat perbedaan signifikan dari struktur mikrobiota pada pasien KKR terinfeksi <i>Pentatrichomonas hominis</i> dibanding kelompok sehat. (p<0,05)

Al-halaly, dkk. (2021)	<i>Entamoeba histolytica</i>	Ditemukan perbedaan signifikan tingkat infeksi <i>Entamoeba histolytica</i> pada pasien KKR. (p=0,048)
Hawash, dkk.(2021)	<i>Blastocystis sp.</i>	Ditemukan hubungan signifikan frekuensi infeksi <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR dibanding dengan kelompok nonkanker (p=0,033)
Mahmoudvand, dkk.(2021)	<i>Blastocystis sp.</i>	Terdapat hubungan signifikan infeksi <i>Blastocystis sp.</i> pada kelompok kasus. (p<0.01)
Sulżyc-Bielicka, dkk. (2021)	<i>Blastocystis sp.</i>	Terdapat hubungan signifikan prevalensi <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR. (p=0,0041)
Nasir, dkk. (2020)	<i>Cryptosporidium sp.</i>	Tingkat infeksi <i>Cryptosporidium sp.</i> signifikan pada pasien KKR (p<0,05)
Zhang, dkk. (2020)	<i>Cryptosporidium sp.</i>	Prevalensi <i>Cryptosporidium sp.</i> pada kanker gastrointestinal secara statistik ditemukan signifikan, yaitu pada kanker kolorektal, esofagus, hepar, dan usus halus (p<0,001), kecuali pada kanker lambung.
Esteghamati, dkk. (2019)	<i>Blastocystis sp.</i>	Temuan <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR tidak signifikan dibandingkan dengan kanker selain traktus gastrointestinal. (p=0,17)
Majeed GH, dkk. (2019)	<i>Blastocystis sp.</i>	Ditemukan hubungan positif pada pasien dengan infeksi campuran <i>Blastocystis sp.</i> dan <i>Helicobacter pylori</i> pada pasien KKR (p<0,01).
Zhang, dkk. (2019)	<i>Pentatrichomonas hominis</i>	Infeksi <i>Pentatrichomonas hominis</i> ditemukan signifikan pada kanker gastrointestinal, terutama pada kanker kolorektal dan lambung (p<0,001).
Sulżyc-Bielicka, dkk. (2018)	<i>Cryptosporidium sp.</i>	Hubungan signifikan <i>Cryptosporidium sp.</i> (p = 0.015) pada KKR
Toychiev, dkk. (2018)	<i>Blastocystis sp.</i>	Temuan signifikan <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR dibanding kelompok kontrol (p<0,0001).
	<i>Giardia lamblia</i>	Tidak terdapat hubungan signifikan prevalensi <i>Giardia lamblia</i> pada pasien KKR. (p>0,05)
Al-dabbagh, dkk. (2017)	<i>Blastocystis sp.</i>	Terdapat temuan tidak signifikan <i>Blastocystis sp.</i> pada kanker kolorektal dibandingkan dengan kelompok sehat. (p=0,6)
Mohamed dkk. (2017)	<i>Blastocystis sp.</i>	Temuan signifikan infeksi <i>Blastocystis sp.</i> pada kelompok KKR dibandingkan nonkanker (p=0,033)
Osman, dkk. (2017)	<i>Cryptosporidium spp.</i>	Tingkat infeksi <i>Cryptosporidium</i> teridentifikasi cukup tinggi, yaitu 21%. Prevalensi ini secara signifikan lebih tinggi daripada pasien nonkanker dengan gejala gastrointestinal pada angka 7%. (p=0,001)
Yersal, dkk. (2016)	<i>Blastocystis sp.</i>	Temuan tidak signifikan infeksi <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR (p>0,05), sedangkan hubungan signifikan ditemukan pada kelompok kanker paru.
Kumarasamy, dkk. (2014)	<i>Blastocystis sp.</i>	Temuan signifikan infeksi <i>Blastocystis sp.</i> pada pasien KKR dibandingkan dengan orang sehat tanpa gejala. (p<0,05)

Tujuh belas dari dua puluh satu penelitian analitik observasional menemukan adanya hubungan positif infeksi protozoa usus pada kanker kolorektal. Mekanisme dari perkembangan kanker kolorektal pada kasus terinfeksi merupakan masih belum sepenuhnya pasti dan melalui berbagai tahapan diusulkan. Fan X dkk. (2021) melaporkan bahwa infeksi parasit merupakan faktor penting dalam menginduksi kanker usus besar. (Fan X et al., 2021) Temuan ini didapatkan pada percobaan infeksi kronis oleh *Cryptosporidium parvum*. (Sawant et al., 2021) Sementara itu, pada temuan lain ditemukan bahwa infeksi oleh protozoa kebanyakan memengaruhi kanker kolorektal bukan dengan proses inisiasi, melainkan dalam memperburuk morbiditas kanker kolorektal. (Kumarasamy et al., 2017)

