

Yaşlılarda sağlıklı beslenme – probiyotikler

Healthy diet in elderly – probiotics

Özlem Alkan Yılmaz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Öz

Son yıllarda insanoğlu; bağırsak mikrobiyal ekosistemi ile yakın simbiyotik ilişkisi nedeniyle bir "metaorganizma" olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı bir insanın intestinal mikrobiyotası metabolik olarak aktiftir ve vücudumuz için önemli bir savunma mekanizması oluşturmaktadır. Sindirim sisteminde ve bağışıklık sisteminde yaşlanmaya bağlı oluşan değişiklikler, beslenme tarzının da yaşlanmayla birlikte değişmesiyle kaçınılmaz olarak bağırsak fonksiyonlarını etkiler. Beslenme şekli bağırsak mikrobiyota içeriği ve çeşitliliğine katkıda bulunan ana faktörlerden biridir. Son on yılda, probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek, yaşlıların sağlığını olumlu yönde etkilediğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Beslenmenin optimizasyonu, yaşlanma sırasında sağlığı korumak için uygulanabilecek en öncelikli, kolay ve ucuz yöntemlerden biridir. Yaşlılara özgü, probiyotik ve/veya prebiyotik gıdalar içeren fonksiyonel besinlerin geliştirilmesi bağırsak fonksiyonlarının yaşlanmaya bağlı olarak bozulmasını engellemeye katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Bağırsak mikrobiyotası, probiyotikler, yaşlanma.

Abstract

Human beings have been recently reviewed as "metaorganisms" as a result of a close symbiotic relationship with the intestinal microbial ecosystem. The healthy human intestinal microbiota is metabolically active and act as a crucial defence mechanism for our body. Age-related physiological changes in the gastrointestinal tract, and the host immune system, as well as age -related modifications in nutritional behaviour, inevitably affect the gut functions. Diet is one of the main factors contributing to the composition and diversity of the intestinal microbiota. In the last decade, there have been several studies evaluating the potential of probiotics and prebiotics to improve the health of elderly by modulating the gut microbiota. Optimization of nutrition is one of the first and easiest and cheapest strategies that can be employed to preserve health during aging. The development of 'elderly-specific' functional foods, containing probiotics and/or prebiotics, may help in preventing the age-related disruption of the gut function.

Keywords: Intestinal microbiota, probiotic, ageing.

Giriş

Tıbbın babası sayılan Hipokrat (MÖ 460-377), "Bütün hastalıklar bağırsakta başlar, bağırsak hasta ise vücudun geri kısmı da hastadır" sözleri ile bağırsak fonksiyonlarının sağlıklı yaşamdaki önemini vurgulamıştır. Yetmiş beş yıllık yaşam süresince ortalama 30 bin ton gıda, 50 bin litrelik sıvının geçtiği düşünülen sindirim sistemi milyonlarca zehrin ve tehlikenin üstesinden gelmektedir.

Sindirim sisteminin en büyük kısmını oluşturan bağırsaklar, "ikinci beynimiz" olarak da adlandırılmaktadır. Dr. Michael Gershon, 1995 yılında bu kavramı ilk olarak öne sürdüğünde bilim dünyasında büyük tartışmalara yol açmıştır.

Daha sonra çalışmalarını ileriye taşımış ve sindirim kanalında merkezi sinir sistemindekine çok benzer şekilde sinir hücrelerinden oluşan bir "network" (sinir ağı) olduğunu ve bağırsaklarda omurilikte bulunan sinir hücrelerine yakın, hatta daha fazla sayıda; yaklaşık 100 milyon sinir hücresi bulundurduğunu göstermiştir (1). "Enterik sinir sistemi" olarak adlandırılan bu sinir ağı, tüm sindirim sistemimizin çalışmasını kontrol eder. Enterik sinir sistemindeki hücre tipleri, etken maddeler ve reseptörleri hemen hemen merkezi sinir sistemiyle aynıdır ve otonom sistem aracılığı ile merkezi sinir sistemiyle bağlantı halindedir. Beyin ile sindirim sistemi arasında nöral, endokrin ve immünolojik karşılıklı etkileşimler mevcuttur. Enterik sinir sisteminin gelişimi ve fonksiyonları aynı zamanda sindirim kanalındaki mikroorganizmaların oluşturduğu, intestinal mikrobiyota olarak adlandırılan ortamdaki etkilenir (Şekil-1) (2-5).

