

اثرات عصبی - تکاملی فقر آهن

نسبیه روزبه: دکترای تخصصی بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مراقبت‌های مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
فاطمه عبدی: دانشجوی دکترای تخصصی، دفتر تحقیقات و فناوری دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
فریده کاظمی: دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
*** فرین سلیمانی:** دانشیار، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). soleimani_farin@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۲۱

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: کمبود ریزمغذی‌ها یک مشکل اساسی بهداشتی است که همه سنین، به‌ویژه کودکان در کشورهای در حال توسعه در معرض خطر آن هستند. یکی از این ریزمغذی‌ها، آهن است که کمبود شدید یا طولانی‌مدت آن به کم‌خونی فقر آهن منجر می‌گردد. کم‌خونی فقر آهن می‌تواند بر رشد و تکامل کودکان تأثیر بگذارد. این مطالعه مروری به بررسی تأثیر کمبود این ریزمغذی بر جنبه‌های مختلف عصبی-تکاملی کودکان در مطالعات مختلف پرداخته است.

روش کار: با استفاده از کلیدواژه‌های "فقر آهن، کودک، شیرخوار، تکامل، تأخیر تکامل" مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، ISI، Scopus، Google scholar، Iranmedex و SID، جستجو گردید و ۱۵۰ مقاله با‌بای شد که رابطه دو متغیر اصلی فقر آهن، تکامل کودک و عوارض سیستم عصبی را بررسی می‌کردند. پس از بررسی توسط گروه تحقیق، درنهایت ۶۲ مقاله وارد مطالعه گردید. داده‌های منتشر شده از سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۴ در این بررسی گنجانده شد.

یافته‌ها: بررسی مطالعات نشان داد که فقر آهن در دوران پس از تولد می‌تواند منجر به اختلال متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی، هیپومیلینیزاسیون در مغز، کاهش توجه، کاهش توانایی یادگیری، کم‌توانی شناختی، اختلالات سیستم شنوایی، الگوی غیرطبیعی خواب و تأخیر تکاملی گردد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اهمیت سلامت کودکان به‌عنوان سرمایه‌های آینده کشور و با توجه به اثرات کمبود آهن بر تکامل و ایجاد عوارض در سیستم عصبی، لازم است تدابیری جهت پیشگیری، تشخیص و درمان به‌موقع فقر آهن اتخاذ شود تا از پیامدهای کمبود آن پیشگیری نماییم.

کلیدواژه‌ها: فقر آهن، کودک، شیرخوار، تکامل، تأخیر تکامل

مقدمه

۲۷٪ کودکان قبل از سن مدرسه از کم‌خونی فقر آهن رنج می‌برند (۴). مطالعات انجام شده در ایران نشان می‌دهد که ۱۶ درصد زنان کشور بخصوص در دوران بارداری به آنمی فقر آهن دچار هستند (۵). کمبود آهن و کم‌خونی ناشی از آن یکی از مشکلات شایع در کشور است. یافته‌ها نشان می‌دهند که ۳۷/۸ درصد کودکان ۲۳-۱۵ ماهه و ۱۸/۲ درصد کودکان ۶ ساله از کمبود آهن رنج می‌برند (۶). در دوران بارداری آهن مادری پس از اتصال به ترانسفرین مادری به جفت منتقل می‌شود (۷). در جفت آهن به پروتئین دیگری به نام ترانسفرین جنینی، متصل می‌گردد و وارد گردش خون جنین می‌شود (۸). حاملگی‌های پرخطر با اختلالات تکاملی پس از تولد همراه است

کمبود آهن شدید یا طولانی مدت می‌تواند به کم‌خونی فقر آهن (Iron-deficiency anemia) منجر شود. عواملی مانند مصرف یا جذب ناکافی آهن و یا افزایش نیازهای آهن با توجه به رشد و از دست دادن آهن ناشی از خونریزی، باعث فقر آهن می‌شود و می‌تواند به تولید هموگلوبین ناکافی و کم‌خونی منجر شود (۱). شیوع کم‌خونی فقر آهن با سن، جنس، نژاد، رژیم غذایی و عوامل اقتصادی و اجتماعی در ارتباط است (۲). کمبود ریزمغذی‌ها یک مشکل بهداشت عمومی مهم است که کودکان و زنان باردار به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه در معرض خطر آن هستند (۱، ۳). سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که ۴۱٪ زنان و

