

## Demir Eksikliği Anemisi ve Demir-Besin Ögesi Etkileşimleri

## Iron Deficiency Anemia and Iron-Nutrients Interactions

Bahar Yalçın<sup>1</sup> Derleme Makale  
Review ArticleGeliş tarihi/Received:  
22.09.2023Son revizyon teslimi/Last  
revision received:  
08.12.2023Kabul tarihi/Accepted:  
12.01.2024Yayın tarihi/Published:  
Nisan 2024

## Atıf/Citation:

Yalçın, B. (2024). *Iron Deficiency Anemia and Iron-Nutrients Interactions Journal of Kocaeli Health and Technology University*, 2(1), 13-29

DOI:

## ÖZET

Demir eksikliği, dünya çapında en yaygın mikro besin ögesi eksikliği olarak kabul edilir. Gelişmekte olan ülkelerde, küçük çocuklarda anemi prevalansı %50'ye yakındır ve bu aneminin yaklaşık yarısının demir eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aneminin başlıca sağlık sonuçları arasında erken doğum, anne ve çocuk ölüm riskinde artış, çocuklarda bilişsel ve fiziksel gelişimde bozulma, yetişkinlerde fiziksel performans ve iş verimliliğinde azalma ve yaşlılarda bilişsel gerileme gösterilebilir. Demir, hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi, doku oksijenasyonu, DNA, RNA ve protein sentezi, nörolojik gelişim ve enzim aktiviteleri gibi biyokimyasal işlevlerde rol alır. Demir eksikliği, demir alımı ve emilimi ile gereksinimler arasındaki uzun süreli negatif denge nedeniyle oluşur. Diyeti düzenlemek demir eksikliğini önlemek için en iyi ve sürdürülebilir stratejidir. Bir dizi diyet faktörü, demir ve diğer besin bileşenleri arasındaki etkileşimler demirin emilimini etkiler. Diyet değişiklikleri, ek besinler sağlayarak veya besin takviyeleri ile besin arasındaki olumsuz etkileşimleri önleyerek, farmakolojik tedavinin tamamlayıcısı olarak da işlev görebilir. Besin zenginleştirme ve demir takviyeleri de demir eksikliği anemisinin prevalansını azaltmak ve kontrol altına almak için uzun vadeli stratejilerdir. Bu derlemede demir eksikliği anemisi, tedavi yöntemleri, demir emilimini etkileyen faktörler ve bu faktörlerin demirle etkileşimleri özetlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** demir eksikliği, anemi, beslenme, besin ögesi

- <sup>1.</sup> Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü İstanbul, Türkiye, Fenerbahçe University- Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye; bahar.yalcin@fbu.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-4036-7096;



## ABSTRACT

Iron deficiency is considered the most common micronutrient deficiency in the world. In developing countries, the prevalence of anemia in young children is close to 50%, and about half of this anemia is thought to be due to iron deficiency. The main health consequences of anemia include preterm birth, increased risk of maternal and infant mortality, impaired cognitive and physical development in children, decreased physical performance and work productivity in adults, and cognitive decline in the elderly. Iron plays a role in biochemical functions such as the oxygen carrying capacity of hemoglobin, tissue oxygenation, DNA, RNA and protein synthesis, neurological development and enzyme activities. Iron deficiency is caused by a long-term negative balance between iron intake and absorption and requirements. Diet modification is the best and most sustainable strategy to prevent iron deficiency. A number of dietary factors and interactions between iron and other nutritional components affect the absorption of iron. Dietary changes can also act as a complement to pharmacological therapy by providing additional nutrients or preventing adverse interactions between nutritional supplements and food. Nutritional fortification and iron supplements are also long-term strategies to reduce the prevalence and control iron deficiency anemia. This article summarizes iron deficiency anemia, treatment methods, factors that affect iron absorption, and how these factors interact with iron.

**Keywords :** iron deficiency, anemia, nutrition, nutrients.

## 1. GİRİŞ

Demir, özellikle hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini sağlamadaki önemi, doku oksijenasyonundaki anahtar işlevi, deoksiriboz nükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezi, nörolojik gelişim ve enzim aktiviteleri gibi biyokimyasal işlevlerdeki önemi nedeniyle tüm canlı organizmalar için gerekli bir besin ögesidir (1). Demir eksikliği, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünyadaki en yaygın mikro besin ögesi eksikliği olarak kabul edilmektedir ve nüfusun %30'unu etkilemektedir (2). Küresel Hastalık Yüklü projesinde yer alan 26 değiştirilebilir ölüm risk faktörü arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (3). Gelişmekte olan ülkelerde, küçük çocuklarda anemi prevalansı %50'ye yakındır ve bu aneminin yaklaşık yarısının demir eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde bebekler, adölesanlar, doğurganlık çağındaki kadınlar ve yaşlılar gibi yüksek riskli kadınlarda sıklıkla görülmektedir (4). Gebelikte demir eksikliği anemisi, erken

doğum, düşük doğum ağırlığı ve doğum sonrası kanama ile ilişkilendirilirken; yenidoğanda ise nörolojik gelişimsel gecikmeye neden olarak geri dönüşü olmayan belirtilere sebep olur (5).

