

## KAJIAN INTERAKSI ZAT BESI DENGAN ZAT GIZI MIKRO LAIN DALAM SUPLEMENTASI (REVIEW OF INTERACTIONS BETWEEN IRON AND OTHER MICRONUTRIENTS IN SUPPLEMENTATION)

Endi Ridwan<sup>1</sup>

### ABSTRACT

*Micronutrients play a necessary and important role in the metabolism. One way to improve micronutrient deficiency condition is by supplementing these nutrients, both single or in combination. The impact of nutritional supplementation with a combination of two substances is the interaction of the nutrients, either synergistic or antagonistic. Some interactions of iron with other micronutrients, such as the iron with zinc, vitamin A, copper and vitamin C that are commonly found in several studies shows that iron supplementation with zinc causes a synergistic effect when they are given along with food and drink. However, iron and zinc complete each other if they are given only with drinks. Supplementation of iron combined with vitamin A produce a synergistic Interaction. This supplementation can increase the levels of iron and vitamin A simultaneously. Iron and copper can not be given in combination because they compete in the process of absorption in the intestine. The combine supplementation of iron and vitamin C has a significant impact in increasing the iron status of anemia subjects. The supplementation of combine nutrition should consider the condition of the subject, food consumption, mode of administration and the absorption of these nutrients in the body.*

**Keywords:** iron, other micronutrients, supplementation, interaction, administration

### ABSTRAK

Zat gizi mikro sangat diperlukan dan berperan penting dalam metabolisme tubuh. Salah satu cara untuk memperbaiki kekurangan zat gizi mikro adalah dengan suplementasi zat gizi tersebut secara tunggal atau kombinasi. Dampak dari suplementasi kombinasi dua zat gizi adalah terjadinya interaksi dari kedua zat gizi, baik secara sinergis ataupun antagonis. Beberapa interaksi zat besi dengan zat gizi mikro lain, seperti antara zat besi dengan zat seng (*zinc*), vitamin A, tembaga dan vitamin C yang sering dijumpai dalam beberapa penelitian mengungkapkan bahwa suplementasi zat besi dengan *zinc* akan menimbulkan efek sinergis jika diberikan bersama dengan makanan dan minuman. Namun, zat besi dan *zinc* berkompetisi jika diberikan hanya bersama minuman. Interaksi suplementasi kombinasi zat besi dengan vitamin A berlangsung sinergis, dapat meningkatkan kadar zat besi dan vitamin A secara bersamaan. Zat besi dan tembaga tidak dapat diberikan secara kombinasi karena akan terjadi kompetisi dalam proses penyerapan di dalam usus. Sementara suplementasi kombinasi antara zat besi dan vitamin C akan memberikan dampak nyata berupa kenaikan status zat besi, jika diberikan pada subyek penderita anemia. Pemberian suplementasi kombinasi zat gizi agar memperhatikan: kondisi subyek, konsumsi makanan, cara pemberian serta penyerapan zat gizi tersebut dalam tubuh. [**Penel Gizi Makan 2012, 35(1): 49-54**]

**Kata kunci:** zat besi, zat gizi lain, suplementasi, interaksi, pemberian

---

<sup>1</sup> Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Kemenkes R.I. Jl. Dr. Sumeru 63 Bogor  
e-mail: endi.ridwan@yahoo.com

## PENDAHULUAN

**D**efisiensi zat gizi mikro—sering disebut dengan kekurangan gizi tersembunyi—masih menjadi masalah gizi masyarakat di Indonesia, seperti defisiensi zat besi, iodium, dan vitamin A. Hasil Riskesdas 2007<sup>1</sup> menunjukkan, anemia mikrositik-hipokromik\*—biasa karena kekurangan zat besi, penyakit kronis tingkat lanjut atau keracunan timbal—paling banyak ditemukan pada anak-anak (70,1%), perempuan dewasa (59,9%), dan ibu hamil (59%).

