

## Pengaruh Pemberian Probiotik pada Infeksi *Clostridium difficile*

Dhimas Garin Dewa Agista<sup>1</sup>, Ade Dharmawan<sup>2\*</sup>, Sinsanta<sup>3</sup>, Nicolas Layanto<sup>2</sup>, Deby<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>3</sup> Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

### Abstrak

*Clostridium difficile* (*C.difficile*) merupakan bakteri Gram positif, bersifat anaerob, membentuk spora, dan merupakan patogen penting pada penyakit diare akibat antibiotik. Bakteri ini merupakan flora normal dalam saluran pencernaan manusia namun dapat menjadi patogen serta membentuk toksin yang terdiri dari 2, yaitu toksin A dan toksin B. Penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor risiko terjadinya infeksi *C. difficile* (*CDI*), sehingga tatalaksana yang dapat diberikan yaitu probiotik. Probiotik mungkin efektif dalam pencegahan dan pengobatan *CDI* dalam beberapa cara: perubahan flora usus, peningkatan aktivitas antimikroba, dan sebagai imunomodulasi. Pengaruh probiotik, cara pemberian, serta lama pemberian yang masih bervariasi membuat probiotik belum bisa dijadikan sebagai terapi infeksi *C. difficile*. Namun, probiotik masih dapat menjadi salah satu pilihan terapi adjuvant pada penanganan infeksi *CDI*.

**Kata kunci:** *Clostridium difficile*, probiotik, terapi

## The Effect of Probiotic in *Clostridium difficile* Infection

\*Corresponding Author : Ade Dharmawan

Corresponding Email : [ade.dharmawan@ukrida.ac.id](mailto:ade.dharmawan@ukrida.ac.id)

Submission date: July 22<sup>th</sup>, 2022

Revision date: August 23<sup>th</sup>, 2022

Accepted date : October 26<sup>th</sup>, 2022

Publish date : December 17<sup>th</sup>, 2022

Copyright : (c) 2022 Dhimas Garin Dewa Agista, Ade Dharmawan, Sinsanta, Nicolas Layanto, Deby



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) is a gram-positive, anaerobic, spore-forming bacterium, and is an important pathogen in antibiotic-associated diarrhea. These bacteria are normal flora in the human digestive tract but can become pathogenic and form toxins consisting of 2, namely toxin A and toxin B. Using antibiotics is one of the risk factors for *C. difficile* infection (*CDI*), so the treatment that can be given is probiotics. Probiotics may be effective in the prevention and treatment of *CDI* in several ways: alteration of gut flora, enhancement of antimicrobial activity, and as immunomodulators. The effect of probiotics, the method of administration, and the varying duration of administration make probiotics unable to be used as a therapy for *C. difficile* infection. However, probiotics can still be an option for adjuvant therapy in the treatment of *CDI*.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, probiotic, treatment

### How to Cite

Dharmawan A, Dhimas Garin Dewa Agista, Sinsanta, Nicolas Layanto, Deby. The Effect of Probiotic in *Clostridium difficile* Infection. *Jurnal MedScientiae*. 2022; 1 (2) : 48-53 DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v1i2.2567> Link : <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2567>.

---

## Pendahuluan

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) adalah bakteri Gram positif berbentuk batang (basilus), dan penghasil toksin.<sup>1</sup> *C. difficile* terdapat di tanah, air, serta limbah dan merupakan bagian dari populasi mikroba normal di saluran *gastrointestinal* (GI) hewan dan manusia. *C. difficile* terdiri atas strain toksigenik dan non-toksigenik. *C. difficile* toksigenik dapat menghasilkan toksin A (enterotoksin) dan toksin B (sitotoksin).<sup>2</sup> Strain mutan yang sangat virulen adalah *NAP1 / BI / 027* (*North American Pulse-field gel electrophoresis type 1 /restriction endonuclease analysis BI/ribotype 027*) diyakini sebagai strain yang bertanggung jawab atas penyebab penyakit infeksi *C. difficile* (CDI) di seluruh dunia.<sup>3</sup>

CDI memiliki spektrum manifestasi klinis yang luas mulai dari diare ringan yang sembuh sendiri, hingga diare serius, kolitis pseudomembran dan kolitis fulminan, yang dapat mengakibatkan kematian.<sup>6</sup> Faktor risiko utama CDI adalah pengobatan menggunakan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang seperti ampicilin, amoksisilin, sefalosporin (cefotetan dan cefoxitin), klindamisin, dan fluorokuinolon (ciprofloxacin).<sup>7,8,9</sup> Faktor risiko lainnya adalah usia > 65 tahun, memiliki penyakit penyerta, riwayat rawat inap dalam tiga bulan terakhir, serta penggunaan *protein pump inhibitor* (PPI).<sup>9</sup>