استخراج گردید و پس از مطالعه چکیده، مقالاتی که عنوان آن‌ها با موضوع مورد هم‌خوانی نداشت حذف گردیدند. برای بررسی متون با استفاده از کلمات کلیدی " فقر آهن (Iron deficiency)، آنمی فقر آهن (Iron deficiency anemia)، کودک (Child)، نوزاد (Neanate)، شیرخوار (Infant) تکامل (Development)، تکامل شناختی (Mental Development)، تأخیر تکامل (Developmental Delay)، اختلال تکامل (Developmental Disorder)" و معادل انگلیسی آن‌ها جستجو توسط دو نفر از نویسندگان که دانشجوی دکتری تخصصی بوده و دارای گواهینامه کارگاه‌های مربوطه بودند، انجام شد و مقالات به زبان فارسی یا انگلیسی و عمدتاً از نوع تجربی یا مورد-شاهدی و مقالاتی که در مجلات با فرایند مرور دقیق (Peer Review) چاپ شده بودند و رابطه دو متغیر اصلی فقر آهن، تکامل کودک و عوارض سیستم عصبی را بررسی می‌کردند، انتخاب شدند و در مجموع ۱۵۰ مقاله بازیابی شد. پس از مطالعه عنوان و چکیده و پس از حذف موارد تکراری، در نهایت ۶۲ متن کامل مقاله توسط پژوهشگران مورد بررسی دقیق قرار گرفت. مقالات به ترتیب اهمیت و ارتباطی که با موضوع داشتند مرتب شدند. نکات اصلی که به‌منظور اشاره در مقدمه در نظر گرفته شد جداگانه یادداشت شدند. بخش‌هایی از هر مقاله را که ممکن بود در مرور وارد شود، مشخص شد. نقاط ضعف و قوت هر یک از مقالات یادداشت شد و یک جمع‌بندی جامع از مقالات انجام گرفت. همه داده‌های منتشر شده از سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۴ میلادی در این بررسی گنجانده شدند.

یافته‌ها

تأثیر آهن بر سیستم عصبی مرکزی

انتقال آهن به مغز و جذب آن در دوره پس از تولد به سرعت صورت می‌گیرد (۱۳). آهن مغز ممکن است "آزاد" و یا در اتصال با ترانسفرین، فریتین، لاکتوفرین، آنزیم‌ها و لیپیدها در بافت مغز دیده شود (۱۴). توزیع آهن در تمام مناطق مغز یکنواخت صورت نمی‌گیرد (۱۵) قابلیت اتصال

(۹). مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که محرومیت/کمبود آهن مادر قبل از تولد همراه با اختلالات رفتاری در نوزاد میمون و جوندگان است (۱۰). ارتباط بین فقر آهن متوسط تا شدید در زنان باردار و پیامدها و ذخیره کم آهن در هنگام تولد و کم‌خونی فقر آهن در دوران کودکی را نشان داده شده است (۱۱). پایین بودن فریتین سرم بند ناف اثرات منفی شناختی، عاطفی، حرکتی و فیزیولوژی عصبی به‌صورت کوتاه و بلندمدت در نوزادان و کودکان برجای می‌گذارد و در بعضی موارد با درمان با آهن قابل‌برگشت نیست (۱۲). در مطالعه‌ای که در شیلی در شیرخواران مبتلا به کم‌خونی فقر آهن انجام شد غلظت هموگلوبین با اختلالات تکاملی در ارتباط بوده و با کاهش هموگلوبین نمرات آزمون‌های تکاملی کاهش پیدا کرده بود (۳) و به‌طور مشابه، در مطالعه‌ای در کاستاریکا، که بر روی شیرخواران مبتلا به کم‌خونی فقر آهن در حد متوسط انجام شد، نمرات آزمون‌های تکاملی با کم‌خونی فقر آهن متوسط، پایین‌تر از گروه کنترل بود (۳). بیشتر مطالعات انجام شده به نقش فقر آهن بر نمرات آزمون‌های تکاملی در کودکان پرداخته‌اند و مطالعه‌ای در زمینه عوارض فقر آهن بر سیستم عصبی و اختلالات تکاملی همراه با آن در کودکان انجام نشده است. با توجه به اهمیت نقش آهن بر تکامل و سیستم عصبی در سال‌های اول تولد، شناسایی و ارزیابی کودکان دارای فقر آهن پس از تولد و مادران دارای فقر آهن متوسط و شدید در دوران بارداری می‌تواند از تأخیر و اختلالات تکاملی و عوارض آن در سیستم عصبی جلوگیری کند. لذا این مطالعه مروری به بررسی تأثیر کمبود این ریزمغذی بر جنبه‌های مختلف تکامل کودکان و عوارض آن در سیستم عصبی در مطالعات مختلف پرداخته است».