Blastocystis sp. merupakan spesies protozoa usus yang paling sering ditemukan pada pasien kanker kolorektal. Di antara dua belas penelitian terhadap parasit ini, delapan di antaranya menyatakan hubungan positif. Penelitian terbaru oleh Labania dkk. di Arab Saudi. menemukan bahwa pasien kanker memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena infeksi dibanding kelompok nonkanker. (Labania et al., 2023) Temuan ini sejalan dengan sebuah meta-analisis oleh Taghipour dkk. yang membahas risiko kejadian kanker kolorektal oleh *Blastocystis sp.* dan *Cryptosporidium sp.* (Taghipour et al., 2022) Hawash, dkk. menemukan bahwa hal ini disebabkan oleh meningkatnya infiltrasi sel inflamasi dan sitokin proinflamasi. (Hawash et al., 2021) Beberapa studi mengaitkan hubungan *Blastocystis sp.* dan kanker kolorektal dengan efek sitopatogenik dan imunologis antigennya pada sel kanker kolorektal. identifikasi terhadap subtipe *Blastocystis sp.* masih terus dilakukan untuk melihat hubungan dengan keparahan gejalanya. Pada tinjauan ini, beragam subtipe yang mendominasi infeksi pada kasus kanker kolorektal, di antaranya ST1, 2, dan 3. (Kumarasamy et al., 2022)

Penelitian terakhir oleh Arbaniyah (2024) mengungkapkan bahwa stadium terbanyak spesies *Blastocystis sp.* yang ditemukan adalah bentuk vakuolar. Bentuk ini berukuran cukup besar sehingga mudah dikenali dan ditemui. Namun, belum ada penjelasan mengenai korelasi dengan virulensinya dan bagaimana berkontribusi dalam patogenesis infeksi.

Pada beberapa penelitian, hubungan infeksi *Blastocystis sp.* dengan kanker kolorektal tidak terlalu signifikan secara statistik. Walaupun demikian, kejadian infeksi ditemukan konsisten lebih tinggi pada kelompok kanker kolorektal dibandingkan kelompok yang sehat ataupun pada kanker selain traktus gastrointestinal. Insidensi yang tinggi pada seluruh kelompok kemungkinan disebabkan oleh standar hygiene yang rendah di daerah penelitian. (Al-dabbagh, 2017)

Blastocystis sp. merupakan protozoa yang sering ditemukan pada kanker kolorektal. Berbagai studi terpisah terhadap subtipe telah dilakukan dan beberapa terbukti dapat memperburuk kanker kolorektal. Mekanisme perburukan ini umumnya terjadi melalui perubahan respons imun host dan peningkatan kerusakan oksidatif. (Taghipour et al., 2022; Ali et al., 2022)

Sebuah studi *in vivo* menjelaskan adanya penurunan berat badan yang signifikan pada kelompok tikus terinfeksi *Blastocystis sp.* dengan induksi karsinogen berupa adenoma/adenokarsinoma menggunakan AOM (Azoxymethane). Lesi menyebabkan terjadinya maldigesti dan malabsorpsi, sehingga ditemukan diare dan penurunan berat badan secara signifikan. Hal ini diduga disebabkan oleh produksi enterotoksin oleh *Blastocystis sp. vacuolar form*, sehingga terjadi malabsorpsi. (Kumarasamy et al., 2017) Infeksi *Blastocystis sp.* dapat meningkatkan proliferasi, sifat invasif, dan metastasis sel

kanker kolorektal.(Kumarasamy et al., 2022)

Infeksi *Blastocystis* sp. dapat menginisiasi pembentukan radikal bebas seperti Reactive Oxygen Species atau ROS, seperti superoxide anion dan nitric oxide.(Chandramathi et al., 2014) Pada infeksi kronis, peningkatan ROS pada lumen akan mengakibatkan kerusakan oksidatif yang membuat host rentan terpapar penyakit lainnya. Peningkatan level immunoglobulin, IgG dan IgE ditemukan sebagai respons tubuh melawan infeksi. Pembentukan ROS atau reactive oxygen species pada lumen intestinal. Kerusakan oleh ROS menyebabkan terjadinya hipertrofi sel dan deformitas kelenjar.(Kumarasamy et al., 2017;Chandramathi et al., 2014;). Mekanisme ini menyebabkan terbentuknya ACF (Aberrant Crypt Foci).(Kumarasamy et al., 2017)

Pada sebuah studi in vivo, ditemukan displasia mayor dengan adanya hiperplasia ACF (Aberrant Crypt Foci) yang dipercaya sebagai prekursor potensial kanker kolorektal, tapi bukan sebagai biomarker.(Quintanilla et al., 2019) Terdapat pengelupasan epitel mukosa, sel goblet yang tidak beraturan, dan jumlahnya yang berkurang. ACF juga ditemukan pada kelompok diinduksi AOM yang tidak terinfeksi, tapi dengan perubahan yang lebih ringan. Pada tikus yang terinfeksi *Blastocystis* sp., ditemukan infiltrasi mukosa dengan neutrofil polimorfonuklear dan monosit dengan lesi preneoplastik.(Kumarasamy et al., 2017) Meskipun begitu, infeksi *Blastocystis* sp. saja tidak dapat membentuk tumor kolorektal, tetapi memiliki potensi untuk memperburuk kondisi yang sudah ada.