Salah satu cara untuk memperbaiki masalah kekurangan gizi tersebut adalah dengan cara suplementasi zat gizi mikro, baik tunggal maupun dengan kombinasi beberapa zat gizi mikro (multi zat gizi mikro). Dampak dari suplementasi beberapa zat gizi mikro akan tampak, terutama bila takaran yang diberikan melebihi dari yang dianjurkan dan dikonsumsi dalam waktu bersamaan, akan menimbulkan interaksi antar zat gizi mikro. Interaksi dari beberapa zat gizi mikro tersebut dapat berjalan sinergis, tetapi dapat juga bersifat antagonis.<sup>2,3</sup>

Interaksi zat gizi mikro dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu: (i) satu jenis zat gizi mikro secara langsung mempengaruhi penyerapan zat gizi mikro lainnya, dan (ii) bila tubuh mengalami defisiensi atau kelebihan satu jenis zat gizi mikro baru mempengaruhi metabolisme zat gizi mikro lainnya.<sup>4</sup>

Interaksi dapat terjadi di dalam makanan, pada fase penyerapan atau ketika di dalam tubuh. Makanan mengandung campuran berbagai zat gizi dan bahan lain sehingga memungkinkan terjadinya interaksi zat gizi. Pada fase penyerapan, makanan dicerna dan zat gizi dilepas untuk dapat diserap. Selama proses pencernaan, zat gizi mikro mempengaruhi ketersediaan atau penyerapan zat gizi mikro lainnya, misalnya peningkatan daya larut atau oleh pengaturan fungsi usus. Bioavailabilitas zat besi meningkat bila dikonsumsi bersama dengan vitamin C, karena vitamin C mereduksi zat besi (III) menjadi zat besi (II) yang lebih mudah diserap.<sup>5</sup>

Makalah ini mengkaji (*review*) beberapa interaksi zat besi dengan zat gizi mikro lain, yang paling sering dijumpai dalam suplementasi zat gizi mikro, baik secara tunggal maupun kombinasi.

## Interaksi Zat Besi dan Zat Seng

Peran zat besi berhubungan dengan kemampuannya dalam reaksi oksidasi dan reduksi. Secara kimia, zat besi merupakan unsur yang sangat reaktif sehingga mampu berinteraksi dengan oksigen. Dalam keadaan tereduksi, zat besi kehilangan dua elektron sehingga memiliki dua sisa muatan positif ( $\text{Fe}^{2+}$ /fero). Adapun dalam keadaan teroksidasi, zat besi kehilangan tiga elektron sehingga memiliki tiga sisa muatan positif ( $\text{Fe}^{3+}$ /feri). Karena dapat berada dalam dua bentuk ion ini, zat besi berperan dalam proses respirasi sel, yaitu sebagai kofaktor bagi enzim-enzim yang terlibat dalam reaksi oksidasi-reduksi.<sup>6,7</sup> Selain itu sebagian besar zat besi berada dalam hemoglobin (Hb), Hb di dalam darah membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan membawa kembali karbon dioksida dari seluruh sel ke paru-paru untuk dikeluarkan dari tubuh. Zat besi juga berperan dalam imunitas dalam pembentukan sel-sel limfosit.

Zat seng (*zinc*) merupakan salah satu mineral penting bagi manusia. Mineral ini merupakan mineral yang terbanyak kedua setelah zat besi yang ada dalam tubuh manusia. Hampir 100 enzim yang ada dalam tubuh mengandung zat seng.<sup>7</sup> Zat seng memiliki fungsi penting dalam tubuh yang dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu fungsi struktural, katalitik dan regulasi. Mineral ini terlibat dalam proses homeostasis, respon imun, stres oksidatif, apoptosis dan penuaan.<sup>8</sup>

Zat seng diabsorpsi oleh usus melalui mekanisme *Divalent Metal Transporter-1* (DMT-1)<sup>9</sup> yang juga transporter zat besi dan mineral lain dalam usus. Adanya kesamaan transporter antara zat besi dan zat seng mengakibatkan absorpsi antara zat besi dan zat seng saling mempengaruhi satu sama lain.<sup>6,9</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi zat besi anorganik dalam takaran yang tinggi akan mengganggu penyerapan zat seng.<sup>10</sup> Beberapa hasil penelitian suplementasi menggunakan dua zat gizi mikro ini dengan perbandingan antara zat besi dengan zat seng lebih dari 2:1, maka transferin yang tersedia untuk zat seng berkurang sehingga menghambat penyerapan zat seng.<sup>6,11</sup> Sebaliknya, dampak penyerapan zat besi dengan perbandingan kadar zat seng yang lebih besar daripada kadar zat besi belum banyak dilaporkan, namun perbandingan kadar zat seng dengan zat besi di dalam air susu ibu (ASI) mencapai 4:1.<sup>4</sup>