Bağırsaklarımız aynı zamanda dış dünyayla ilişkimizi sağlar, adeta içimizdeki evrendir. Her gün, dışarıdan yiyecek ve içeceklerle aldığımız ve bir nevi bizimle

Yazışma Adresi: Özlem ALKAN YILMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İZMİR

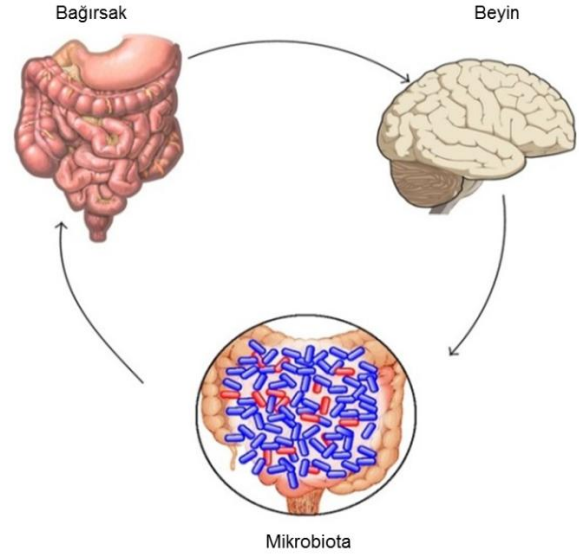
birlikte yaşayan; milyonlarca mikroorganizmayı barındırır ve bunların kendi organizmamız içine sızmasını önler. İntestinal mikrobiyotayı oluşturan bu mikroorganizmalar vücudumuzun diğer hücreleri gibi yıkıma uğrar ve ölürlür. Fakat beslenme süreklilik gösteren bir işlem olduğu için buradaki mikroorganizmalar da yenilenecek, vücudun önemli sakinleri olarak yaşamlarını sürdürürler.

Probiyotiklerin varlığını 1907 yılında ilk olarak öne süren kişi, Nobel bilim ödülü sahibi Rus bilim adamı E. Metchnikoff'dur. Sovyetler Birliği sınırları içinde yaşayan Bulgar köylülerinin daha uzun yaşadıklarını gözlemlemiş ve besinleri içinde önemli yeri tutan yoğurt gibi fermente süt ürünlerinde bulunan basil şekilli bakterileri keşfetmiştir. 1965 yılında Lily ve Stilwell ise probiyotiklerin tanımını yaparak bu bakterilerin bağırsak ortamını kontrol ettiğini ve bunları içeren besinler sayesinde daha sağlıklı ve uzun bir yaşama sahip olabileceğini öne sürmüştür (6,7,8).

Bağırsak Florası ve Önemi

Gastrointestinal sistem (GİS) doğum öncesinde steril iken doğumun başlamasıyla birlikte saatler içerisinde mikroorganizmalar ile kolonize olur. GİS'in kolonizasyonu, çeşitli etmenlerin dinamik bir etkileşimiyle oluşan karmaşık bir olaydır. İntestinal flora yaklaşık 10^{14} mikroorganizma; yaklaşık 1,5 kg kuru ağırlık oranında bakteri içermektedir (1,4). Bu bakteriler GİS'in farklı bölümlerinde farklı çeşit ve yoğunluklarda bulunurlar (7). İnsan vücudundaki ökaryotik hücre sayısının (10^{13}) on katı kadar yoğunluğa sahip olan bu mikroorganizmalar, 30 kat daha fazla genetik materyal içerirler ve ortamdaki zararlı mikroorganizmaları kontrol altında tutarlar (8,9). Metabolik olarak aktif olan bu organizmalar ortamın (mukozal yüzeyler, süperantijenler, toksinler, mitojenler, allerjenler, mikroflora ve bunların komponentleri) yanı sıra immün sistem, santral sinir sistemi, endokrin sistem ile de etkileşim içindedirler ve postnatal gelişimde önemli rol oynarlar (10). Bağırsak florasının metabolik aktivitesi karaciğerinkine yakındır. Hatta flora bakterileri bu yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle "unutulmuş organ" olarak tanımlanmaktadır (9,11).