Hubungan *Cryptosporidium* sp. dengan kanker telah banyak dibahas dalam beberapa penelitian. Menurut lima studi yang meneliti hubungan infeksi *Cryptosporidium* sp. dengan kanker kolorektal, semuanya studi menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik. Beberapa penelitian sebelumnya juga membahas adanya keterkaitan *Cryptosporidium* sp. pada kanker. Ditemukan tiga kali lebih banyak kasus infeksi *Cryptosporidium* sp. pada pasien kanker dibandingkan nonkanker.(Kalantari et al., 2020) *Cryptosporidium* sp. sebagai agen oportunistik menyebabkan tingkat morbiditas yang beragam sesuai dengan kondisi kesehatan host.(Osman et al., 2017) Pasien kanker memiliki daya tahan tubuh yang lemah dari pada nonkanker sehingga infeksi parasit memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang.

Saat terjadi infeksi *Cryptosporidium parvum*, mekanisme pertahanan tubuh teraktivasi. Di sisi lain, parasit juga berupaya melarikan diri dari mekanisme proteksi ini. Protease sebagai protein penting memainkan peran penting dalam patogenesis protozoa. Protease yang dilepaskan oleh beberapa patogen telah dilaporkan memiliki kemampuan untuk menginduksi sitokin proinflamasi dari sel host.(Siqueira et al., 2018) Regulator imun yang paling umum teridentifikasi adalah Lipopolysaccharide (LPS), Interferon- γ (IFN- γ), dan Tumor necrosis factor (TNF- α). Ekspresi TNF- α mengatur peningkatan ekspresi dari gen yang berhubungan dengan kanker, di antaranya gen yang menyebabkan remodelling matriks ekstraseluler (MMP9, PLAU, FN1, dan ICAM1), kemokin (CXCL2, CXCL3, dan CXCL10) serta gen regulator (UBD dan PTGS2).(Sawant et al., 2021) TNF- α sebagai sitokin proinflamasi yang menstimulasi progresi tumor setelah infeksi dengan mekanisme transformasi transisi epitelial-mesenkimal serta lesi yang terbentuk.(de Sablet et al., 2016) TNF- α menginduksi jalur persinyalan kanker kolorektal melalui NF- κ B/p65 dan Wnt/ β -catenin pathway yang berkaitan dengan ekspresi Apc, β -catenin, p53, dan E-cadherin yang bertanggung jawab dalam perkembangan kanker kolorektal. Ekspresi yang berlebihan dari TNF- α oleh monosit membantu *C. parvum* dalam mengubah barier dan permeabilitas

intestinal.(Sawant et al., 2020) Hal inilah yang diprediksi menjadi penyebab lesi yang menyebabkan kanker kolorektal pada infeksi yang terjadi dalam waktu yang lama.

Pentatrichomonas hominis merupakan protozoa parasit berflagel yang menyerang saluran pencernaan. Cakupan spesies host-nya beragam, sehingga menjadi penyebab zoonosis yang potensial.(Li X et al., 2017) Prevalensinya ditemukan tinggi secara signifikan didukung oleh dua penelitian Zhang, dkk. pada tahun 2019 dan 2022.(Zhang N et al., 2019; Zhang H et al., 2022) *Pentatrichomonas hominis* ditemukan di seluruh jenis kanker. Oleh karena target utamanya saluran pencernaan, temuan terbanyak adalah kanker kolorektal, selanjutnya kanker lambung. Signifikansi ini juga didukung dengan jaranganya spesies ini ditemukan di lokasi lainnya, seperti traktus respirasi.(Zhang N et al., 2019)

Infeksi *Pentatrichomonas hominis* pada kanker kolorektal dikaitkan dengan alterasi mikrobiota usus. Terbukti bahwa kanker saluran cerna dapat terjadi karena disregulasi dari ekspresi non-coding RNA (ncRNA) melalui mikrobiota usus.(Ağagündüz et al., 2023) *Pentatrichomonas hominis* teridentifikasi dari berbagai macam host dan bentuk. Hewan-hewan domestik seperti anjing, kucing, kambing, dan lain-lain disebut dapat menjadi transmisi patogen tersebut.(Zhang N et al., 2019) Hal ini menunjukkan bahwa transmisi hewan hingga infeksi *Pentatrichomonas hominis* dapat menjadi faktor risiko potensial kanker kolorektal, tapi temuan ini belum menjelaskan keterlibatan langsung *Pentatrichomonas hominis* dalam progresivitas kanker kolorektal.