روش کار

جهت انجام این مطالعه پس از بررسی منابع مختلف مانند ISI، PubMed، Web of science، اسکوپوس، گوگل اسکولار و پایگاه داده‌های ایرانی از جمله SID و Iranmedex، بالغ بر ۱۵۰ مطالعه

فنیل آلانین به تیروزین هیدروکسیلاز، به آهن وابسته بوده و غلظت فنیل آلانین، در نتیجه کمبود آهن، بالا می‌رود و افزایش غلظت فنیل آلانین با کم‌توانی شناختی همراه است (۲۷).

محافظت از مسمومیت رادیکال‌های آزاد و اکسیداسیون: کمبود آهن باعث کاهش حفاظت از مغز در برابر اکسیداسیون و افزایش غلظت سموم در مغز خواهد شد (۲۸). از طرفی دیگر آهن در تحویل اکسیژن به بافت‌های عصبی نقش اساسی دارد و در کم‌خونی فقر آهن در کودکان به دلیل کاهش تحویل اکسیژن عملکرد ضعیف سلول‌های عصبی مغز دیده می‌شود (۲۹).

اختلالات همراه با فقر آهن در کودکان

سیستم شنوایی: کاهش سرعت انتقال ایمپالس‌های مسیره‌های شنوایی ساقه مغز در ۶، ۱۲ و ۱۸ ماهگی در شیرخواران با آنمی فقر آهن گزارش شده است (۳۰). حتی با وجود تشخیص به‌موقع آنمی فقر آهن، انتقال آهسته‌تر ایمپالس‌های عصبی مسیره‌های شنوایی ساقه مغز در سن ۴ سالگی نسبت به شیر خوران سالم دیده شده است. در دوران جنینی فقر آهن با عملکرد غیرطبیعی سیستم شنوایی در بدو تولد در نوزادان متولد شده با سن جنینی ۳۵ هفته یا کمتر همراه است (۳۱). از دست دادن شنوایی در کمبود آهن در نتیجه کاهش فعالیت آنزیم وابسته به آهن در حلزون گوش داخلی، کاهش سلول‌های گانگلیون مارپیچی (Spiral ganglion) و تغییرات در ایمپالس‌های عصبی مسیره‌های شنوایی دیده شده است (۳۲). یکی دیگر از عملکردهای آهن در سیستم شنوایی، نقش آن در میلین‌سازی راه‌های شنوایی است (۱۹). اختلال در پردازش شنوایی و انتقال در مسیره‌های عصبی سیستم شنوایی ممکن است ناشی از نقش آهن در میلین‌سازی باشد (۳۳).

چرخه خواب: الگوهای خواب در شیرخواران با فقر آهن متفاوت بوده، که نشان‌دهنده نقش آهن در ایجاد الگودهی طبیعی خواب است (۳۴). در ماه‌های اول تولد، تکامل خواب به‌صورت افزایش مرحله حرکات غیر سریع چشم (Non rapid eye movement: NMR) و کاهش زمان حرکات

آهن در سال‌های اولیه زندگی نسبت به سنین بالاتر بیشتر است و با توجه به اینکه بیشترین رشد مغز در سال‌های اولیه اتفاق می‌افتد کم‌خونی فقر آهن در سال‌های اولیه زندگی تکامل کودکان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۶).