Besin ve flora dengesini düzenleyerek mukozal ve sistemik immunitiyi kontrol eden, içinde bulunduğu canlının (konağın) sağlığını olumlu yönde etkileyen bu mikroorganizmalar "Probiyotikler" olarak adlandırılır (12). "Pro" ve "Biota" kelimelerinden oluşan bu terim "yaşam için" anlamına gelmektedir; yani antibiyotik teriminin anlamca karşıtıdır. İntestinal florada patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmasını önleyerek konağın savunmasındaki olumlu etkilerinin yanı sıra birçok metabolik olayda görev alırlar. Ayrıca immün sistemde önemli değişikliklerin olduğu doğumdan sonraki dönemde lokal ve sistemik immün yanıtın şekillenmesinde önemli roller oynamaktadırlar (13-15).



Şekil-1. Bağırsak-beyin-mikrobiyoata ilişkileri (4 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Bağırsak Florasının Gelişimi ve Yaşlanmayla Oluşan Değişiklikler

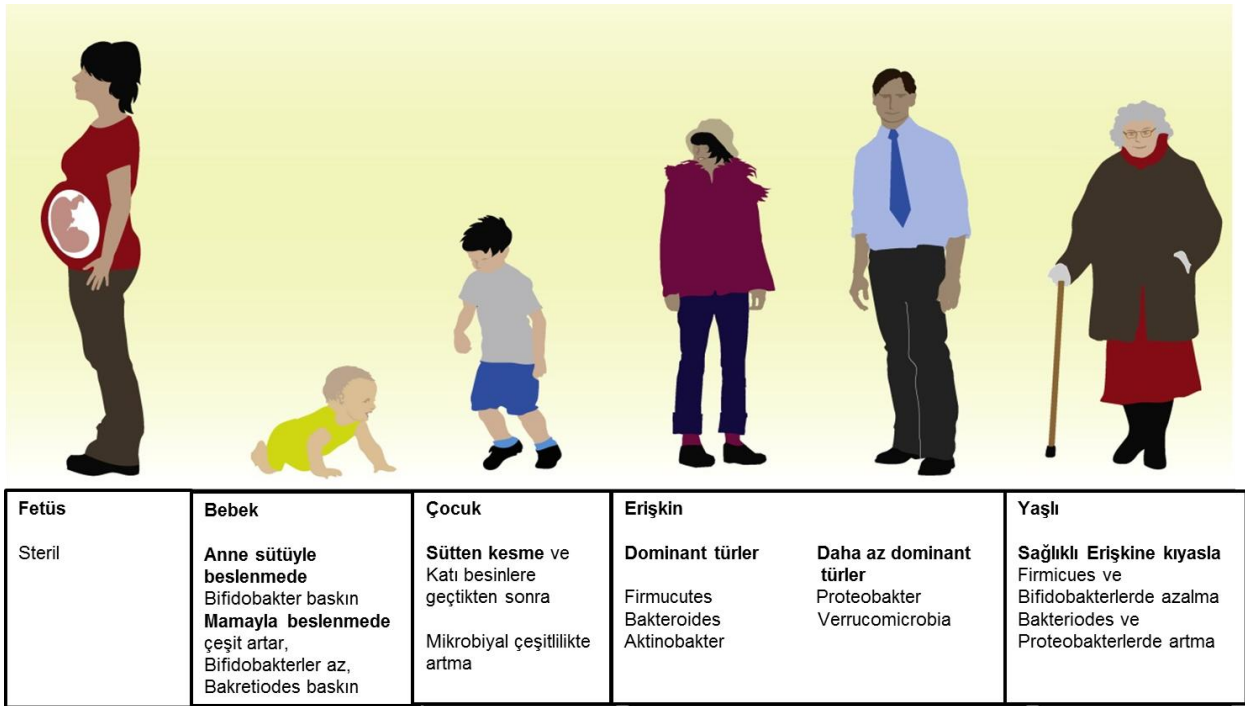
GİS'in mikrobiyal içeriği yaşam boyunca önemli değişikliklere uğrar (16,17). Doğum, normal yollarla gerçekleştiğinde annenin vajen ve kolon florasına ait bakteriler ağız yoluyla steril bağırsaklara sahip olan yenidoğana geçer ve kolonize olmaya başlar. Bunlar ağırlıklı olarak probiyotikleri ve az oranda *E. Coli* gibi patojen bakterileri içermektedir. Bağırsakların kolonizasyonu, mukozal immün yanıtın başlaması ve gelişmesi için çok önemlidir (18). Kolonizasyonun ağırlıklı olarak probiyotikler ile başlaması yeni doğanın sağlıklı bir bağışıklık sistemi oluşturabilmesi için gereklidir. Anne sütüyle beslenmeye başlayan bebeklerde florada yaklaşık %90'dan fazla oranda lactobasil ve bifidobakter bakterileri hakim olur (19). Katı besinlere geçildiğinde mikrobiyal çeşitlilik artmaya başlar. İki yaş sonlarında erişkin florasına benzer bir flora oluşur. Erişkin dönemde flora içeriği stabil kalır. Yaşlanmayla birlikte (65 üstü) GİS mikrobiyota içeriğinin belirgin şekilde değiştirdiği öne sürülmektedir (20). Bağırsaklarda fizyolojik değişiklikler oluşmakta, mikrobiyal çeşitlilik azalmaya başlamaktadır; farklı ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak bifidobakterilerin oranında azalma olurken bakteriodes grubu bakterilerin oranında artma meydana gelmektedir (Şekil-2). Yaşlanmaya bağlı bu değişikliklerin nedeni beslenmenin değişmesi, genel sağlıkta bozulma ve artmış ilaç kullanımı olabilir (5,21-23).