Erişkin bir insan vücudunda ortalama 3.5-4.5 g demir bulunur. Organizmada demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u da miyoglobinde, sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde yer alır. Demirin kalan %20-30'u gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem (RES) makrofajlarında depolanır. Demir metabolizması sıkı bir şekilde düzenlenirken, organizmadan aktif demir atılımı için normal fizyolojik bir mekanizma yoktur. Az miktarda gastrointestinal sistemden dökülen epitel hücreleri ile kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Diyet demirinin %10'u duodenumdan olmak üzere günde 1-2 mg demir emilir, 1-2 mg demir ise dışkı ile atılır (6,7). Demir eksikliği, demir alımı ve emilimi ile gereksinimler arasındaki uzun süreli negatif denge nedeniyle oluşur. Diyet bileşimindeki farklılıklar biyoyararlanımda büyük farklılıklara yol açabilir. Diyet değişiklikleri ve besin takviyesi gibi yöntemlerde besin ögesi eksikliği yönetilebilir (8). Katı vejetaryenlerin, bitki bazlı diyetlerdeki demirin biyoyararlanımının zayıf olması nedeniyle demir eksikliğine daha yatkın olduğu bilinmektedir (9). Bu derlemede demir eksikliği anemisi, tedavi yöntemleri, demir emilimini etkileyen faktörler ve besin ögesi etkileşimleri özetlenmektedir.

### 1.1. Demir Emilimi ve Metabolizması

Ortalama bir batı diyeti toplamda 15-20 mg demir içerir. Tüketilen demirin yaklaşık %10'u ağırlıklı olarak duodenumda ve daha az miktarlarda proksimal jejunumda emilir (7). Demir 2 formda bulunur: Hem (%10) ve hem olmayan veya inorganik demir (%90). Hem demir, hayvansal kaynaklı gıdalarda (kırmızı et, tavuk, balık vb.) hemoglobin veya miyoglobin formunda bulunur; büyük ölçüde ferröz ( $Fe^{+2}$ ) formdadır. Hem olmayan veya inorganik demir, bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunur ve büyük ölçüde ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formdadır (10). Ferrik demir, ferröz demirden farklı olarak, yüksek oranda çözünmez ve kolayca emilmez. Hem demirin %15-%20'si, hem olmayan demirin %5'inden azı emilir ve emilimleri farklıdır. Hem demir, emilim artırıcı kofaktörlere ihtiyaç duymadan kolaylıkla emilir (11). Demir endositoz adı verilen bir süreçle doğrudan bağırsak hücreleri tarafından alınır, burada hem oksijenaz, ferröz demirin halkasını kırarak serbest bırakır. Ferrik demir membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz demire redükte edilir. Hem olmayan demir, çinko, bakır ve kobalt gibi diğer metalik iyonları bir proton birleştirme mekanizması aracılığıyla da taşıyan divalen metal transporter 1 (DMT1) ile enterosite alınır (12). Emilen demir, enterositlerde depolanabilir veya dolaşıma girebilir ve karaciğerden türetilen plazma protein transferrine bağlı olarak vücutta taşınabilir. Daha sonra dokular

tarafından alınır ve kemik iliğinde eritropoez, kasta miyoglobin sentezi ve tüm solunum hücrelerinde oksidatif metabolizma gibi birçok işlem için kullanılır. Vücutta aktif bir demir atılım mekanizması yoktur. Vücuttan deri döküntüsü veya kanamalar yoluyla günde yaklaşık 1-2 mg demir kaybedilir. Sonuç olarak, demir homeostazı için günlük 1-2 mg bağırsak demir emilimi gereklidir. Büyüme, gebelik, menstrüasyon gibi fizyolojik durumlarda bu gereksinim artar. Bu arada, yaşlanan eritrositler fagosite edilirken RES tarafından her gün yaklaşık 25 mg demir geri dönüştürülür. Demir homeostazının çoğu demir geri dönüşümüne bağlıdır (10).

## 1.2. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, biyolojik olarak kullanılabilir demir rezervlerinin yokluğu ve dokulara demir iletiminin bozulduğunu gösteren semptomların varlığı ile karakterizedir. Fonksiyonel demir eksikliği, demir depolarının yeterli olmasına rağmen eritroid öncüllerin entegrasyonu için yetersiz olduğu durumu ifade ederken, mutlak demir eksikliği, demir depolarının büyük ölçüde azalması veya tamamen yok olması sonucu hepsidin seviyelerinde artışa neden olur. Demir eksikliği anemisi, hemoglobin seviyelerindeki azalmayla karakterizedir. Bu durum, demir depolarının tükenmesine ve demire bağımlı oksidatif enzim düzeylerinin azalmasına neden olarak dokulara oksijen taşınmasını bozar (13). Demir eksikliği anemisi, dünya çapında en yaygın beslenme bozukluğudur ve anemi vakalarının yaklaşık yarısından sorumludur (14). Anemi kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülmektedir. DSÖ'ye göre, kadınlarda aneminin %40-89'u demir eksikliği anemisi olarak nitelendirilmektedir. Bu oran Avrupa'da %22,9, Türkiye'de ise %27,8'tür (15,16). Demir eksikliği anemisinin ana nedeni, doku demir gereksinimleri ile vücut demir depoları arasındaki dengesizliktir. Yetersiz demir alımı, demir emiliminin azalması, demir gereksiniminin veya demir kaybının artması demir eksikliği anemisinin yaygın nedenleridir (11). Aneminin başlıca sağlık sonuçları arasında anne ve çocuk ölüm riskinde artış, çocuklarda bilişsel ve fiziksel gelişimde bozulma, yetişkinlerde fiziksel performans ve iş verimliliğinde azalma ve yaşlılarda bilişsel gerileme gösterilebilir (17). Demir eksikliği anemisinin klinik özellikleri, aneminin ciddiyetine, yaşına, komorbiditelere, kronikliğine ve başlangıç hızına bağlıdır. Erişkinlerde hipoksiye bağlı yorgunluk, istirahatte nefes darlığına, ilerleyen egzersiz dispnesi, vertigo, senkop, baş ağrısı, taşikardi görülebilir. Daha ağır vakalarda istirahat halindeyken dispne, anjina pectoris ve hemodinamik instabilite olabilir (9).