Pemberian terapi untuk CDI, metronidazol dan vankomisin oral telah menjadi pengobatan lini pertama sejak tahun 1970-an. Meskipun sudah lama digunakan, namun kedua obat tersebut belum ada yang melaporkan resisten.<sup>10</sup> Beberapa studi mempelajari dan mengembangkan pengobatan lainnya yaitu dengan menggunakan probiotik. Probiotik mungkin efektif dalam pencegahan dan pengobatan CDI, melalui beberapa cara, yaitu perubahan flora usus, peningkatan aktivitas antimikroba, perlindungan barrier usus dan imunomodulasi.<sup>11</sup>

---

## Probiotik dan Manfaatnya

The Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations dan World Health Organization (WHO) mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan pada *host* nya. Probiotik digunakan terus-menerus guna meningkatkan homeostasis mikrobiota internal untuk menjaga kesehatan usus manusia.<sup>12</sup> Probiotik memiliki peran penting pada regulasi imunitas intestinal dan sistemik. Adhesi probiotik pada dinding epitel plak peyeri akan mengaktifkan proliferasi sel dendritik. Probiotik juga dapat menstimulasi sel dendritik untuk mensekresi IL-10 dan IL-12 yang selanjutnya menstimulasi polarisasi Th-1 yang dapat mencegah penyakit yang dimediasi Th2. Probiotik juga dapat memengaruhi aktivitas sel B secara langsung serta meningkatkan kekebalan humoral berupa IgA pada mukosa saluran cerna.<sup>13</sup>

Efek terapeutik probiotik pada CDI dicerminkan oleh sekresi zat antimikroba dan aktivasi pertahanan imunitas tubuh, termasuk: (a) eksklusi patogen yang kompetitif, memulihkan mikroba yang tidak seimbang struktur komunitas dan akhirnya mencapai homeostasis; (b) memanfaatkan prebiotik (seperti oligosakarida) dan menghasilkan asam organik (seperti SCFA / asam lemak rantai pendek dan asam lemak rantai cabang) untuk mengurangi keasaman lingkungan, serta mengeluarkan banyak zat antimikroba (seperti bakteriosin, hidrogen peroksida, dan eksopolisakarida) untuk menghambat atau menghancurkan *C. difficile*; (c) mengatur aktivitas enzim yang berkaitan dengan metabolisme garam empedu, meningkatkan laju konversi asam empedu sekunder dan menghambat pembelahan dan proliferasi *C. difficile*; (d) berinteraksi dengan mikroba usus lain dan meningkatkan efektivitas zat antibakteri; (e) mengaktifkan sistem kekebalan mukosa, mengeluarkan musin dan peptida

antimikroba, dan meningkatkan produksi imunoglobulin target, yang dapat mencegah invasi *C. difficile* dan mengurangi kerentanan terhadap infeksi; dan (f) mengatur sistem kekebalan (terutama sel dendritik, makrofag, dan sel T) serta merangsang produksi sitokin antiinflamasi dan faktor pertumbuhan (yaitu interleukin [IL]-6, IL-10, dan tumor nekrosis factor  $\alpha$ ).<sup>14</sup>

### Peranan Probiotik pada saluran cerna

Pada sebuah meta analisis mengevaluasi bukti tentang probiotik untuk pencegahan dan pengobatan diare yang terkait antibiotik (*antibiotic-associated diarrhea*) yang terdiri dari beberapa genus *Lactobacillus* seperti *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, dan *Saccharomyces boulardii*.<sup>15</sup> Studi meta analisis skala besar oleh *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* menelaah 677 studi keamanan penggunaan probiotik menjelaskan bahwa tidak ada efek samping bermakna seperti infeksi atau gangguan gastrointestinal.<sup>16</sup> Probiotik sering digunakan sebagai *adjuvant*, dikombinasikan dengan antibiotik, untuk mencegah, meredakan dan mengobati diare akibat CDI. Probiotik, baik kombinasi probiotik dan kombinasi probiotik-antibiotik adalah pilihan terbaik untuk pengobatan CDI ringan dan sedang karena efek terapeutik klinisnya yang luar biasa. Probiotik seperti *L. acidophilus LA-5*, *B. lactis BB-12*, *probio 7*, dan *sym proof*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus NCFM*, *B. lactis-04*, *B. lactis-07*, dan *L. paracasei-37* digunakan secara tunggal atau kombinasi, menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *C. difficile*, dapat digunakan untuk pencegahan atau pengobatan yang sangat baik pada CDI.<sup>14</sup>