İnsanın sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı ve fonksiyonel bir GİS'e sahip olması gerekmektedir. Bu da patojen ve patojen olmayan mikroorganizmaların denge halinde olduğu sağlıklı bir intestinal mikroflora ile sağlanır. Flora bakterileri bağırsak epitel hücreleri ve intestinal lenfoid doku ile sürekli etkileşim halindedir.

Flora dengesinin bozulduğu, probiyotiklerin azalıp patojenlerin arttığı durumlar hastalıkların oluşmasına yol açmaktadır (18,22,23).

Doğal ve işlenmemiş besinlerin tüketildiği dönemlerde önemli derecede daha az yağ, tuz ve şeker, çok daha fazla bitkisel lif, mineral ve probiyotik besinlerle beslenen insanlar günümüzde giderek daha fazla biçimde enerji içeriği yüksek, rafine ürünlerle beslenmeye başlamışlardır. Kronik hastalıkların artmasıyla bitkisel kaynaklı lif

ve antioksidan tüketiminin azalması arasında belirgin bir korelasyon vardır (24). Beslenme biçiminin değişmesi nedeniyle mikrofloranın en önemli komponentleri olan probiyotik bakterileri içeren besinlerin (probiyotikler) veya yararlı mikroorganizmaların yaşamasını/çoğalmasını sağlayacak besinlerin (prebiyotikler) tüketilmesi son yıllarda giderek daha çok önem kazanmaktadır (4,5,20,25).



Şekil-2. Farklı yaşlarda bağırsak mikrobiyota bileşiminde oluşan değişiklikler (21).