### 1.2.1. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Mikro besin ögesi eksikliğini önlemek için en iyi ve en sürdürülebilir strateji diyeti düzenlemektir. Diyet değişiklikleri, besin ve besin ögesi açısından yeterli ve çeşitli, demir açısından zengin bir diyet tüketimini artırmayı amaçlar. Demir açısından zengin besinlerin doğru miktarda doğru kombinasyonu hakkında basit ve pratik tavsiyeler sağlamaya odaklanır. Bununla birlikte, diyet değişiklikleri tek başına demir depolarını ve hemoglobini normal seviyelere getiremediğinde veya anemi şiddetli olduğunda demir takviyeleri kullanılır (11). Tedavide amaç, anemiyi düzeltmek ve demir depolarını doldurmaktır. Oral demir takviyeleri uygun maliyetli, kolay ulaşılabilir ve güvenilir olduğu için demir eksikliği olan bireylerde demir dengesini yeniden sağlamak için ilk tercih olarak kullanılmaktadır (12). Demir sülfat ve demir glukonat, temel demirin düşük maliyeti ve iyi biyoyararlanımı göz önüne alındığında, demirin tercih edilen iki oral preparatıdır. Bu takviyeler bulantı, kusma, ishal, kabızlık, hazımsızlık ve koyu renk dışkılama gibi yan etkilere neden olabilir. Oral demir intoleransı veya oral demir tedavisine uyumsuzluk, cerrahiye veya bir gastrointestinal duruma (çölyak, atrofik gastrit vb.) bağlı malabsorpsiyon, ağır kanama, transfüzyon almak istemeyen şiddetli anemi ve demir depolarının hızlı bir şekilde doldurulma ihtiyacı (ameliyat öncesi) gibi durumlarda parenteral demir tedavisi endikedir (11). Parenteral tedavinin yan etkileri hipertansiyon, bulantı, kusma, ateş, göğüs ağrısı, anafaksi, kas krampları, ürtiker, miyalji ve artralji şeklinde olabilir (12).

### 1.3. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler ve Besin Ögesi Etkileşimleri

Demir biyoyararlanımı, bağırsak tarafından emilen ve normal metabolik yollardan kullanılan veya depolanan, sindirilen demirin oranı olarak tanımlanır. Besinlerin demir içeriği biyoyararlanımını göstermez çünkü demir emilimi, başta demir formu olmak üzere bazı faktörlere bağlıdır. Bitkisel demir kaynakları genellikle hem olmayan demir içerdiğinden, demir içeriği yüksek olsa bile demir emilimi düşüktür. Kırmızı et ise, hem demir içerdiği için biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Bu nedenle demir içeren besinlerin tüketimi vücudun demir durumunu belirleyen ana faktörlerden biridir (8). Ayrıca demirin emilimi büyük ölçüde demirin ferröz ve ferrik formda olmasına bağlıdır. Diyetteki hem olmayan demir, öncelikle oksitlenmiş veya ferrik formdadır. Ferrik demir, pH'ı 3'ten yüksek olan çözeltilerde çökelirken, çoğu ferröz demir nötr bir pH'ta çözünür halde kalır. Bu nedenle, ferrik demirin daha az asidik olan proksimal ince bağırsakta emilmesi için önce midede çözünmesi ve şelatlanması gerekir. Bağırsak lümeninde demir salınırken besindeki diğer bileşenler tarafından şelasyon hızla gerçekleşir. Şelatörler, demir çözünürlüğü yoluyla demir emilimini etkileyen arttırıcılar ve inhibitörler olabilir. Bu nedenle, diyet bileşimi hem olmayan demirin emilimini etkileyen ana

faktörlerden biridir (Tablo 1) (18). Bir dizi diyet faktörü demir emilimini etkiler. Diyet değişiklikleri, ek besinler sağlayarak veya besin takviyeleri ile besin arasındaki olumsuz etkileşimleri önleyerek, farmakolojik tedavinin tamamlayıcısı olarak da işlev görebilir (19).

**Tablo 1. Demir emilimini etkileyen faktörler**

<b>Demir Emilimini Artıran Faktörler</b>	<b>Demir Emilimini Azaltan Faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Askorbik asit (c vitamini)</li><li>• Hayvansal besinler</li><li>• Besin işleme</li><li>• Asidik pH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fitatlar (kepekli tahıllar, baklagil ve tohumlar vb.)</li><li>• Polifenoller ve tanenler (çay, kahve, kakao vb.)</li><li>• Oksalatlar (baklagiller, koyu yeşil yapraklı sebzeler vb.)</li><li>• Kalsiyum tuzları</li><li>• Diğer geçiş metalleri (Zn, Cu)</li></ul>