\* Mikrositik = ukuran sel darah merah < normal; hipokromik = warna sel darah merah lebih muda dari normal

Hasil kajian yang telah dilakukan dari 29 hasil penelitian suplementasi dengan kombinasi zat besi dan zat seng, mengungkapkan bahwa perbandingan zat besi dengan zat seng 1:1, 2:1, 3:1, 5:1, 10:1 yang diminum bersama dengan media air, akan memberikan efek menurunkan penyerapan zat seng. Namun, bila diminum bersamaan dengan makanan, tidak menunjukkan efek terhadap penyerapan zat seng.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan bahwa penyerapan zat seng terganggu oleh zat besi bila diminum dengan media larutan karena keduanya berkompetisi pada jalur penyerapan yang sama, namun keadaan ini tidak terjadi bila dikonsumsi bersama dengan makanan, karena zat seng akan diserap melalui jalur alternatif lain dengan bantuan ligan yang terbentuk selama pencernaan protein.<sup>12,13,14</sup>

Kelompok masyarakat yang memerlukan zat seng tinggi, seperti bayi, remaja, ibu hamil dan ibu menyusui kemungkinan lebih sensitif terhadap interaksi zat seng dan zat besi. Fortifikasi pada susu formula sebesar 40 mg Fe/100 g menunjukkan bahwa terjadi penurunan konsentrasi plasma zat seng dibandingkan dengan kontrol yang diberi formula komersial yang mengandung 8,3 mg Fe/100 g.<sup>15</sup>

Hasil penelitian suplementasi kombinasi antara zat besi dan zat seng yang telah dilakukan di Bogor,<sup>2</sup> mengungkapkan bahwa suplementasi kombinasi zat besi dan zat seng yang menggunakan perbandingan 1:1, secara efektif menurunkan defisiensi zat besi dan zat seng. Artinya, suplementasi dengan dua zat gizi mikro – dalam hal ini zat besi dan zat seng – sekaligus dapat memperbaiki kekurangan ke dua zat gizi tersebut. Tempat interaksi antara zat seng dan zat besi terjadi dalam usus.<sup>9,16</sup>

Adanya interaksi zat besi dengan zat seng juga ditunjukkan dari sebuah penelitian intervensi, ternyata suplementasi dengan zat besi saja dapat menurunkan prevalensi anemia pada bayi 4-6 bulan lebih besar (30,4%) dibandingkan dengan pemberian suplementasi zat besi dan zat seng secara bersamaan (22,3%).<sup>3</sup>

#### Interaksi Zat Besi dan Vitamin A

Kekurangan vitamin A dapat memperburuk anemia kurang zat besi. Pemberian suplementasi vitamin A memiliki efek menguntungkan pada anemia kurang zat besi. Kombinasi suplemen vitamin A dan zat besi untuk mengurangi anemia tampaknya lebih efektif daripada suplemen zat besi atau vitamin A secara terpisah.

Vitamin A mempunyai banyak peran di dalam tubuh, antara lain untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel *progenitor eritrosit*, imunitas tubuh terhadap infeksi dan mobilisasi cadangan zat besi dari seluruh jaringan.<sup>17</sup> Interaksi vitamin A dengan zat besi bersifat sinergis, hal ini terlihat ketika pemberian vitamin A dapat menurunkan prevalensi anemia dan memperbaiki utilisasi zat besi dibandingkan hanya dengan suplementasi vitamin A saja atau dengan zat besi saja.<sup>18</sup> Kemudian seorang peneliti juga menemukan bahwa, bila tubuh dalam keadaan kekurangan vitamin A, maka transportasi zat besi dari hati dan atau penggabungan zat besi ke dalam eritrosit terganggu.<sup>4</sup>