Infeksi *Entamoeba histolytica* pada pasien kanker kolorektal dikaitkan dengan adanya faktor virulensi dan eksistensi gen *Microsatellite instability* (MSI) pada pasien.(Haghighi et al., 2022; Al-halaly et al., 2021) Al-halaly, dkk. menemukan hampir seluruh pasien kanker dengan diare yang diperiksa menunjukkan temuan positif *Entamoeba histolytica*.(Al-halaly et al., 2021) Tingkat infestasi yang tinggi pada pasien kanker disebabkan oleh semakin lemahnya imunitas pasien kanker kolorektal. Selain itu, protozoa ini menyekresi *cysteine protease* untuk sebagai pertahanan dalam menginvasi lumen intestinal. Pada penelitian oleh Esteghamati dkk., radiasi dan kemoterapi sebagai modalitas utama kanker dianggap sebagai faktor risiko infestasi parasit keadaan immunosupresi pasien.(Esteghamati et al., 2019) Haghighi dkk. mengemukakan hipotesis *Entamoeba histolytica* sebagai salah satu faktor biotik yang meningkatkan kanker kolorektal karena temuan positif oleh pemeriksaan imunohistokimia pada adenokarsinoma positif MSI. (Haghighi et al., 2022) MSI adalah suatu ciri molekular yang menunjukkan ketidakstabilan mikrosatelit yang ditemukan pada beberapa kanker kolorektal.(Zeinalian M et al., 2018)

Berdasarkan hasil tinjauan literatur, terdapat faktor-faktor yang menjadi variabel penelitian ditemukan berhubungan dengan kejadian infeksi protozoa usus pada kanker kolorektal. Faktor-faktor ini nantinya dapat dipertimbangkan menjadi faktor risiko ataupun prediktor terhadap kejadian infeksi protozoa usus pada kanker kolorektal.

Kasus infeksi protozoa usus pada pasien kanker kolorektal ditemukan berhubungan dengan jenis kelamin pria. (Öner et al., 2022) Sulżyc-Bielicka, dkk. menganalisis bahwa kejadian infeksi *Cryptosporidium* sp. pada pasien kanker kolorektal pada pria lebih tinggi 6 kali lipat dibanding wanita.(Sulżyc-Bielicka et al., 2018) Hubungan serupa juga ditemukan pada kanker kolorektal yang terdapat infeksi protozoa lain seperti *Blastocystis* sp., *Pentatrichomonas hominis*, *Cystoisospora belli* dan *Cyclospora cayentanensis*.(Zhang N et al., 2019; Mahmoudvand et al., 2019) Pada penelitian lainnya, jenis kelamin tidak berhubungan

secara signifikan tapi kasus infeksi pada pria masih mendominasi.(Sulzyc-Bielicka et al., 2018; Nieto et al., 2023) Menurut Ali, dkk., aktivitas lingkungan pria yang banyak menyebabkan kemungkinan paparan infeksi meningkat.(Ali et al., 2022) Selain itu, laporan temuan pasien kanker kolorektal juga didominasi oleh pria.(CRUK, 2017)

Faktor yang Berhubungan

Usus merupakan tempat yang paling banyak menampung berbagai mikrobiota dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya.(Maciel-Fiuza et al., 2023) Infeksi protozoa pada usus akan menyebabkan ketidakseimbangan pada mikrobiota, atau yang disebut dengan kondisi dysbiosis.(Keku TO et al., 2015) Berbagai bakteri usus seperti *Flavonifractor* sp., *Lachnoclostridium* sp., dan *Ruminococcus gnavus* ditemukan memiliki hubungan signifikan pada kasus infeksi *Pentatrichomonas hominis* pada pasien kanker. (Zhang H et al., 2022) *Helicobacter pylori* sebagai bakteri penyebab tukak lambung ditemukan memiliki efek sinergis dengan infeksi *Blastocystis* sp. Faktor virulensi dari *Helicobacter pylori* menyebabkan kerusakan jaringan pada kolorektal. Inflamasi kronis yang terjadi dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal jalur adenoma.(Porter et al., 2021)

Fungi *Saccharomyces cerevisiae* juga ditemukan lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal yang terinfeksi *Blastocystis* sp., walaupun tidak berkaitan secara signifikan.(Labania et al., 2023) Namun, temuan ini tidak konsisten karena beberapa studi melaporkan bahwa *Saccharomyces cerevisiae* juga banyak ditemukan pada pasien tanpa kanker. Di sisi lain, *Saccharomyces cerevisiae* ditemukan menghambat progresivitas dan metastasis, serta menstimulasi apoptosis sel kanker.(Sambrani et al., 2019; Abedi et al., 2018)

Ketidakstabilan DNA tumor yang ditandai dengan gen MSI termasuk salah satu patomekanisme kanker kolorektal.(Kuipers et al., 2015) Gen MSI positif pada kelompok adenokarsinoma terinfeksi *Entamoeba histolytica* ditemukan berhubungan secara signifikan oleh Majeed dkk.(Majeed et al., 2019) Hal ini dikaitkan dengan kemungkinan *Entamoeba histolytica* sebagai faktor biologis yang bisa meningkatkan munculnya MSI. Penatalaksanaan amebiasis yang tidak dilakukan secara adekuat kemudian berkembang menjadi ameboma, masa exofitica (lesi superfisial), dan proliferasi fibroblas.(Grillo et al., 2022)