### **1.3.1. Askorbik asit**

Askorbik asit, insanlarda hem olmayan demirin emilimini arttıran hayvansal besinler dışındaki tek diyet bileşenidir. Askorbik asit demiri ferröz halinde tutar ve daha çözünür bir bileşik olan şelat demir askorbat oluşturur, demirin inhibitör ligandlara bağlanmasını önler. Askorbik asidin uyarıcı etkisi, sadece askorbik asit inorganik demir ile verildiğinde gösterilmiştir ve bu etki besin ile alındığında daha da belirgindir. Sentetik C vitaminin de demirin emilimini meyve, sebze ve meyve sularındaki doğal askorbik asit ile aynı ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Ancak askorbik asit pişirme, endüstriyel işleme ve depolama sırasında bozunur ve dolayısıyla demir emilimini arttırıcı rolünü kaybeder (20). Demir eksikliği anemisi olan 440 (426 kadın, 14 erkek) hasta ile yapılan bir çalışmada, katılımcılar rastgele olarak 1:1 oranında iki gruba ayrılmıştır. Üç ay boyunca her gün 8 saatte bir 100 mg oral demir tableti artı 200 mg C vitamini veya yalnızca 100 mg demir tableti almışlardır. Çalışma sonunda tek başına oral demir takviyeleri, hemoglobin seviyelerindeki değişim ve demir emilimini iyileştirmede oral demir takviyeleri artı C vitaminine eşdeğer bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada, düşük demir depoları olan 18-44 yaş arasındaki sağlıklı kadınlar (n=89) iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba demirle zenginleştirilmiş kahvaltılık gevrek (ferröz sülfat olarak 16 mg Fe), süt ve iki altın kivi; diğer gruba ise kahvaltılık gevrek, süt ve muz verilmiştir. Çalışma sonunda kivi verilen grupta muz verilen gruba göre serum ferritin seviyesi anlamlı olarak artış göstermiştir. Ortalama çözünür transferrin reseptör konsantrasyonları, kivi grubunda muz grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Muz ile karşılaştırıldığında demir takviyeli bir kahvaltılık gevreğin kivi ile tüketilmesi demir durumunu

iyileştirmiştir (22). Dokuz çalışma ve 905 katılımcıyı kapsayan bir meta-analizde, demir eksikliği tanısı alan bireylerde demir ile askorbat veya oral demir artı C vitamini müdahaleleri ile sadece oral demir arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (23). Demir eksikliği olan 122 kadının (serum ferritin $\leq$ 40 ug/L, Hb $\geq$ 110 g/L) dahil edildiği bir çalışmada serum ferritin, çözümlü transferrin reseptörü ve hemogloblin konsantrasyonlarına bakılmıştır. 16 hafta boyunca normal diyetlerine ek olarak demirle zenginleştirilmiş meyve suyu (mikrokapsüllenmiş demir pirofosfat olarak 18 mg demir ve 95 mg askorbik asit içeren) verilmiştir. Kontrol grubuna ise demir içermeyen meyve suyu verilmiştir. Demir durumu sadece demir ile zenginleştirilmiş meyve suyu tüketen kadınlarda iyileşme göstermiştir (24). Başka bir çalışmada yeterli demir durumuna sahip 8-30 yaş arası 29 kadın katılımcıya 8 hafta boyunca 50 g demirle zenginleştirilmiş yulaf gevreği (hem içermeyen demir kaynağı olarak) ve günün ikinci yarısında 200 mL portakal suyu (C vitamini kaynağı olarak) verilmiştir. Demir durumu başlangıçta, 4 hafta sonra ve 8 hafta sonra hematokrit, hemoglobin, serum ferritin ve serum demir analiziyle değerlendirilmiştir. Hematokrit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmış olup, başlangıçta daha düşük C vitamini alımının daha etkili bir diyet müdahalesiyle ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (25). Sabahları oral demir takviyesi ile birlikte askorbik asit alımının etkileri değerlendirildiği bir çalışmada, 80 mg askorbik asitin demir emilimini %30 artırdığı, ancak 500 mg askorbik asitin daha fazla bir etki sağlamadığı belirlenmiştir. Tek başına kahve tüketiminin demir emilimini %54 azalttığı, kahvaltıda kahve ile birlikte yaklaşık 90 mg askorbik asit içeren portakal suyu tüketiminin demirin emilimini %66 azalttığı gözlenmiştir. Sabahları kahve veya kahvaltıyla birlikte 100 mg demir dozu tüketmekle karşılaştırıldığında, sadece portakal suyuyla birlikte tüketilmesinin demir emiliminde ~ 4 kat artış ve doz başına ~20 mg daha fazla demir emilimi sağladığı saptanmıştır (26).

### 1.3.2. Polifenoller

Polifenoller sebze, meyve, çay, kahve, meyve suyunda bulunur ve çeşitli tahıllar da dahil olmak üzere birçok sebzenin ortak bileşenleridir. Fenolik bileşikler gastrointestinal lümeninde demir ile kompleks şelat oluşumu yoluyla demir alımını engeller ve demirin emilim için daha az kullanılabilir olmasını sağlar. Polifenollerin demir alımı üzerindeki inhibitör etkisi doza bağımlıdır (27). Demir emilimi inhibisyonunun derecesi, fenolik bileşiklerin miktarı ve tipi, demir bileşiği türü ve pH seviyesi ile ilişkilendirilebilir. Kahveden elde edilen klorojenik asit gibi fenolik asitler, bitki çaylarında bulunanlar gibi monomerik flavonoidler ve siyah çay ve çikolatada bulunan kompleks polimerizasyon ürünleri,