Beberapa hasil penelitian yang dirangkum oleh FAO/WHO 2001,<sup>5</sup> mengungkapkan bahwa kekurangan vitamin A mempengaruhi metabolisme zat besi. Interaksi vitamin A dengan zat besi juga ditunjukkan dari hasil penelitian ketika suplementasi vitamin A diberikan pada anak sekolah yang menderita kekurangan zat besi dan vitamin A. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi interaksi vitamin A terhadap zat besi yang ditandai dengan prevalensi anemia menurun, serum tranferin reseptor menurun, yang berarti memperbaiki *erythropoiesis*.<sup>19</sup>

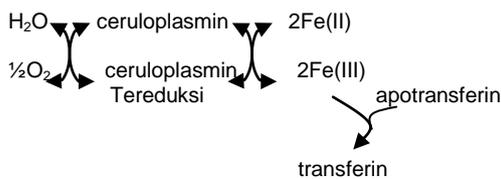
Hal senada juga ditunjukkan oleh hasil penelitian yang menunjukkan bahwa Hb meningkat lebih tinggi pada kelompok yang diberi vitamin A dengan zat besi, dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi zat besi.<sup>20</sup>

Vitamin A terlibat dalam pengaturan pengeluaran zat besi dari hati. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa suplementasi vitamin A dengan zat besi memperbaiki status vitamin A dan memperbaiki status zat besi lebih baik daripada jika disuplementasi dengan zat besi atau dengan vitamin A saja.<sup>21</sup>

#### Interaksi Zat Besi dan Tembaga

Zat besi dengan tembaga merupakan dua jenis logam yang saling berkaitan. Tembaga merupakan logam esensial yang diperlukan oleh manusia, kandungannya dalam tubuh sekitar 1,4-2,1 mg per kg berat tubuh dan tubuh mengabsorpsi tembaga sekitar 5 mg per hari. Tembaga memiliki fungsi-fungsi yang penting dalam tubuh seperti sebagai kofaktor pada sitokrom c oksidase, superoksida dismutase, tirosinase, dopamine- $\beta$ -hidroksilase, lisil oksidase, seruloplasmin, hephaestin, dan peptidilglisin  $\alpha$ -amidating monooksigenase.<sup>22</sup>

Interaksi yang terlihat jelas antara zat besi dan tembaga adalah pada protein yang mengandung tembaga, yaitu ceruloplasmin. Ceruloplasmin merupakan enzim yang disintesis pada hati dan mengandung 6 atom tembaga pada strukturnya sehingga hampir 90 persen tembaga yang ada dalam tubuh terkandung pada protein ini. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan ternyata ceruloplasmin memiliki fungsi ferrosksidase, yaitu mengubah Fe(II) menjadi Fe(III) sehingga memudahkan proses absorpsi oleh transferin.<sup>23</sup>



Protein ini berperan penting dalam proses absorpsi zat besi dan telah dikonfirmasi pada pasien aceruloplasmin. Aceruloplasmin merupakan kelainan genetik metabolisme zat besi yang diindikasikan dengan tingginya kandungan ferritin dalam serum akibat ketiadaan ceruloplasmin. Pasien yang mengalami aceruloplasmin dijumpai adanya deposit zat besi pada ganglia otak dan hati serta tingginya stres oksidatif pada otak pasien aceruloplasminemia. Hubungan yang ada antara ketiadaan ceruloplasmin dan patologi yang dihasilkannya membuktikan peranan penting ceruloplasmin terhadap absorpsi zat besi.<sup>24</sup>

Selain ceruloplasmin, hubungan antara tembaga dan zat besi juga terjadi pada proses absorpsi kedua logam ini di dalam usus. Telah diketahui bahwa proses absorpsi beberapa metal di usus dilaksanakan oleh "Divalent Metal Transporter 1" (DMT1), termasuk zat besi dan tembaga. Oleh karenanya, absorpsi zat besi dan tembaga saling berkompetisi satu sama lain. Berdasarkan penelitian,  $\text{Cu}^{1+}$  menghambat absorpsi zat besi di sel CaCo-2 dan begitu juga sebaliknya. Data seluler dan molekuler menunjukkan bahwa Cu dan Fe berinteraksi di usus melalui kompetisi transpor di enterocytes melalui DMT1.<sup>23</sup>