Probiyotik, Prebiyotik, Sinbiyotik, Postbiyotikler

Probiyotikler üç temel kaynaktan sağlanır:

- 1- Fermente süt ürünleri
- 2- Canlı probiyotik bakteri eklenen gıdalar
- 3- Canlı probiyotik bakteri eklenen farmakolojik ürünler

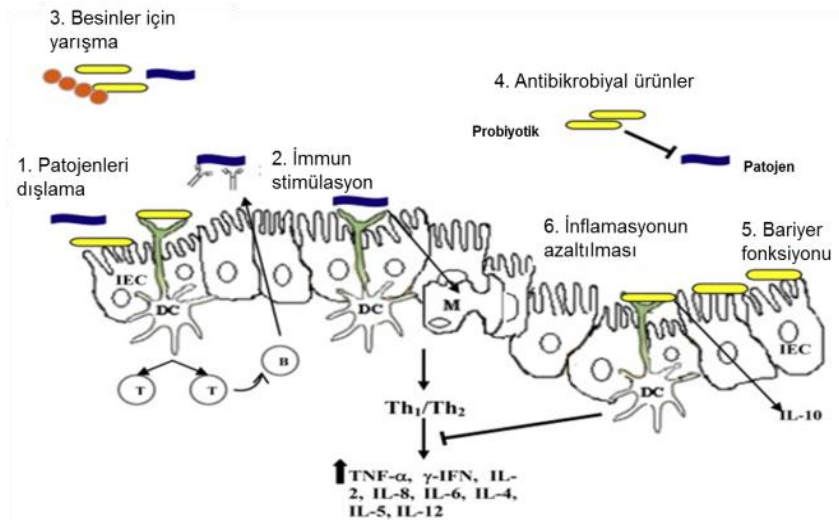
FAO/WHO'nun (Food and Agriculture Organization of The United Nations / World Health Organization) 2002 yılındaki tanımına göre probiyotikler; uygun miktarlarda alındığında insan veya hayvanın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır (26). Doğal probiyotikler; sütte, yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinde, turşu, bira mayası, şarap ve sirkede bol miktarda bulunur. En çok bulunan bakteri suşları, laktobasiller ve bifidobakterlerdir (27). İnsan florasında bulunan probiyotik türleri kişiden kişiye değişen türde ve oranda olabilir, adeta kişinin kimlik kartı gibidirler (28). Probiyotiklerin şu özellikleri taşımaları gerekir (29,30):

- Bağırsak florasına doğal olarak adapte olabilmeli,
- Mide ve safra asidinde dirençli olmalı,

- Gastrointestinal duvara tutunarak kolonize olabilmeli,
- Sağlığı olumlu yönde etkilemeli.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları: Probiyotikler konak üzerindeki olumlu etkilerini çoğunlukla şu şekilde gösterirler: İntestinal pH'ı düşürür, salgıladıkları antimikrobiyal peptidlerle patojen mikroorganizmaların çoğalmalarını engeller, patojenlerle yarışarak reseptörlere bağlanır ve intestinal duvara tutunmalarını engeller, besinleri tüketerek patojenlerin yaşama şansını azaltırlar (Şekil-3) (26,31-33).

Prebiyotikler, probiyotiklerin gelişmesini ve çoğalmasını sağlayan, sindirilemeyen kısa zincirli karbonhidrat bileşikleridir (34,35). İnce bağırsaklardan sindirilmeden geçer ve kolonda fermente olurlar. Başta anne sütünde olmak üzere lifli besinlerde (buğday, arpa, çavdar, soğan, sarımsak, kereviz, pırasa, kuşkonmaz, enginar, muz, elma vb.) bulunurlar (36).



Şekil-3. Probiyotiklerin konakta yararlı yanıtlar oluşturan bazı etki mekanizmaları (26 no'lu kaynaktan alınmıştır). Çoğunlukla etkileri şu şekildedir: 1) Epitel hücrelerine yapışmada rekabet ederek patojenleri dışlama 2) Doğal bağışıklığın uyarılması, 3) Besin ve prebiyotik ürünler için patojenlerle yarışma, 4) Antibakteriyel maddelerin üretilmesi, 5) Bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması 6) Anti-inflamatuar sitokinlerin regülasyonu ve pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini inhibisyonu. IEC: intestinal epitel hücreleri, DC: dendritic hücreler; IL: interleukin; M: intestinal M hücreleri.