önemli inhibitör fenolik bileşiklerden bazılarıdır (28). Bir sistematik derlemede (7 çalışma, 133 katılımcı), polifenol tüketimi ile demir durumu, inflamatuvar belirteçler ve serum lipid profili arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaların süresi 56-145 gün arasında değişmekte olup besinlerin ve takviyelerin toplam polifenolik içeriği 45-1015 mg/100g arasındaydı. Genel olarak polifenollerin demir durumunu etkilemediği ve çoğu durumda inflamatuvar belirteçlerde ve lipid profilinde iyileşmelerin olduğu gözlenmiştir (29). Bir başka çalışmada kalıtsal hemokromatozlu hastalarda (n=14) siyah çay tozu, kakao tozu ve üzüm suyu ekstraktından oluşan polifenol takviyesinin demir emilimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Polifenol takviyesi, 500 g'lık bir demir çözeltisine eklenen 2 g karışımda %80'e kadar demir çökeltmesini sağlamıştır. Polifenol takviyesinin fraksiyonel demir emilimini ~%40 oranında azalttığı ve polifenol içeren öğünlerin fraksiyonel demir emiliminin plaseboya göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, polifenol takviyesinin yemeklerle birlikte alındığında diyetdeki demir emilimini azaltabileceği ve böylece kalıtsal hemokromatozlu hastalarda vücut demir birikimini ve flebotomi sıklığını azaltabileceği öne sürülmüştür (30). Güney Afrika'nın Kuzey Batı Bölgesi'ndeki kesitsel THUSA (Güney Afrikalıların Kentleşmesi Sırasında Geçiş ve Sağlık) çalışmasına katılan Afrikalı yetişkinlerin (15-65 yaş arası 1605 kişi) siyah çay tüketimi ile serum ferritin ve hemoglobin konsantrasyonları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çay tüketiminin, demir eksikliği riski taşıyan çeşitli alt popülasyonlarda demir durumu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan (n=25) ve olmayan (n=21) sağlıklı kadınlara buğday unu bazlı bir öğünle birlikte izotopik olarak etiketlenmiş ferrik sodyum EDTA (NaFeEDTA) olarak 6 mg Fe ile 300 mL geleneksel Fas çayı veya su verilmiştir. Çay tüketiminin, demir eksikliği anemisi olan ve olmayan kadınlarda NaFeEDTA'dan demir emilimini %85'ten fazla azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, demir eksikliği anemisi olan kadınların çayla veya çaysız tükettikleri buğday unu bazlı yemeklerdeki fraksiyonel demir emilimi, anemik olmayan kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur (32). Ndiaye ve arkadaşları, Senegalli anne ve çocuklarda demir sülfat veya demir fumarat ile güçlendirilmiş buğday ekmeği ile polifenol açısından zengin çay tüketiminin demir emilimini %56-72 oranında azalttığını göstermişlerdir (33).

#### 1.3.4. Fitatlar

Bazı bitkisel besinler, yüksek düzeyde fitik asit, magnezyum, potasyum ve kalsiyum tuzları içerir. Fitik asit nötr pH'ta bir ve iki değerlikli diyet mineral katyonlarına bağlandığında fitat kompleksleri oluşturur (34). Fitatlar birçok mineralin biyoyararlanımı üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. İnsan vücudunda fitaz enziminin olmaması



nedeniyle sindirilemez ve ince bağırsakta emilemezler. Gastrointestinal sistemde diyet demiri ile kompleks oluştururlar. Fitatlar öğütme, ısıtma, ıslatma, çimlenme ve fermantasyon gibi prosedürler kullanılarak besinlerden uzaklaştırılabilir veya parçalanabilirler (18). Fitatın demir emilimi üzerindeki inhibe edici etkisi de doza bağlıdır. Demir emiliminin inhibisyonu, düşük fitat konsantrasyonlarında (2–10 mg/öğün fitat-fosfor) meydana gelir. Bu nedenle tahıl ve baklagillere dayalı diyetler için, demir emiliminin artırılmasından önce fitat-demir molar oranlarının en az 1:1'den az ve tercihen 0.4:1'den az olması gerekir (35). Al Hasan ve arkadaşları Bangladeşli 717 gebe kadının diyetlerinde fitat alımının demir ve çinko emilimini engellediğini gözlemlemiştir (36). İsveçli 55 kadın ile yapılan bir çalışmada, 12 haftalık yüksek fitatlı ekmek veya düşük fitatlı ekmek tüketiminden sonra demir durumunda anlamlı bir fark saptanmamıştır (37). Troesch ve arkadaşları fitazın, fitat bakımından zengin öğünlerde demir ve çinko emilimini iyileştirebileceği sonucuna varmışlardır (38).

### 1.3.5. Kalsiyum

Kalsiyum demir etkileşimleri için iki temel etki mekanizması önerilmiştir. İlk mekanizma, luminal kalsiyumun iki değerli DMT1 reseptörlerinin içselleştirilmesine yol açması ve luminal demirin enterositlere transferini sınırlamasıdır. Diğer mekanizma, kalsiyumun enterosit bazolateral membran boyunca demir transferine müdahale etmesidir (39). Ríos-Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 33-47 yaş arası kadınlar (n=26) 34 gün boyunca  $\text{CaCO}_3$  (n=13) olarak 600 mg elementel Ca/gün veya plasebo (n=13) almak üzere rastgele atanmıştır. Başlangıçta veya tedaviden sonra hem Fe ve hem olmayan Fe biyoyararlanımı açısından hiçbir fark gözlenmemiştir (40). Başka bir çalışmada 3 ana öğün ile servis edilen 3 kalsiyum kaynağının 4-d diyetten hem-demir-olmayan emilim üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 21-34 yaşları arasındaki 14 kadının dahil olduğu çalışmada diyetler kalsiyum kaynağında şu şekilde farklılık göstermiştir: düşük kalsiyum içeriğine sahip temel bir diyet (224 mg Ca/d), her öğünde servis edilen bir bardak süt ile temel diyet (826 mg Ca/d), kalsiyum laktatlı bir temel diyet (802 mg Ca/d) ve kalsiyum içeren bir süt mineral izolatu olan bir temel diyet (801 mg Ca/d). Tüm diyetler 13,2 mg demir içermekteydi. Temel diyet ve süt, kalsiyum laktat veya süt mineral izolatu ile takviye edilmiş temel diyet arasında hem demir emiliminde anlamlı bir fark saptanmamıştır (41). Benkhedda ve arkadaşlarının 13 kadın katılımcı ile yaptığı çalışmada, 500 mg kalsiyum takviyesinin tek öğünden alınan demir emilimini %10,2'den %4,8'e düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, kalsiyum etkisi, benzer demir depolarına sahip bireyler arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Vücutta depolanan demir düzeyleri