تأثیر در میلین‌سازی: تشکیل میلین در بسیاری از بخش‌های مغز در دو سال اول زندگی اتفاق می‌افتد که کودک در معرض فقر آهن است (۱۷). الیگو دندروسیت‌ها سلول‌های تولیدکننده میلین در مغز هستند. الیگو دندروسیت‌ها سنتز اسید چرب و کلسترول را برای تولید میلین به عهده دارند که این روند نیاز به آهن دارد (۱۸). آهن و پروتئین در الیگو دندروسیت‌ها متمرکز می‌شوند، پس در ماده سفید رنگ نسبت به ماده خاکستری مغز تجمع آهن بیشتر است، بنابراین کمبود آهن در جنین، نوزاد و کودک نو پا، ممکن است با متابولیسم غیرطبیعی انتقال‌دهنده‌های عصبی و یا هیپو میلینیزاسیون (Hypo myelination) همراه گردد (۱۹).

تأثیر فقر آهن بر نوروترانسمیترها: کمبود آهن بر انتقال‌دهنده‌های عصبی نیز تأثیر می‌گذارد (۲۰). تغییر در فعالیت انتقال‌دهنده عصبی در نتیجه کمبود آهن دیده شده است (۲۱). آمینوبوتیریک (Amino butyric) اسید نوروترانسمیتری مهمی است که آزادسازی هورمون‌ها از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بر بروز رفتار در انسان مؤثر است (۲۲). کاهش فعالیت آنزیم‌های مربوط به متابولیسم آمینوبوتیریک اسید در فقر آهن در کودکان دیده شده است (۲۳). کمبود آهن در مدل انسانی و حیوانی با کاهش تعداد گیرنده‌های دوپامین در نتیجه افزایش گردش دوپامین همراه بوده است (۲۴). تغییر در رفتارهای وابسته به دوپامین، کاهش فرایند یادگیری، کاهش پاسخ به آپومورفین و D-آمفتامین با افزایش دوپامین همراه بوده است که با آهن درمانی قابل‌برگشت نیست (۲۵). سروتونین مغز نیز با کمبود آهن تحت تأثیر قرار می‌گیرد. افزایش سروتونین در مغز منجر به کاهش توجه و کاهش توانایی یادگیری خواهد شد، اما با آهن درمانی قابل‌برگشت است (۲۶). تبدیل

مغزی اولیه و سپس ادم پایی به عنوان نتیجه افزایش فشار داخل جمجمه، تومورهای کاذب مغزی می‌شود (۴۲).

اختلالات تکاملی - عصبی

تکامل عصبی - رفتاری (Neurobehavioral Development): فقر آهن در مراحل جنینی، نوزادی و شیرخواری، به دلیل سرعت بالای رشد مغز و آشکار شدن فرآیندهای اساسی شناختی و حرکتی، بالاترین آسیب‌پذیری برای دستگاه عصبی مرکزی را دارد (۴۳). شایع‌ترین سن برای شیوع فقر آهن در کودکان، سنین ۶ و ۲۴ ماهگی است و این سنین مصادف با دوره‌های جهش رشد مغز و در نتیجه تغییرات واضح در مراحل تکاملی است (۴۴). با توجه به اهمیت وجود آهن برای تکامل مغز، کمبود آهن در این سنین یک نگرانی بزرگ برای اختلالات رفتاری است (۲۰). در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که موش‌های مبتلا به فقر آهن در مقایسه با گروه کنترل، کمتر فعال بوده و به محرک‌های محیطی پاسخ داده بودند، آزمایش‌های بیشتر نشان داد که موش‌های مبتلا به فقر آهن، ظرفیت یادگیری کمتری دارند (۴۵). در مدل‌های انسانی افزایش وابستگی به مادر و رفتارهای دلبستگی همراه با ترس و تردید، تغییر عاطفه، فعالیت یا انرژی در کودکان با فقر آهن گزارش شده است (۴۶). مادران دارای کودک با فقر آهن، مشکلات رفتاری بیشتری را نسبت به همسالان سالم گزارش می‌کنند (۴۷). موفقیت کمتر در انجام تکالیف، ترس، تنش، بی‌قراری، تردید و نارضایتی در کودکان دچار کم‌خونی فقر آهن دیده شده است (۴۷). مصرف مکمل آهن در دوران کودکی با رفتار انطباقی مناسب‌تر در سن ۱۰ سالگی همراه بوده و عملکرد فرد در مدرسه و محیط کار، سلامت روان و روابط شخصی را بهبود بخشیده و همچنین همکاری بیشتر، اعتماد به نفس بالاتر پس از شکست، هماهنگی، واقعیت‌گرایی در گفتار و کار با مصرف مکمل آهن در کودکی افزایش می‌یابد (۴۸). در نوزادان پره‌ترم با کم‌خونی فقر آهن نسبت به نوزادان پره‌ترم با وضعیت نرمال آهن، رفلکس‌ها و تحریک‌های