Pasien kanker kolorektal dari daerah perdesaan memiliki kecenderungan terinfeksi *Cryptosporidium* sp. lebih tinggi dan ditemukan adanya hubungan yang signifikan.(Ghanadi et al., 2022) Sementara itu, Oner dkk. tidak menemukan hubungan yang signifikan infeksi *Blastocystis* sp. pada pasien kanker kolorektal, tetapi kasusnya lebih tinggi pada pasien yang berasal dari perdesaan.(Gerace et al., 2019) Sementara itu oleh Yersal, dkk. terdapat hubungan signifikan temuan *Blastocystis* sp. pada pasien perkotaan dibanding perdesaan.(Yersal et al., 2016) Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kurangnya paparan atau infeksi parasit usus pada daerah perkotaan yang lebih maju. Sebuah tinjauan literatur menemukan bahwa kawasan tempat tinggal perdesaan relatif lebih padat, sehingga menjadi salah satu faktor risiko infeksi parasit.(Bouzid et al., 2018) Air, tanah, dan tumbuhan yang terkontaminasi dapat menjadi sumber infeksi utama di wilayah perdesaan.(Sarkari et al., 2016) Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Mahmoudvand dkk. bahwa infeksi *Blastocystis* pada kanker kolorektal ditemukan berkaitan dengan konsumsi sayur atau buah yang tidak dicuci serta aktivitas pertanian.

Gejala klinis seperti muntah, flatus, dan konstipasi dipertimbangkan sebagai prediktor positif pasien kanker kolorektal yang terinfeksi *Blastocystis sp.* oleh Ali dkk.(Ali et al., 2022) Gejala gastrointestinal tersebut merupakan gejala yang umum ditemukan pada kasus infeksi protozoa, baik pada pasien kanker kolorektal, maupun tidak. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menemukan bahwa muntah, nyeri abdomen, anoreksia, dan halitosis berhubungan dengan infeksi *Blastocystis sp.*(Matovelle et al., 2022; Hamdy et al., 2020) Selain itu, Ali dkk. menemukan bahwa urtikaria juga berhubungan signifikan dengan *Blastocystis sp.*(Ali et al., 2022) Mekanisme kejadian lesi pada individu terjangkit *Blastocystis sp.* masih belum jelas. Diduga terdapat keterlibatan respons imun karena kadar IgA (Immunoglobulin A) yang ditemukan meningkat pada sebuah penelitian in vivo.(Ajjampur et al., 2016)

Semakin bertambah stadium, tingkat infeksi akan ditemukan semakin tinggi. Hubungan ini ditemukan secara signifikan oleh Ali dkk. pada kasus infeksi *Blastocystis sp.* ($p=0,031$). Pada stadium tinggi seperti 2,3, dan 4, lebih banyak ditemukan infeksi *Blastocystis sp.* dibandingkan stadium awal. Stadium 3 dinyatakan sebagai prediktor kejadian infeksi *Blastocystis sp.*(Ali et al., 2022) Hal ini diperkuat dengan penelitian sebelumnya oleh Toychiev dkk. bahwa infeksi oleh parasit dapat memperburuk perkembangan kanker kolorektal.(Toychiev et al., 2018)