ve diyet türü dışında, fizyolojik veya genetik değişkenlerin, benzer vücut demir depolarına sahip kişilerde demir emilimini önemli ölçüde etkilediği sonucuna varılmıştır (42). Bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında besinlerden ve takviyelerden alınan kalsiyumun demir parametreleri üzerindeki etkisi özetlenmiştir. Kısa süreli demir emilimi çalışmalarında, kalsiyum alımının istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük etki büyüklüğüne sahip olumsuz bir etkisi tespit edilmiştir. Günlük yüksek kalsiyum alımının genel olarak serum ferritin konsantrasyonunda orta derecede bir azalmaya neden olduğu, ancak serum hemoglobin konsantrasyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (39). Candia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınlarda kalsiyum tuzlarının hem olmayan demir biyoyararlanımı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bireylere dört farklı günde bir gece aç kaldıktan sonra 5 mg Fe (FeSO<sub>4</sub>) ile 800 mg elementel kalsiyum verilmiştir. Sonuç olarak hem olmayan demirin biyoyararlanımında önemli bir düşüş gözlemlenmiştir (43).

### 1.3.6. Çinko

Demir-çinko etkileşimlerinin bağırsak emilimi sırasında belirli bir taşıyıcı proteinde rekabet yoluyla meydana geldiği varsayılmıştır, ancak kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Bağırsak hücre kültürü ve deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar demir taşıyıcı ekspresyonunun ve demir düzenleyici proteinlerin çinko ile modülasyonunu göstermiştir. Çinko, DMT1 ve ferroportin 1 (FPN1) ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla bağırsak hücrelerinde demir alımını ve transselüler taşınmayı indükler. Bu nedenle, çinko, bağırsak demir emilimi ve doku demir dağılımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan anahtar bir modülatör gibi görünmektedir. Bu düzenleme, DMT1 ve FPN1 gibi proteinlerin seviyeleri üzerinden gerçekleşmektedir (44). Olivares ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sulu çözelti olarak verilen 1:1 mol oranında düşük ve yüksek dozlarda çinkonun demirin biyoyararlanımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Düşük dozlarda (0,59 mg) çinkonun demir biyoyararlanımı üzerinde anlamlı bir etkisi görülmezken, daha yüksek dozlarda verilen çinkonun (11,71 mg) demir biyoyararlanımını %56 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir (p=0.001). Çinkonun demir biyoyararlanımı üzerindeki inhibitör etkisi, bağırsak lümeninde bulunan her iki mineralin toplam miktarına bağlı olduğu düşünülmüştür (45). Sağlıklı çocuklarda çinko takviyesinin demir durumu üzerindeki etkisine bakılan bir çalışmada, yaşları 8-9 olan 30 çocuk rastgele iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubun 3 ay boyunca plasebo (%10 sorbitol) çalışma grubuna öğünle birlikte 10 mg çinko/gün verilmiştir. Çalışma grubunda oral çinko takviyesinden sonra bazal serum demir konsantrasyonları önemli ölçüde azaltmıştır,

ancak anemi gelişimi gözlenmemiştir. Bu çalışma fizyolojik dozlarda uzun süre oral çinko desteğinin sağlıklı çocuklarda demir emilimini inhibe ettiğini göstermiştir (46).