Prebiyotikler patojen mikroorganizmaları kendilerine bağlayarak feçesle atılmalarını sağlarlar. Fermentasyonları sonucunda asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit gibi enerji kaynağı olarak da kullanılan kısa zincirli yağ asitleri oluşur. Bu yağ asitleri bağırsak epitel hücreleri ve probiyotiklerin büyümesini sağlayarak mikrobiyotayı destekler (37), aynı zamanda immunomodülatör ve anti-inflamatuar etki gösterir (26,38).

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran besinler veya besin destek ürünleridir (37,39). **Postbiyotikler** ise besinlere eklendiğinde sağlığı olumlu yönde etkileyen kısa zincirli yağ asidi gibi bakteriyel metabolitlerdir (40,41,42).

Yaşlanma ve Barsak Florasının Önemi

Yaşlanma süreci, genetik, epigenetik ve rastgele faktörlere bağlı çok heterojen bir süreçtir. Yaşlanmayla

birlikte bağırsak mikrobiyota içeriğinde oluşan patofizyolojik değişiklikler de yaşlanma sürecini belirleyen önemli etkenlerden biridir (25). İmmun sistemde de yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır (25,43), hem doğal hem de edinsel bağışıklığın ilerleyen yaşla birlikte değişmesi "immunosenescence" olarak tanımlanmıştır. Bunun; kemik iliğinde ve timusta oluşan değişiklikler, inflamasyonun artması, epigenetik değişiklikler ve kronik stresin artması (44,45,46,47) gibi birçok farklı nedeni vardır. Sindirim sistemindeki fizyolojik değişikliklere, yaşlanmaya birlikte beslenmenin de önemli ölçüde değişmesi eklendiğinde immün sistemin olumsuz yönde etkilenmesi artar, konak ile mikrobiyotası arasındaki homeostatik denge bozulur (48,49). Yaşlanmaya bağlı olarak artan sağlık sorunları, mikrobiyota ile ilişkilidir ve farklı mekanizmalar üzerinden ortaya çıkabilmektedir (Tablo-1).

Tablo-1. Bağırsak Mikrobiyota İçeriğinde Yaşlanmayla İlişkili Değişiklikler (25).

Bağırsak mikrobiyota içeriğinde yaşa bağlı değişiklikler	Sonuç	Mekanizma
Biyocoşnüllilikte azalma	<i>C. difficile</i> ilişkili diyare görülme sıklığında artma	<i>C. difficile</i> 'e direncin azalması
Enterobakterisea proliferasyonu	İnflamatuar yanıtın artması Kolon kanser metastazlarında artma	Endotoksin üretiminde artma
Bakterilerin bütirat üretiminde azalma	Kolon epitelinde zayıflama İnflamatuar yanıtın artması Kolon kanser oluşumunda artma	Kolon epitelinde bütiratın protektif ve trofik etkilerinin azalması Bütiratın anti-inflamatuar etkilerinin azalması Bütiratın antineoplastik etkilerinin azalması
Kolonizasyon ile toksin üretiminde artış	Kolon kanser oluşumunda artma	Enterosit hücre döngüsü, büyümenin kontrolünün bozulması ve DNA hasarı

Probiyotik kullanımının; immün fonksiyonların düzenlenmesi, sistemik enfeksiyonların ve kanserlerin önlenmesi, antibiyotik yan etkilerinin azaltılması, konstipasyonun ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisi gibi birçok sağlık sorununda etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (5,9,26,50-54). Bu kapsamda yaşlanmaya bağlı patofizyolojik koşullar sonucu ortaya çıkan bazı hastalıkların önlenmesinde ve/veya tedavisinde uygun şekilde probiyotik/prebiyotiklerin tüketilmesi çok önemlidir.

Beslenmenin optimize edilmesi, yaşlanma sırasında sağlığın korunabilmesi için en kolay ve ucuz yöntemlerden biridir. Yaşlılara özgü probiyotik ve/veya prebiyotik içeren fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi, bağırsak ekosisteminin ve buna bağlı olarak da sağlığın bozulmasını önlemede yardımcı olabilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında özellikle yaşlılarda sağlığı iyileştirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesinde bağırsak ekosisteminin iyileştirilmesi önemli bir hedef olmalıdır.