Studi yang dilakukan oleh *Barker et al.*, yang membandingkan antara probiotik dengan plasebo. Probiotik yang diberikan antara lain *Lactobacillus acidophilus NCFM*, ATCC 700396, *L. paracasei*, *Lpc-37*, ATCC SD5275, *Bifidobacterium lactis*;  $1,70 \times 10^{10}$  CFU per kapsul setiap hari dalam 4 minggu. Dalam percobaan, pasien tetap melanjutkan pemberian

antibiotik standar CDI yaitu vankomisin dan metronidazol. Hasil menunjukkan rata-rata diare pada kelompok plasebo lebih lama 1 hari dibanding kelompok probiotik ( $p=0.039$ ). Probiotik dapat mempersingkat durasi CDI awal serta dapat mempercepat penghentian pemberian antibiotik.<sup>18</sup> Probiotik juga dapat menurunkan risiko kekambuhan CDI. Strategi umum untuk mengobati infeksi CDI adalah kombinasi probiotik dan antibiotik, antibiotik akan membunuh *C. difficile*, yang akan mengurangi toksin, sedangkan probiotik akan membantu membangun kembali mikroflora usus sebagai pelindung terhadap kolonisasi bakteri patogen.<sup>20</sup>

Probiotik *S. boulardii CNCM I-745* memiliki beberapa mekanisme di dalam lumen usus seperti mengganggu toksin patogen (terutama toksin A dan B dari *Clostridioides difficile*), menjaga fisiologi sel, mengganggu ketertarikan patogen, memiliki kemampuan dalam berinteraksi dengan mikrobiota normal serta membantu pembentukan kembali kadar asam lemak rantai pendek (SCFA). *S. boulardii* juga bertindak sebagai pengatur kekebalan seperti menstimulasi atau mengurangi respon proinflamasi, baik di dalam lumen maupun secara sistemik.<sup>19</sup> Studi *McFarland et al.*, didapatkan adanya perbedaan yang signifikan yaitu berkurangnya kekambuhan CDI pada pemberian probiotik dibanding kelompok plasebo. Jenis probiotik yang diberikan antara lain *S. boulardii*, *L. rhamnosus GG*, *L. plantarum 299v*, dan kombinasi *L. acidophilus* dan *Bifidobacterium bifidum*. Dosis harian probiotik rata-rata  $5 \times 10^{10}$  dengan durasi rata-rata 3 minggu. *S. boulardii* menunjukkan penurunan signifikan dalam kekambuhan CDI.<sup>20</sup>

Pada tahun 2000, Studi *Surawicz et al.*<sup>22</sup> melakukan penelitian mengenai terapi kombinasi probiotik dengan antibiotik dosis tinggi. Dari 168 pasien yang memenuhi syarat, 32 pasien diberi resep vankomisin dosis tinggi (2 g/hari), 83 pasien diberi vankomisin dosis rendah (1 g/hari), dan 53 diberi metronidazole. Dalam upaya untuk lebih menyempurnakan

---

regimen standar, peneliti menguji pasien yang menerima regimen antibiotik standar selama 10 hari dan kemudian menambahkan *S. boulardii* (1 g/hari selama 28 hari) atau plasebo. Efektivitas *S. boulardii* secara signifikan mengurangi frekuensi kekambuhan CDI bila dikombinasikan dengan vankomisin dosis tinggi, tetapi tidak berpengaruh bila dikombinasikan dengan vankomisin dosis rendah atau metronidazol dalam 10 hari. *S. boulardii* telah terbukti menghasilkan protease yang secara khusus menonaktifkan reseptor toksin *C. difficile*. Setelah tempat reseptor toksin telah ditempati *S. boulardii*, toksin tidak dapat menempel pada tempat reseptor. Kemungkinan *S. boulardii* tidak dapat menonaktifkan tempat reseptor jika toksin sudah ada. Ini mungkin menjelaskan mengapa *S. boulardii* tidak secara signifikan mengurangi tingkat kekambuhan pada pasien yang menggunakan regimen pengobatan 10 hari dengan vankomisin atau metronidazol dosis rendah, karena *C. difficile* tidak sepenuhnya dibersihkan pada pasien tersebut. Kemampuan *S. boulardii* untuk mencegah pengikatan toksin memerlukan waktu yang cukup untuk pemulihan mikroflora usus normal dan pembentukan kembali resistensi kolonisasi. Tidak ada reaksi serius yang merugikan pada pasien yang diberikan probiotik. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zivkovic *et al.*, didapatkan bahwa *Lactobacilli* strain mampu meningkatkan sintesis interleukin (IL)-8 dan mucin oleh monolayer HT29-MTX yang melawan *C. difficile*, sehingga membantu meningkatkan pertahanan kekebalan bawaan.<sup>23</sup>