## 2. SONUÇ

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık karşılaşılan mikro besin ögesi eksikliklerinden biridir ve demir alımı gereksinimin altında olduğunda gelişir. Yapılan tek öğün çalışmalarında demir emilimini engelleyen veya artıran diyet bileşenlerinin manipüle edilmesinin etkileri gösterilmiş olsa da toplam demir alımı ile demir durumu arasında çok az ilişki vardır. Bunun nedeni, demir alımını artıran ve azaltan faktörler arasındaki dengenin yeterince dikkate alınmaması olabilir. Demir eksikliği anemisinde demir ve diğer besin bileşenleri arasındaki etkileşimler hem olmayan demirin emilimini etkiler. Demir eksikliğini tedavi etmek için kullanılacak en başarılı beslenme yaklaşımları çoklu yaklaşımlar olmalıdır. Artan demir alımı (özellikle hem demir) ve demir emilimini arttırıcılar; demir emilim inhibitörlerinin alımının azalmasının yanı sıra demir emilim inhibitörlerinin optimal zamanlaması bu çoklu yaklaşımlara örnek olabilir. Bitkisel kaynaklı besinlerin demir biyoyararlanımını artırmak için çimlenme, fermentasyon, ıslatma, öğütme ve ısıtma gibi işleme tekniklerinin kullanılması da dikkate alınmalıdır. Ayrıca, besin zenginleştirme ve demir takviyeleri gibi uzun vadeli stratejiler, demir eksikliği anemisinin prevalansını azaltmak ve kontrol altına almak için önemlidir. Sonuç olarak, demir eksikliği anemisiyle mücadelede başarılı olmak için beslenme yaklaşımlarının karmaşıklığını ve çoklu faktörleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chouraqui JP. (2022). Dietary Approaches to Iron Deficiency Prevention in Childhood—A Critical Public Health Issue. *Nutrients*, 14(8), 1604. <http://dx.doi.org/10.3390/nu1408160>
2. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. (2022). Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1), e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
4. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. (2020). Iron Deficiency Anemia in Children Residing in High and Low-Income Countries: Risk Factors, Prevention, Diagnosis and Therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 12(1), e2020041. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.041>
5. Munro MG. (2023). Heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia: framing the issue. *International Journal of Gynecology&Obstetrics*, 162, 7-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14943>
6. Evim MS, Baytan B, Güneş AM (2012). Demir ve Demir Metabolizması, *Güncel Pediatri*, 10(2), 65-69.
7. Çayır A, Fettah A, Şaylı TR, Dinlen N. (2012). Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde İki ve Üç Değerlikli Demirin Etkinliği ve Multivitamin Desteğinin Tedaviler Üzerine Etkisi. *Çocuk Dergisi*, 12 (2), 72-77. <https://doi.org/10.5222/j.child.2012.072>
8. Malhotra U, Roy M, Sontakke M, Choudhary P. (2023). A recent paradigm on iron absorption, prevalence, and emerging dietary approaches to eradicate iron deficiency. *Food Bioengineering*, 2(1), 53-63. <https://doi.org/10.1002/fbe2.12042>
9. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. (2016). Iron deficiency anaemia. *Lancet*, 387(10021), 907–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
10. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. (2019). A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*, 6(3), 85. <https://doi.org/10.3390/medicines6030085>

11. Barragán-Ibañez G, Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñañiel CO. (2016). Iron deficiency anaemia. *Revista Médica del Hospital General de México*, 79(2), 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.008>
12. Yıldız A. (2017). Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 10 (3), 182-7
13. Perera, D. N., Palliyaguruge, C. L., Eapasinghe, D. D., Liyanage, D. M., Seneviratne, R. A. C. H., Demini, S. M. D., Jayasinghe, J. A. S. M., Faizan, M., Rajagopalan, U., Galhena, B. P., Hays, H., Senathilake, K., Tennekoon, K. H., & Samarakoon, S. R. (2023). Factors affecting iron absorption and the role of fortification in enhancing iron levels. *Nutrition Bulletin*, 48(4), 442–457. <https://doi.org/10.1111/nbu.12643>
14. Short MW, Domagalski JE. (2013). Iron deficiency anemia: evaluation and management. *American Family Physician*, 87(2), 98–104.
15. World Health Organization (2015). The Global Prevalence of Anaemia in 2011. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf)
16. Saydam BK, Genc RE, Sarac F, Turfan EC. (2017). Prevalence of anemia and related factors among women in Turkey. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(2), 433–438. <https://doi.org/10.12669/pjms.332.11771>
17. Dev S, Babitt JL. (2017). Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*, 21, 6-20. <https://doi.org/10.1111/hdi.12542>
18. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. (2022). Iron absorption: factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*, 7(24), 20441-20456. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>
19. Prentice AM, Mendoza YA, Pereira D, Cerami C, Wegmuller R, Constable A, Spieldenner J. (2017). Dietary strategies for improving iron status: balancing safety and efficacy. *Nutrition Reviews*, 75(1), 49–60. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw055>
20. Cook JD, Reddy MB. (2001). Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet 1,2. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 73. 93-98. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.1.93>
21. Li, N., Zhao, G., Wu, W., Zhang, M., Liu, W., Chen, Q., & Wang, X. (2020). The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(11), e2023644. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23644>

22. Beck K, Conlon CA, Kruger R, Coad J, Stonehouse W. (2011). Gold kiwifruit consumed with an iron-fortified breakfast cereal meal improves iron status in women with low iron stores: a 16-week randomised controlled trial. *The British Journal Of Nutrition*, 105(1), 101–109. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003144>
23. Loganathan, V., Bharathi, A., Prince, A. M., & Ramakrishnan, J. (2023). Treatment efficacy of vitamin C or ascorbate given as co-intervention with iron for anemia - A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Clinical Nutrition ESPEN*, 57, 459–468. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.07.081>
24. Blanco-Rojo R, Pérez-Granados AM, Toxqui L, González-Vizcayno C, Delgado MA, Vaquero MP. (2011). Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *The British Journal of Nutrition*, 105(11), 1652–1659. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005490>
25. Skolmowska, D., & Głabska, D. (2022). Effectiveness of Dietary Intervention with Iron and Vitamin C Administered Separately in Improving Iron Status in Young Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11877. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911877>
26. von Siebenthal, H. K., Moretti, D., Zimmermann, M. B., & Stoffel, N. U. (2023). Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *American Journal of Hematology*, 98(9), 1356–1363. <https://doi.org/10.1002/ajh.26987>
27. Milman NT. (2020). A review of nutrients and compounds, which promote or inhibit intestinal iron absorption: making a platform for dietary measures that can reduce iron uptake in patients with genetic haemochromatosis. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 7373498. <https://doi.org/10.1155/2020/7373498>
28. Dueik V, Diosady LL, Chen B. (2017). Iron-Polyphenol Interaction Reduces Iron Bioavailability in Fortified Tea: Competing Complexation to Ensure Iron Bioavailability. *Journal of Food Quality*. 2017. 10.1155/2017/1805047.
29. Speer, H., D'Cunha, N. M., Botek, M., McKune, A. J., Sergi, D., Georgousopoulou, E., Mellor, D. D., & Naumovski, N. (2019). The Effects of Dietary Polyphenols on Circulating Cardiovascular Disease Biomarkers and Iron Status: A Systematic Review. *Nutrition and Metabolic Insights*, 12, 1178638819882739. <https://doi.org/10.1177/1178638819882739>