Kaynaklar

1. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hospital Practice* 1999;34(7):31-42.
2. Freestone PP, Sandrini SM, Haigh RD, Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol* 2008;16(2):55-64.
3. Bienenstock J, Collins S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psychoneuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):85-91.
4. Campbell AW. Autoimmunity and the gut. *Autoimmune Dis* 2014; 152428: 1-12.
5. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev* 2010;9(2):107-16.
6. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965 12;147(3659):747-8.
7. Ouwehand A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *IDrugs* 2003;6(6):573-80.
8. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease: Probiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):299-313.
9. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004;80(947):516-526.
10. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 8;361(9356):512-9.
11. O'Sullivan GC, Kelly P, O'Halloran S, et al. Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm Des* 2005;11(1):3-10.
12. Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut*. 2001; 48(1): 132-5.
13. Otlés S, Cagindi O, Akcicek E. Benef Microbes: Probiotics and health. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4(4):369-72.
14. Mackowiak PA. Recycling metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health* 2013;1:52.
15. Patel PJ, Singh SK, Panaich S, Cardozo L. The aging gut and the role of prebiotics, probiotics, and synbiotics. *J Clin Gerontol Geriatr* 2014;5(1):3-6.
16. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J* 2010;20:281-91.
17. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria ageing. *J Appl Microbiol* 2007;102:1178-86.
18. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta Neuropathol* 2012;123(5):639-51.
19. Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab* 2013;(63)2:8-15.
20. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases* 2015;16;3(2):156-62.
21. Duncan HS, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 2013;75(1): 44-50.
22. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 2012;3(1):4-14.
23. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens* 2014;3(3):769-90.
24. Bengmark S. Nutrition of the critically ill & A 21st-century perspective. *Nutrients* 2013;14;5(1):162-207.
25. Biagi E, Candela M, Turrioni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 2013;69(1):11-20.
26. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food Sci Technol* 2013;50(1):1-16.
27. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(12):958-66.
28. Eckburg, PB et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;(308):1635-38.
29. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 2002;15:1-9.
30. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005;135(5):1294-8.
31. Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. *Nutr Rev* 2003;61(3):91-9.
32. Marteau P, Seksik P, Lepage P, Doré J. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. *Mini Rev Med Chem* 2004;4(8):889-96.
33. Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Bio* 2008;606:423-54.
34. Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Res Rev* 2004;17:257-9.
35. Mussamatto SI, Mancilha IM. Non-digestible oligosaccharides: a review. *Carbohydr Polym* 2007;68:587- 97.
36. Al-Sheraji SH, Ismail A, Manap MY, et al. Prebiotics as functional foods: A review. *J Func Foods* 2013;5(4):1542-53.
37. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol* 2011;2:373-93.

38. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: The effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging* 2007;11:475-9.
39. Rioux KP, Madsen KL, Fedorak RN. The role of enteric microflora in inflammatory bowel disease: human and animal studies with probiotics and prebiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(3):465-82.
40. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes* 2013; 1(4)1:101-7.
41. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-184.
42. Gosálbez L, Ramón D. Probiotics in transition: novel strategies. *Trends Biotechnol* 2015;33(4):195-196.
43. Müller L, Pawelec G. Aging and immunity - impact of behavioral intervention. *Brain Behav Immun* 2014;39:8-22.
44. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 2007;211:144-56.
45. Jenny NS. Inflammation in aging: cause, effect, or both? *Discov Med* 2012;13:451-60.
46. Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *J Appl Physiol* 2010;109:586-97.
47. Bauer ME. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress* 2005;8(1):69-83.
48. Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis* 2012;3(1):91-129.
49. Guigoz Y, Doré J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(1):13-20.
50. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19(29):4718-25.
51. Serban DE. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett* 2014;345(2):258-70.
52. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2013;7(2):e56-67.
53. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age* 2012;34(1):247-67.
54. Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26: 25877.