KESIMPULAN

Infeksi protozoa usus pada pasien kanker kolorektal yang paling banyak ditemukan adalah *Blastocystis sp.* Terdapat hasil yang beragam terkait hubungan infeksi protozoa usus dengan kanker kolorektal, sebagian besar berhubungan secara signifikan. Infeksi protozoa usus secara oportunistik dapat memperburuk progresivitas kanker kolorektal sehingga meningkatkan morbiditas pasien dan terdapat temuan bahwa infeksi kronis *Cryptosporidium* yang dapat menginduksi lesi preneoplastik. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian infeksi protozoa usus pada kanker kolorektal yaitu faktor demografis, faktor biologis, faktor lingkungan dan gaya hidup, riwayat klinis, dan stadium kanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu dr. Eka Nofita, M. Biomed dan dr. Selfi Renita Rusjdi, M. Biomed atas bimbingan dan dukungan yang luar biasa selama penulisan artikel ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Studi literatur ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Jumlah artikel dipengaruhi oleh pemilihan kata kunci dan pangkalan data yang digunakan. Masih sedikit penelitian yang dilakukan dalam sepuluh tahun terakhir. Penelitian diambil dari beberapa negara, sehingga terdapat berbagai macam perbedaan geografis dan kondisi demografis pasien. Baru ada satu penelitian yang meneliti hal ini di Indonesia. Oleh karena itu, hasil tinjauan belum bisa menjadi representasi kejadian infeksi protozoa usus pada kanker kolorektal di seluruh dunia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd El-Latif NF, Kandil NS, Shamseya M, Elwany YN, Ibrahim HS. Role of *Cryptosporidium* spp in Development of Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Feb;24(2):667–74.
- Abedi J, Saatloo MV, Nejati V, Hobbenaghi R, Tukmechi A, Nami Y, et al. Selenium-Enriched *Saccharomyces cerevisiae* Reduces the Progression of Colorectal Cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2018;185(2):424–32.
- Ağagündüz D, Coccozza E, Cemali Ö, Bayazit AD, Nanì MF, Cerqua I, et al. Understanding the role of the gut microbiome in gastrointestinal cancer: A review. *Front Pharmacol*. 2023;14.
- Al-dabbagh LKA, Al-mukhtar PAM. Infections with *Blastocystis hominis* in patients with colorectal cancer in Mosul city , Iraq. 2017;6(9):7–10.
- Al-halaly ASS, Kadhumand HW, ... Detection of Virulence Genes for the *Entamoeba histolytic* Parasite in People with Colorectal Cancer. *Med Leg Updat [Internet]*. 2021; Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=0971720X&AN=152719744&h=oCrTaEsPbYgRcFShWO9K8vNZXyONuBpuRGd3YTGCalv63CIAM84%2BgP216E7yZMl0NsDzMEN9FZMnRDfndeiGGw%3D%3D&crl=c>
- Ajjampur SSR, Tan KSW. Pathogenic mechanisms in *Blastocystis* spp. — Interpreting results from in vitro and in vivo studies. *Parasitol Int*. 2016;65(6):772–9.
- Ali SH, Ismail MAM, El-Badry AA, Abu-Sarea EY, Dewidar AM, Hamdy DA. An Association Between *Blastocystis* Subtypes and Colorectal Cancer Patients: A Significant Different Profile from Non-cancer Individuals. *Acta Parasitol*. 2022 Jun;67(2):752–63.
- Arbaniah N. Deteksi Parasit Intestinal pada Pasien Kanker Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2023. *Andalas University*; 2024.
- Berhe B, Bugssa G, Bayisa S, Alemu M. Foodborne intestinal protozoan infection and associated factors among patients with watery diarrhea in Northern Ethiopia; A cross-sectional study. *J Heal Popul Nutr*. 2018;37(1):1–7.
- Bouziid M, Kintz E, Hunter PR. Risk factors for *Cryptosporidium* infection in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6)
- Callejas BE, Martínez-Saucedo D, Terrazas LI. Parasites as negative regulators of cancer. *Biosci Rep*. 2018;38(5).
- Chandramathi S, Suresh K, Sivanandam S, ... Stress Exacerbates Infectivity and Pathogenicity of *Blastocystis hominis*: In Vitro and In Vivo Evidences [Internet]. *PloS one*. journals.plos.org; 2014. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094567>
- CRUK. Bowel cancer incidence statistics [Internet]. *Cancer Research UK*. 2017. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence#heading-Zero%250Ahttps://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence%25>
- de Sablet T, Potiron L, Marquis M, Bussi re FI, Lacroix-Lamand  S, Laurent F. *Cryptosporidium parvum* increases intestinal permeability through interaction with epithelial cells and IL-1  and TNF  released by inflammatory monocytes. *Cell Microbiol*. 2016;18(12):1871–80.
- El-Latif NFA, Kandil NS, Shamsya M, Elwany YN, Ibrahim HS. Role of *Cryptosporidium* spp in

- Development of Colorectal Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2023 Feb;24(2):667–74.
- Essid R, Menotti J, Hanen C, Aoun K, Bouratbine A. Genetic diversity of *Cryptosporidium* isolates from human populations in an urban area of Northern Tunisia. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2018 Mar;58:237–42.
- Esteghamati A, Khanaliha K, Bokharaei-Salim F, Sayyahfar S, Ghaderipour M. Prevalence of intestinal parasitic infection in cancer, organ transplant and primary immunodeficiency patients in Tehran, Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(2):495–501.
- Fan X, Jin Y, Chen G, Ma X, Zhang L. Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion.* 2021;102(4):508–15.
- Gerace E, Presti VDM Lo, Biondo C. *Cryptosporidium* infection: Epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis. *Eur J Microbiol Immunol.* 2019;9(4):119–23.
- Ghanadi K, Khalaf AK, Jafrasteh A, Anbari K, Mahmoudvand H. High prevalence of *Cryptosporidium* infection in Iranian patients suffering from colorectal cancer. *Parasite Epidemiol Control.* 2022 Nov;19:e00271.
- Grady WM, Markowitz SD. The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762–72.
- Grillo F, Campora M, Carlin L, Cornara L, Parente P, Vanoli A, et al. “Stranger things” in the gut: uncommon items in gastrointestinal specimens. *Virchows Arch.* 2022;480(2):231–45.
- Haghighi L, Razmjou E, Rafiei-Sefiddashti R, Meamar AR, Akhlaghi L. *Entamoeba histolytica* and Probable Effect on Production Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Curr Microbiol.* 2022 Feb;79(4):111.
- Nasir KA, Hama AA, Ali SI. Prevalence of Cryptosporidiosis among cancer patients in Sulaimani province/Iraq [Internet]. *Int J Psychosoc Rehabil.* researchgate.net; 2020. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Drabdullah-Hama/publication/341766804_Prevalence_of_Cryptosporidiosis_among_Cancer_Patients_in_Sulaimani_ProvinceIraq/links/5ed2ad1b92851c9c5e678ffd/Prevalence-of-Cryptosporidiosis-among-Cancer-Patients-in-Sulaimani-Pr
- Hamdy DA, Abd El Wahab WM, Senosy SA, Mabrouk AG. *Blastocystis* spp. and *Giardia intestinalis* co-infection profile in children suffering from acute diarrhea. *J Parasit Dis [Internet].* 2020;44(1):88–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12639-019-01165-9>
- Hawash YA, Ismail KA, Saber T, Eed EM, Khalifa AS, Alsharif KF, et al. Predominance of Infection With *Blastocystis hominis* in Patients With Colorectal Cancer and Its Association With High Mucin Content, Infiltration of Inflammatory Cells and Elevated Serum Tumor Necrosis Factor α . *Infect Dis Clin Pract [Internet].* 2021;29(1). Available from: https://journals.lww.com/infectdis/fulltext/2021/01000/predominance_of_infection_with_blastocystis.7.aspx
- Kagawa K, Fujino H, Miki H, Sogabe K, Takahashi M, Maruhashi T, et al. Cryptosporidiosis in a transplant recipient with severe intractable diarrhea: Detection of *Cryptosporidium* oocysts by intestinal biopsies. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2).
- Kopacz Z, Kvá M, Karpinski P, Hendrich AB, Sasiadek MM, Leszczynski P, et al. The first evidence of *cryptosporidium meleagridis* Infection in a Colon Adenocarcinoma from an Immunocompetent Patient. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(MAR):35.