سریع چشم (Rapid eye movement: REM) است. مطالعات نشان داده‌اند طول مرحله NMR و همچنین تعداد ضربان قلب در خواب، در شیرخواران مبتلا به کم‌خونی فقر آهن کمتر است (۳۵). در کودکان مبتلا به فقر آهن در ۶ ماهگی، افزایش چرت زدن در طول روز، بی‌قراری در طول خواب و کاهش زمان خواب آرام ۴ گزارش شده است (۳۶). تغییر پایدار در سازمان‌دهی خواب به هر دلیل ممکن است عواقب منفی برای تکامل شیرخواران داشته باشند. مکانیسم‌هایی که کم‌خونی فقر آهن در دوران کودکی می‌تواند به تغییرات طولانی مدت در حالت خواب منجر شود، ناشناخته است (۳۷) با این حال نارسایی عصب واگ به علت فقر آهن از علل مهم و تأثیرگذار بر چرخه خواب است. الگوی غیرطبیعی خواب ممکن است مربوط به تأثیر کمبود آهن بر مغز باشد (۳۸). نورو ترانس‌میترها نیز بر کیفیت، کمیت و زمان‌بندی مرحله REM خواب مؤثر هستند. بخشی از گانگلیون‌های بازال دارای سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین هستند که به واسطه ترشح دوپامین بر تنظیم چرخه خواب و بیداری نقش دارند (۳۹). کم‌خونی فقر آهن انتقال نوروترانس‌میترها (به عنوان مثال دوپامین) را در مناطق خاصی از مغز تغییر می‌دهد. برخی از تغییرات ناشی از کمبود آهن در دوران جنینی و نوزادی بر گانگلیون بازال، حتی با مصرف مکمل آهن نیز اصلاح‌پذیر نیستند (۴۰).

اختلالات عصبی: سکته مغزی در کودکان غیرمعمول است، اما در کودکان با فقر آهن دیده شده است (۴۱). فرضیه پیشنهاد شده برای توضیح ارتباط بین کمبود آهن و سکته مغزی در کودکان شامل ترومبوسیتوز ثانویه به کمبود خفیف و متوسط آهن (آهن تولید پلاکت را تنظیم می‌کند)، افزایش انعقاد و افزایش خطر ترومبوز وریدی در کمبود آهن و همی پلژی گذرا و انفارکتوس مخچه ناشی از هیپوکسی است. اختلالات تنفسی (به دلیل هموگلوبین پایین و کمبود اکسیژن مغزی، ثانویه به کاهش انتقال اکسیژن) در کودکان با فقر آهن بیشتر دیده شده و از طرفی کمبود اکسیژن در بافت منجر به افزایش نفوذپذیری مویرگی و ادم

(۵۹) کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه سطوح پایین‌تر از فریتین سرم را داشتند (۶۰) در جوندگان، کمبود آهن، با تأخیر در ایستادن، و عدم تعادل همراه بود (۶۱). مطالعات نشان داده‌اند کودکان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن محتاط‌تر و نامطمئن‌تر رفتار می‌کنند، و به محرک‌های معمول کندتر واکنش داده و کمتر از آن‌ها لذت می‌برند و به دستورالعمل‌ها کمتر توجه می‌کنند. به مادران خود وابسته‌تر و کمتر اهل تفریح و بازی هستند (۴۸، ۶۲) استفاده از مکمل آهن در مراحل ابتدایی رشد بر رفتار انطباقی‌تر در کودکان مؤثر است و می‌تواند سازگاری رفتاری بیشتری را در کودکان به همراه داشته باشد (۴۸).