30. Buerkli, S., Salvioni, L., Koller, N., Zeder, C., Teles, M. J., Porto, G., Habermann, J. H., Dubach, I. L., Vallelian, F., Frey, B. M., Moretti, D., Baumgartner, J., & Zimmermann, M. B. (2022). The effect of a natural polyphenol supplement on iron absorption in adults with hereditary hemochromatosis. *European Journal of Nutrition*, *61*(6), 2967–2977. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02829-8>
31. Hogenkamp PS, Jerling JC, Hoekstra T, Melse-Boonstra A, MacIntyre UE. (2008). Association between consumption of black tea and iron status in adult Africans in the North West Province: The THUSA study. *The British Journal of Nutrition*, *100*(2), 430–437. <https://doi.org/10.1017/S000711450889441X>
32. Lazrak, M., El Kari, K., Stoffel, N. U., Elammari, L., Al-Jawaldeh, A., Loechl, C. U., Yahyane, A., Barkat, A., Zimmermann, M. B., & Aguenou, H. (2021). Tea Consumption Reduces Iron Bioavailability from NaFeEDTA in Nonanemic Women and Women with Iron Deficiency Anemia: Stable Iron Isotope Studies in Morocco. *The Journal of Nutrition*, *151*(9), 2714–2720. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab159>
33. Ndiaye NF, Idohou-Dossou N, Bürkli S, Diouf A, Loucoubar C, Guiro AT, Zimmermann MB, Wade S, Moretti D. (2020). Polyphenol-rich tea decreases iron absorption from fortified wheat bread in Senegalese mother-child pairs and bioavailability of ferrous fumarate is sharply lower in children. *European Journal of Clinical Nutrition*, *74*(8), 1221–1228. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0601-z>
34. Castro-Alba V, Lazarte CE, Bergenståhl B, Granfeldt Y. (2019). Phytate, iron, zinc, and calcium content of common Bolivian foods and their estimated mineral bioavailability. *Food Science & Nutrition*, *7*(9), 2854-2865. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1127>
35. Gibson RS, Raboy V, King JC. (2018). Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutrition Reviews*, *76*(11), 793–804. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy028>
36. Al Hasan SM, Hassan M, Saha S, Islam M, Billah M, Islam S. (2016). Dietary phytate intake inhibits the bioavailability of iron and calcium in the diets of pregnant women in rural Bangladesh: a cross-sectional study. *BMC Nutrition*, *2*, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40795-016-0064-8>
37. Hoppe M, Ross AB, Svelander C, Sandberg AS, Hulthén L. (2019). Low-phytate wholegrain bread instead of high-phytate wholegrain bread in a total diet context did not improve iron status of healthy Swedish females: a 12-week, randomized, parallel-design intervention study. *European Journal of Nutrition*, *58*(2), 853–864.

<https://doi.org/10.1007/s00394-018-1722-1>

38. Troesch B, Jing H, Laillou A, Fowler A. (2013). Absorption studies show that phytase from *Aspergillus niger* significantly increases iron and zinc bioavailability from phytate-rich foods. *Food and Nutrition Bulletin*, 34 (2 Suppl), 90–101.  
<https://doi.org/10.1177/15648265130342S111>
39. Abioye AI, Okuneye TA, Odesanya AO, Adisa O, Abioye AI, Soipe AI, Ismail KA, Yang JF, Fasehun LK, Omotayo MO. (2021). Calcium Intake and Iron Status in Human Studies: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Trials and Crossover Studies. *The Journal of Nutrition*, 151(5), 1084–1101.  
<https://doi.org/10.1093/jn/nxaa437>
40. Ríos-Castillo, I., Olivares, M., Brito, A., de Romaña, D. L., & Pizarro, F. (2014). One-month of calcium supplementation does not affect iron bioavailability: a randomized controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(1), 44–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.06.007>
41. Grønder-Pedersen L, Bukhave K, Jensen M, Højgaard L, Hansen M. (2004). Calcium from milk or calcium-fortified foods does not inhibit nonheme-iron absorption from a whole diet consumed over a 4-d period. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(2), 404–409.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.404>
42. Benkhedda K, L'abbé MR, Cockell KA. (2010). Effect of calcium on iron absorption in women with marginal iron status. *The British Journal Of Nutrition*, 103(5), 742–748.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114509992418>
43. Candia V, Ríos-Castillo I, Carrera-Gil F, Vizcarra B, Olivares M, Chaniotakis S, Pizarro F. (2018). Effect of various calcium salts on non-heme iron bioavailability in fasted women of childbearing age. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49, 8-12.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.04.029>
44. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. (2019). Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption?. *Nutrients*, 11(8), 1885. <https://doi.org/10.3390/nu11081885>
45. Olivares M, Pizarro F, Ruz M. (2007). New insights about iron bioavailability inhibition by zinc. *Nutrition*, 23(4), 292–295. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.006>



46. de Brito NJ, Rocha, ÉD, de Araújo Silva A, Costa JB, França MC, das Graças Almeida M, Brandão-Neto J. (2014). Oral zinc supplementation decreases the serum iron concentration in healthy schoolchildren: a pilot study. *Nutrients*, 6(9), 3460–3473.  
<https://doi.org/10.3390/nu6093460>