- Jeske S, Bianchi TF, Moura MQ, Baccega B, Pinto NB, Berne MEA, et al. Intestinal parasites in cancer patients in the south of Brazil. *Brazilian J Biol.* 2018;78(3):574–8.
- Kalantari N, Gorgani-Firouzjaee T, Ghaffari S, Bayani M, Ghaffari T, Chehrazi M. Association between *Cryptosporidium* infection and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Parasitol Int.* 2020;74.
- Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308(5):G351–63.
- Kemenkes RI. Panduan Penatalaksanaan Kanker kolorektal. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016;76.
- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15065.
- Kumarasamy V, Roslani AC, Rani KU, Kumar Govind S. Advantage of using colonic washouts for Blastocystis detection in colorectal cancer patients. *Parasites and Vectors.* 2014 Apr;7(1):162.
- Kumarasamy V, Anbazhagan D, Subramaniyan V, Vellasamy S. Blastocystis sp., Parasite Associated with Gastrointestinal Disorders: An Overview of its Pathogenesis, Immune Modulation and Therapeutic Strategies. *Curr Pharm Des.* 2018;24(27):3172–5.
- Labania L, Zoughbor S, Ajab S, Olanda M, Shantour SNM, Al Rasbi Z. The associated risk of Blastocystis infection in cancer: A case control study. *Front Oncol.* 2023;13:1115835.
- Li X, Li J, Zhang X, Yang Z, Yang J, Gong P. Prevalence of *Pentatrichomonas hominis* infections in six farmed wildlife species in Jilin, China. *Vet Parasitol.* 2017;244:160–3.
- Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front Microbiol.* 2023;14
- Mahittikorn A, Udonsom R, Koompapong K, Chiabchalard R, Sutthikornchai C, Sreepian PM, et al. Molecular identification of *Pentatrichomonas hominis* in animals in central and western Thailand *BMC Vet Res.* 2021;17(1).
- Mahmoudvand H, Sepahvand A, Badparva E, Khatami M, Niazi M, Moayyedkazemi A. Possible association and risk factors of blastocystis infection and colorectal cancers in western iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2021;16(1).
- Majeed GH, Mohammed NS, Muhsen SS. The synergistic effect of blastocystis hominis and h. Pylori in iraqi colorectal cancer patients. *J Pharm Sci Res [Internet].* 2019;11(2):523–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001628696&from=export>
- Matovelle C, Tejedor MT, Monteagudo LV, Beltrán A, Quílez J. Prevalence and Associated Factors of Blastocystis sp. Infection in Patients with Gastrointestinal Symptoms in Spain: A Case-Control Study. *Trop Med Infect Dis [Internet].* 2022;7(9). Available from: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/9/226>
- Mohamed AM, Ahmed MA, Ahmed SA, Al-Semany SA, Alghamdi SS, Zagloul DA. Predominance and association risk of Blastocystis hominis subtype i in colorectal cancer: A case control study. *Infect Agent Cancer.* 2017;12(1):21.
- Nieto Clavijo C, Morales L, Márquez Ortiz RA, Romero Sánchez C, Ramos Casallas A, Escobar Pérez