نتیجه‌گیری

ارتباط بین کم‌خونی فقر آهن در کودکان و اختلالات عصبی - تکاملی بعدی در مطالعات مختلف نشان داده شده است. برای پیشگیری از عواقب عصبی - تکاملی ناشی از کم‌خونی فقر آهن در کودکان، نیاز به اقدامات لازم برای بررسی فقر آهن و درمان به هنگام وجود دارد. گام‌های فوق‌العاده‌ای در درک روابط مغز/رفتار و اثرات کمبود آهن در دوران جنینی و پس از تولد در چند دهه گذشته صورت گرفته، اما هنوز به مطالعات بیشتری برای بررسی ارتباط فقر آهن با تأخیر و اختلالات تکاملی دوران کودکی، تأثیر فقر آهن مادر در دوران بارداری بر جنین و تکامل کودکان در ماه‌های اول تولد و سنین بالاتر و همچنین در زمینه عوارض فقر آهن خفیف، متوسط و شدید کودکان بر سیستم عصبی و تکامل عاطفی - هیجانی و شناختی مورد نیاز است.

منابع

1. Brundtland G. REducing risks to health, promoting healthy life. JAMA. 2002;288(16):1974-.
2. WHO/CDC. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf; Geneva, World Health Organization; 2008.
3. Walter T. Impact of iron deficiency on

کندتر بیشتر دیده می‌شود (۴۹) بیشتر مطالعات اخیر نشان دادند که کمبود آهن پری ناتال می‌تواند رشد دندریتها و ساختار آن‌ها و فعالیت متابولیک عصبی در مغز را تحت تأثیر قرار دهند (۵۰-۵۲) و این فرآیندهای عصبی نیز ممکن است نقش مهمی در واکنش‌های رفلکسی بازی کنند. مطالعات مختلف تأخیرهای طولانی پاسخ دیداری و شنیداری ساقه مغز در نوزادان مبتلا به فقر آهن در مقایسه با نوزادان سالم را نشان دادند که هیپو میلینیزاسیون ناشی از فقر آهن توجیه‌کننده‌ترین فرضیه‌ای است که توسط نویسندگان در این رابطه ارائه شده است (۳۰، ۵۳).

تکامل عصبی - شناختی (Neurocognitive Development): مطالعات نشان داده است که شیرخوارانی که مادران آن‌ها در اوایل دوره پس از زایمان دچار کم‌خونی فقر آهن بوده‌اند، در آزمون تکاملی پرسشنامه سنین و مراحل (Ages & Stages Questionnaires (ASQ)) در ۱۰ هفتگی و ۹ ماهگی نمرات کمتری به دست آورده و در هفته دهم در هماهنگی حرکات دست و چشم (Visual-motor) و تکامل کلی تأخیر دارند (۵۴). ارتباط بین کم بودن غلظت فریتین سرم بند ناف و عملکرد ضعیف در آزمون‌های شناختی و حرکتی در ۵ سالگی کودکان نیز، نشان داده شده است (۵۵). در مطالعه دیگری مشخص گردید که کمبود آهن در دوران کودکی با کم‌توانی ذهنی در ۱۰ سالگی همراه است (۵۶). کمبود شدید آهن، باعث نمره کمتر در آزمون هوش و آزمون عملکرد ادراکی در سنین ۱۴-۱۱ سالگی می‌گردد (۵۷). مطالعه دیگری مشخص نمود که هنگامی که کم‌خونی فقر آهن در طول ۲ سال اول زندگی وجود داشته و ادامه یابد با تأخیر تکامل همراه است (۵۷). در مطالعه دیگری مشخص گردید که ۶۷/۳٪ از کودکان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن در آزمون تکاملی دنور II، نمرات کمتری نسبت به همسالان بدون آنمی داشتند (۵۸). فقر آهن در مغز، منجر به علائم متعدد رفتاری می‌شود تحریک پذیری، بی‌تفاوتی، کاهش توانایی تمرکز و سایر اختلالات شناختی و دیگر مسائل مهم رفتاری در ارتباط با فقر آهن گزارش شده است

The conundrum of iron in multiple sclerosis-time for an individualised approach. *METAB BRAIN DIS.* 2012;27(3):239-53.

19. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36(Pt 6):1267-71.

20. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr. Rev* 2006;64(5 Pt 2):S34-43; discussion S72-91.

21. Hu R, Wei M, Ding X. [Changes in brain monoamine neurotransmitter in iron deficiency nonanemic rats]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chi J Prev Med]*. 1996;30(6):351-3.

22. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN.* 2003;28(4):263-74.

23. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1468s-72s.

24. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J. Nutr.* 2011;141(4):740s-6s.

25. Youdim MB, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *AJCN.* 1989;50(3 Suppl):607-15; discussion 15-7.

26. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:585.

27. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron-deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur. J. Pediatr.* 1993;152(2):140-3.

28. Udipi S, Ghugre P, Gokhale C. Iron, Oxidative Stress and Health. In: *Oxidative Stress - Molecular Mechanisms and Biological Effects: InTech*; 2012.

29. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The Cardiomyopathy of Iron Deficiency. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(3):340-4.

30. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68(3):683-90.

31. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro R, Reyes S, Garrido MI, Duran S, et al. Sleep and neurofunctions throughout child development: lasting effects of early iron deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 1:S8-15.

32. Sun AH, Li JY, Xiao SZ, Li ZJ, Wang TY. Changes in the cochlear iron enzymes and adenosine triphosphatase in experimental iron deficiency. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(12):988-92.

cognition in infancy and childhood. *EUR J CLIN NUTR.* 1993;47(5):307-16.

4. Organization WH. *Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks: WHO*; 2009.

5. Soleimani F, Bajelan Z, Amir Ali Akbar S, Alavi Majd H. Correlation between Anemia during Delivery and Developmental Delay in Children 12 Months in Qazvin, Iran 2011-2012. *JRSR.* 2013; 13(5):66-72.

6. Nutrition Department-ministry of Health and Medical Education. *NIMS -2001.* Tehran. 2006. (Persian)

7. McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *PNS.* 2014;73(1):9-15.

8. Oliveira CM, Rodrigues MN, Miglino MA. Iron transportation across the placenta. *AABC.* 2012;84(4):1115-20.

9. Torabi F, Akbari SA, Amiri S, Soleimani F, Majd HA. Correlation between high-risk pregnancy and developmental delay in children aged 4-60 months. *The Libyan journal of medicine.* 2012;7:1-6.

10. Sweet DG, Savage G, Tubman TR, Lappin TR, Halliday HL. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.n.* 2001;84(1):F40-3.

11. Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *JN.* 2012;142(11):2004-9.

12. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics.* 2013;131(3):e755-63.

13. Eussen S, Alles M, Uijtershout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in europe: a systematic review. *ANN NUTR METAB.* 2015;66(2-3):80-92.

14. Andersson O, Domellof M, Andersson D, Hellstrom-Westas L. Effect of delayed vs early umbilical cord clamping on iron status and neurodevelopment at age 12 months: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics.* 2014;168(6):547-54.

15. Onuoha SC, Uzuegbu EU, Nwachoko N. serum Iron, Serum Ferritin And Total Iron Binding Capacity In Patient With Severe Falciparum Malaria Australian. *JBAS.* 2012;6(8):369-72.

16. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychology review.* 2010; 20(4):327-48.

17. Miron VE, Kuhlmann T, Antel JP. Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination. *BBA.* 2011;1812(2):184-93.

18. Van Rensburg SJ, Kotze MJ, van Toorn R.

age. *J. Nutr.* 2014;144(6):838-45.

49. Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *Journal of perinatology. J Perinatol.* 2004;24(12):757-62.

50. de Deungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr. Res.* 2000;48(2):169-76.

51. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Int. J. Dev. Neu.* 2003;25(6):412-20.

52. Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J. Nutr.* 2003;133(10):3215-21.

53. Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr. Res.* 2003;53(2):217-23.

54. Oregon Evidence-based Practice C. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Iron Deficiency Anemia in Childhood and Pregnancy: Update of the 1996 US Preventive Task Force Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.

55. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J. Pediatr.* 2002;140(2):165-70.