Didukung oleh penelitian Wullt *et al.*, pasien *dirandom* untuk menerima antibiotik. Menggunakan antibiotik metronidazol (400 mg tiga kali sehari) secara oral selama 10 hari dalam kombinasi dengan minuman buah yang mengandung gandum yang difermentasi dengan *L. plantarum 299v* (5 /1010 cfu/hari) atau plasebo (minuman buah dengan gandum yang diasamkan secara kimiawi) sekali sehari selama 38 hari. Kedua kelompok memiliki kesamaan pada karakteristik saat pendaftaran.

---

11 dari 12 pasien dalam kelompok *Lactobacilli* dan semua 9 pada kelompok plasebo sembuh secara klinis ( $p = 1.000$ ). Penyembuhan bakteriologis terlihat pada 7 dari 12 pasien pada kelompok *Lactobacilli* dan pada 7 dari 9 pada kelompok plasebo ( $p = 0,642$ ). Ada kecenderungan kekambuhan yang lebih sedikit pada kelompok *Lactobacillus* (4 dari 11) dibandingkan dengan kelompok plasebo (6 dari 9) dan keadaan ini dilihat selama 3 bulan setelah masa penelitian, dengan *follow up* via telepon. Hal ini menunjukkan bahwa *Lactobacilli* baik melawan patogenesis *C. difficile* atau memiliki dampak positif pada keseluruhan mikroflora yang mencegah kekambuhan klinis.<sup>24</sup>

Penelitian lain oleh Szewieczek *et al.*, pada pasien dengan terapi antibiotik (selesai operasi transplantasi organ atau menerima terapi immunosupresif karena alasan lain). Setahun sebelum pengenalan LP299v (antara Oktober 2012 dan Oktober 2013), CDI terdiagnosa pada 21 pasien. Setelah memulai profilaksis LP299v, pada periode antara Desember 2013 dan Desember 2014, hanya dua kasus CDI yang diidentifikasi. Pasien diberikan satu kapsul LP299v secara oral per hari selama masa periode terapi antibiotik. Menurut informasi yang diberikan oleh produsen, satu kapsul Sanprobi IBS® mengandung setidaknya  $10 \times 10^9$  CFU LP299v. Setelah penggunaan pencegahan LP299v, penurunan signifikan dari tingkat kejadian CDI diobservasi, dari 12,1 menjadi 1,1 per 1000 pasien yang dirawat di Departemen Penyakit Dalam divisi Nefrologi dan Transplantasi, Rumah Sakit Universitas Kedokteran Silesia di Katowice. Penurunan kejadian CDI pada periode kedua dibandingkan periode pertama sangat signifikan (masing-masing 0,11% vs 1,21%;  $p = 0,0001$ ).<sup>25</sup>

Penelitian yang dilakukan Shen *et al.*, menggunakan terapi probiotik sebagai preventif CDI pada pasien dewasa di rumah sakit dengan pengobatan antibiotik. Terdapat 19 studi yang dipublikasikan, yang terdiri dari 6261 subjek. Insiden CDI dalam kohort probiotik, 1,6% (54 dari 3277), lebih rendah

daripada kontrol (plasebo), 3,9% (115 dari 2984) ( $P < 0,001$ ). Analisis meta-regresi menunjukkan bahwa probiotik secara signifikan lebih efektif jika diberikan mendekati dosis antibiotik pertama, dengan penurunan tingkat efektifitas untuk keterlambatan setiap hari dalam pemberian probiotik ( $p=0,04$ ); probiotik yang diberikan dalam 2 hari setelah inisiasi antibiotik menghasilkan pengurangan risiko CDI yang lebih besar daripada pemberian selanjutnya ( $p=0,02$ ). Tidak ada peningkatan risiko efek samping di antara pasien yang diberi probiotik.<sup>26</sup>