- J, et al. Microbioma intestinal diferencial en pacientes con espondiloartritis asociada a colonización de Blastocystis. 2023; Available from: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/11325>
- Osman M, Benamrouz S, Guyot K, Baydoun M, Frealle E, Chabe M, et al. High association of cryptosporidium spp. infection with colon adenocarcinoma in Lebanese patients. *PLoS One*. 2017;12(12).
- Öner T, Karabey M, Can H, Değirmenci Döşkaya A, Karakavuk M, Gül A, et al. Molecular investigation of Blastocystis sp. and its subtypes in cancer patients under chemotherapy in Aegean region, Turkey. *Acta Trop* [Internet]. 2022;233. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X22002698>
- Nasir KA, Hama AA, Ali SI. Prevalence of Cryptosporidiosis Among Cancer Patients in Sulaimani Province [Internet]. Vol. 24, *Cryptosporidium Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Differential Diagnosis*. researchgate.net; 2020. p. 1906–15. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Drabdullah-Hama/publication/341766804_Prevalence_of_Cryptosporidiosis_among_Cancer_Patients_in_Sulaimani_ProvinceIraq/links/5ed2ad1b92851c9c5e678ffd/Prevalence-of-Cryptosporidiosis-among-Cancer-Patients-in-Sulaimani-Pr
- Öner TÖ, Karabey M, Can H, Döşkaya AD, ... Molecular investigation of Blastocystis sp. and its subtypes in cancer patients under chemotherapy in Aegean region, Turkey. *Acta Trop* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X22002698>
- Porter RJ, Arends MJ, Churchhouse AMD, Din S. Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer: Translational Risks from Mechanisms to Medicines. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(12):2131–41.
- Quintanilla I, López-Cerón M, Jimeno M, Cuatrecasas M, Zabalza M, Moreira L, et al. Rectal aberrant crypt foci in humans are not surrogate markers for colorectal cancer risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6)
- Rudzińska M, Sikorska K. Epidemiology of Blastocystis Infection: A Review of Data from Poland in Relation to Other Reports. *Pathogens*. 2023;12(8).
- Sambrani R, Abdolalizadeh J, Kohan L, Jafari B. *Saccharomyces cerevisiae* inhibits growth and metastasis and stimulates apoptosis in HT-29 colorectal cancer cell line. *Comp Clin Path*. 2019;28(4):985–95.
- Sarkari B, Hosseini G, Motazedian MH, Fararouei M, Moshfe A. Prevalence and risk factors of intestinal protozoan infections: A population-based study in rural areas of Boyer-Ahmad district, Southwestern Iran. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
- Sataloff RT, Bush ML, Chandra R, Chepeha D, Rotenberg B, Fisher EW, et al. Systematic and other reviews: criteria and complexities. *J Otolaryngol -Head Neck Surg*. 2021;50(1).
- Sawant M, Benamrouz-Vanneste S, Mouray A, Bouquet P, Gantois N, Creusy C, et al. Persistent cryptosporidium parvum infection leads to the development of the tumor microenvironment in an experimental mouse model: Results of a microarray approach [Internet]. Vol. 9, *Microorganisms*. mdpi.com; 2021. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/12/2569>
- Siqueira-Neto JL, Debnath A, McCall LI, Bernatchez JA, Ndao M, Reed SL, et al. Cysteine proteases

- in protozoan parasites. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(8).
- Sulżyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Jaczewska S, Bielicki D, Safranow K, Bielicki P, et al. Colorectal cancer and *Cryptosporidium* spp. infection. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195834.
- Sulżyc-Bielicka V, Kołodziejczyk L, Adamska M, Skotarczak B, Jaczewska S, Safranow K, et al. Colorectal cancer and *Blastocystis* sp. infection. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2021;14(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04681-x>
- Taghipour A, Rayatdoost E, Bairami A, Bahadory S, Abdoli A. Are *Blastocystis hominis* and *Cryptosporidium* spp. playing a positive role in colorectal cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer*. 2022;17(1).
- The Global Cancer Observatory. Cancer Incident in Indonesia. *Int Agency Res Cancer*. 2020;858(1–2):1–2.
- Toychiev A, Abdujapparov S, Imamov A, Navruzov B, Davis N, Badalova N, et al. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitol Res* [Internet]. 2018;117(12):3715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220046/>
- Yersal O, Malatyali E, Ertabaklar H, Oktay E, Barutca S, Ertug S. *Blastocystis* subtypes in cancer patients: Analysis of possible risk factors and clinical characteristics. *Parasitol Int* [Internet]. 2016;65(6):792–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576916300149>
- WHO - World Health Organization. GLOBOCAN - Colorectal Cancer Incidence in The World. *Glob Cancer Obs*. 2020;419:1–2.
- Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami M. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer. *Adv Biomed Res*. 2018;7(1):28.
- Zhang N, Zhang H, Yu Y, Gong P, Li J, Li Z, et al. High prevalence of *Pentatrichomonas hominis* infection in gastrointestinal cancer patients. *Parasites and Vectors*. 2019 Aug;12(1):423.
- Zhang H, Yu Y, Li J, Gong P, Wang X, Li X, et al. Changes of gut microbiota in colorectal cancer patients with *Pentatrichomonas hominis* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12.