### Interaksi Zat Besi dan Vitamin C

Telah lama diketahui vitamin C sebagai promotor yang kuat terhadap penyerapan zat besi dari makanan dan dapat melawan efek penghambat dari fitat dan tanin. Beberapa penelitian menunjukkan

efek positif dari vitamin C terhadap status zat besi, namun tidak sedikit juga yang kurang berhasil. Ketidakkonsistenan hasil penelitian tergantung dari karakteristik bahan pangan yang dikonsumsi.<sup>25</sup>

Penelitian di India menunjukkan bahwa terjadi peningkatan Hb yang nyata setelah diberi 200 mg vitamin C selama 60 hari pada anak penderita anemia yang konsumsi pangan nabatinya rendah vitamin C dan zat besi. Hal yang sama juga diungkapkan dari hasil penelitian bahwa dengan pemberian 50 mg vitamin C setiap hari selama 8 minggu dapat memperbaiki status zat besi, tetapi pemberian suplementasi 2 g vitamin C yang diberikan pada orang dewasa dengan basis konsumsi daging, tidak menunjukkan perubahan status zat besi yang bermakna.<sup>26</sup>

Zat besi non-heme banyak dijumpai pada sumber pangan nabati, dan merupakan sumber zat besi terbesar masyarakat di negara berkembang, termasuk di Indonesia. Vitamin C dapat meningkatkan penyerapan zat besi bila dikonsumsi pada waktu bersamaan, karena vitamin C akan mengubah zat besi dari bentuk feri menjadi bentuk fero. Zat besi dalam bentuk fero lebih mudah diserap, selain itu vitamin C membentuk gugus zat besi-askorbat yang tetap larut pada pH lebih tinggi di dalam duodenum.<sup>6</sup>

Penelitian tentang konsumsi dosis tinggi vitamin C dalam jangka waktu cukup lama telah dilakukan dengan memberikan 2000 mg/hari kepada 17 subyek selama 4 bulan dengan mengontrol pola makan subyek. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin C berperan dalam meningkatkan penyerapan zat besi bila tubuh dalam keadaan kekurangan zat besi. Kemudian dilakukan penelitian berikutnya dengan memberikan buah jeruk sebagai sumber vitamin C sebanyak 25 mg dengan frekuensi 2 kali sehari selama 8 bulan setelah makan. Hasilnya menunjukkan, tidak terjadi kenaikan status zat besi.<sup>27</sup>

Hasil penelitian lain, mengenai suplementasi vitamin C dengan zat besi mengungkapkan bahwa, suplementasi vitamin C dengan zat besi yang diberikan pada ibu hamil penderita anemia, dapat meningkatkan kadar Hb ibu hamil secara efektif, namun menjadi tidak efektif jika kadar Hb ibu sudah normal.<sup>28</sup>

Temuan-temuan di atas menunjukkan bahwa efek vitamin C dalam meningkatkan kadar zat besi, tidak hanya tergantung pada status zat besi pada awal penelitian, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh bahan-bahan

lain yang terdapat dalam makanan yang dikonsumsi dan dapat mempengaruhi penyerapan zat besi.

## KESIMPULAN

Interaksi beberapa zat gizi mikro yang sering dijumpai dalam beberapa penelitian suplementasi tunggal dan kombinasi mengungkapkan bahwa suplementasi zat besi dengan zat seng akan menimbulkan efek sinergis jika diberikan bersama dengan makanan dan minuman. Namun, kombinasi jika diberikan bersama dengan minuman saja yang terjadi adalah zat besi dan zat seng berkompetisi dalam penyerapan.

Kombinasi suplementasi vitamin A dengan zat besi dapat diberikan karena berinteraksi secara sinergis dalam artian dapat meningkatkan kadar vitamin A dan zat besi secara bersamaan.

Mineral zat besi dan tembaga tidak dapat diberikan secara kombinasi karena akan terjadi kompetisi dalam proses penyerapan di dalam usus. Sementara suplementasi kombinasi antara vitamin C dan zat besi akan memberikan dampak yang nyata berupa kenaikan status zat besi, namun tergantung kepada subyek apakah sedang menderita anemia dan juga makanan yang dikonsumsi.

Dalam kenyataannya pemberian suplementasi kombinasi zat gizi agar memperhatikan: kondisi subjek, konsumsi makanan, cara pemberian dan juga penyerapan zat gizi tersebut dalam tubuh.