### Kesimpulan

*C. difficile* merupakan bakteri flora normal pada saluran pencernaan, namun dapat menjadi patogen bila bermultiplikasi dan membentuk toksin. Beberapa studi mempelajari probiotik sebagai terapi serta pencegahan terhadap infeksi *C. difficile* pada diare. Penggunaan probiotik secara efektif dapat menurunkan risiko infeksi *C. difficile*, dan sebagai pencegahan pada CDI berulang. Pemberian probiotik yang dilakukan beberapa peneliti tidak menunjukkan efek samping, sehingga aman untuk digunakan. Dari beberapa literatur, probiotik yang efektif digunakan untuk terapi pada infeksi *C. difficile* adalah *S. boulardi*, *L. plantarum* 299v, *L. acidophilus*, dan *Bifidobacterium bifidum*. Pengaruh probiotik, cara pemberian, serta lama pemberian yang masih bervariasi membuat probiotik belum bisa dijadikan sebagai terapi infeksi *C. difficile*. Namun, probiotik masih dapat menjadi salah satu pilihan terapi adjuvant pada penanganan CDI.

### Daftar Pustaka

1. Czepiel J, Drózdź, Pituch H, Kuijper EJ, *et al.* *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect. 2019;1-9.
2. Nesa NNM, Karyana IPG, Putra IG. Kejadian *antibiotic associated diarrhea* yang disebabkan oleh *Clostridium difficile*

dan faktor yang berhubungan. Medicina. 2019;50(1):14-9.

3. Putri DI. Infeksi *Clostridium difficile* pada diare yang diinduksi penggunaan antibiotika. Majority. 2015;4(7):39-42.
4. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Gastroenterology & Hepatology, 2016:1-9.
5. Collins DA, Gasem MH, Habibie TH, Arinton IG, Hendriyanto P, *et al.* Prevalence and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Indonesia. New Microbes and New Infections. 2017;18:34-7.
6. Khan FY, Elzouki AN. *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. Asian Pac J Trop Med. 2014;7(Suppl 1): S6-S13.
7. Lubbert C, John E, Muller LV. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111: 723-31.
8. Leffler D, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2015;372(16):1539-48.
9. Aziz M, Fatimah R, Douglass LN, Abughanimeh O, Raza S. Current updates in management of *Clostridium difficile* infection in cancer patients: review. CMRO. 2018:1-6.
10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 9 Ed. USA: Elsevier; 2021. p.307-18.
11. Wolfe TJD, Eggers S, Barker AK, Kates AE, *et al.* Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection. PLoS ONE. 2018;13(9):1-13.
12. Kim SY, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, *et al.* Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. J Microbiol Biotechnol. 2019;29(9):1335-40.

- 
13. Kusuma KB. Probiotik dan peranannya pada penyakit alergi anak. *Professional Development*. 2017;44(6):441-43.
  14. Yang J, Yang H. Non- antibiotic therapy for clostridioides difficile infection: a review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019:1-12.
  15. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, *et al*. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutrition*. 2012:1-7.
  16. Roudsari LP, Pirhadi M, Karami H, Tajdar B, *et al*. Probiotics and food safety: an evidence-based review. *J Food Safe & Hyg*. 2019;5(1):1-9.
  17. Kusuma KB. Probiotik dan peranannya pada penyakit alergi anak. *Professional Development*. 2017;44(6):441-43.
  18. Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Pannone LA, *et al*. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:3177-80.
  19. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, *et al*. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by latin- american experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17:199–216.
  20. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:812-22.
  21. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, *et al*. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271:1913-18.
  22. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, *et al*. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31:1012-7.
  23. Zivkovic M, Cantabrana CH, Kojic M, *et al*. Capability of exopolysaccharide-producing *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 and its non-producing isogenic strain NB1, to counteract the effect of enteropathogens upon the epithelial cell line HT29-MTX. *Food Research International*. 2015;74:199–207.
  24. Wullt M, Hagslätt MLJ, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:365-7.
  25. Szewieczek AK, Adamczak M, Kwiecień K, Dudzicz S, *et al*. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients*. 2015;7:10179-88.
  26. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, *et al*. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1889-1900.
-