## RUJUKAN

1. Riset Kesehatan Dasar 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta 2008.
2. Dijkhuizen MA, Wieringa FT. Vitamin A, iron and zinc deficiency in Indonesia: Micronutrient interactions and effects of supplementation. *PhD Thesis*. The Netherlands: Wageningen University, 2001.
3. Purwaningsih E. Pengalaman suplementasi besi dan seng untuk menurunkan prevalensi anemia pada bayi umur 4-6 bulan: uji klinik di lapangan. *Jurnal Kedokteran Media Medika Indonesiana FK UNDIP* 2005; 40(3). Abstrak.
4. Lonnerdal B. "Vitamin-mineral Interactions". In: Bodwell CE, Erdman JW, editors. *Nutrient Interactions*. New York: Marcel Dekker Inc, 1988.
5. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. *Vitamin and Mineral Requirements in human nutrition, 2<sup>nd</sup> edition*. Geneva: WHO & FAO, 2004.
6. Almatsier S. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 2006.
7. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press, 2001. pp. 442-455.
8. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Archives of Toxicology* 2006; 80(1): 1-9.
9. Iyengar V, Pullakhandam R, Nair KM. Iron-Zinc interaction during uptake in human intestinal Caco-2 cell line: Kinetic analyses and possible mechanism. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2009; 46: 299-306.
10. Hemalatha S, Gautam S, Platel K, Srinivasan K. Influence of exogenous iron, calcium, protein and common salt on the bioaccessibility of zinc from cereals and legumes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2009; 23(2): 75-83.
11. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 442S-6S.
12. Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr*. 1985; 115(3): 411-4.
13. Davidsson L, Almgren A, Sandström B, Hurrell RF. Zinc absorption in adult humans: the effect of iron fortification. *Br J Nutr*. 1995; 74: 417-25.
14. Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr*. 2001; 85 Suppl 2: S181-S185.
15. Power HM, Heese H de V, Beatty DW, Hughes J, Dempster WS. Iron fortification of infant milk formula: the effect on iron status and immune function. *Annals of Tropical Paediatrics*. 1991; 11(1): 57-66.

16. Yanagishawa H, Miyakoshi Y, Kobayashi K, Sakae K, Kawasaki I, Suzuki Y, *et al.* Long-term intake of a high zinc diet causes iron deficiency anemia accompanied by reticulocytosis and extra-medullary erythropoiesis. *Toxicology Letters* 2009; 191(1): 15-19.
17. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(4): 271-81.
18. Suharno D, Muhilal, Karyadi D, West CE, Hautvast JGAJ. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet* 1993; 342: 1325-8.
19. Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F, Dib A, Zeder C, Hurrell RF, *et al.* Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3): 580-6.
20. Garg A, Abrol P, Tewari A, Sen R, Lal H. Effect of vitamin A supplementation on hematopoiesis in children with anemia. *J Clin Biochem.* 2005; 20(1): 85-6.
21. Tanumiharjo SA. Vitamin A and iron status are improved by vitamin A and iron supplementation in pregnant Indonesian women. *J Nutr.* 2002; 132(7): 1909-12.
22. Xu X, Pin S, Shedlock J, Harris ZL. "Copper". In: Caballero B, Allen L, Prentice A, editors. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Elsevier Academic Press, 2005.
23. Sharp P. The molecular basis of copper and iron interactions. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(4): 563-9.
24. Kono S, Miyajima H. Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia. *Biol Res.* 2006; 39(1): 15-23.
25. Hallberg L, Brune M, Rossander-Hulthén L. Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987; 498: 324-32.
26. Cook JD, Watson SS, Simpson KM, Lipschitz DA, Skikne BS. The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood* 1984; 64(3): 721-6.
27. Garcia OP, Diaz M, Rosado JL, Allen LH. Ascorbic acid from lime juice does not improve the iron status of iron-deficient women in rural Mexico. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(2): 267-73.
28. Sumarno I, Saraswati E, Prihartini S. Dampak suplementasi pil besi + folat dan vitamin C terhadap peningkatan kadar Hb pada ibu hamil anemia. *Penel Gizi Makan.* 1996; 19: 12-9.