56. Hurtado EK, Claussen AH, Scott KG. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69(1):115-9.

57. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1108-13.

58. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:Cd001444.

59. Piñero DJ, Connor JR. Iron in the Brain: An Important Contributor in Normal and Diseased States. *Neuroscientist.* 2000;6:435-53.

60. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1113-5.

61. Beard JL, Felt B, Schallert T, Burhans M, Connor JR, Georgieff MK. Moderate iron deficiency in infancy: biology and behavior in young rats. *Behav. Brain Res.* 2006;170(2):224-32.

62. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK,

33. Peirano PD, Algarin CR, Garrido MI, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy is associated with altered temporal organization of sleep states in childhood. *Pediatr. Res.* 2007;62(6):715-9.

34. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro RA, Reyes SC, Duran SA, Garrido MI, et al. Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy. *Sleep Med.* 2010;11(7):637-42.

35. Agarwal KN, Gupta V, Agarwal S. Effect of maternal iron status on placenta, fetus and newborn. *Int. J. Med. Med. Sci.* 2013;5(9):391-5.

36. Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E, Algarin C, Garrido M, Lozoff B. Twenty-four-hour motor activity in human infants with and without iron deficiency anemia. *Early Hum. Dev.* 2002;70(1-2):85-101.

37. Jenni OG. Sleep and neurodevelopmental disorders. *Neuropediatrics.* 2015;46(3):157-8.

38. Golub MS, Hogrefe CE. Sleep patterns in male juvenile monkeys are influenced by gestational iron deprivation and monoamine oxidase A genotype. *Br. J. Nutr.* 2014;112(9):1478-83.

39. Sleep. Available from: http://www.how-sleepworks.com/how_neurological.html 2013 [cited 2015 03/10].

40. Agarwal KN. Iron and the brain: neurotransmitter receptors and magnetic resonance spectroscopy. *Br. J. Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S147-50.

41. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics.* 2007;120(5):1053-7.

42. Chang YL, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PloS one.* 2013;8(12):e82952.

43. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):211-7.

44. Zhao A, Zhang Y, Peng Y, Li J, Yang T, Liu Z, et al. Prevalence of anemia and its risk factors among children 6-36 months old in Burma. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):306-11.

45. Grant SM, Wiesinger JA, Beard JL, Cantorna MT. Iron-deficient mice fail to develop autoimmune encephalomyelitis. *J. Nutr.* 2003;133(8):2635-8.

46. Lozoff B, Corapci F, Burden MJ, Kaciroti N, Angulo-Barroso R, Sazawal S, et al. Preschool-aged children with iron deficiency anemia show altered affect and behavior. *J. Nutr.* 2007;137(3):683-9.

47. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics.* 2000;105(4):E51.

48. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB, Sturza J. Iron supplementation in infancy contributes to more adaptive behavior at 10 years of

Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. Child Dev. 1998;69(1):24-36.

Neurodevelopmental effects of iron deficiency

Nasibeh Roozbeh, PhD of Reproductive Health, Mother and Child Welfare Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

Fatemeh Abdi, PhD Student, Students' Research office, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Farideh Kazemi, PhD Student of Reproductive Health, Nursing and Midwifery Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Farin Soleimani**, Associate Professor, Pediatric Neurorehabilitation Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author).
soleimani_farin@yahoo.com

Abstract

Background: Deficiencies in micronutrients are a major health issue in all ages, especially children, in developing countries. Severe or long-term iron deficiency will lead to iron deficiency anemia and thus affect children's growth and development. This review article tried to determine the neurodevelopmental effects of deficiency in this micronutrient among children.

Methods: A comprehensive search was conducted on PubMed, Web of Science, ISI, Scopus, Google Scholar, Iran Medex, and SID databases. "Iron deficiency", "child", "infant", "development", and "developmental delay" were used as keywords. A total of 150 articles on the relation between iron deficiency and developmental and nervous system disorders in children were retrieved. After further evaluations, 88 articles were excluded and only 62 articles (published during 1989-2014) were considered.

Results: Review of the literature revealed relations between iron deficiency in infants and impairment of neurotransmitter metabolism, hypo myelination in the brain, attention deficit, reduced learning ability, cognitive disability, auditory system disorders, abnormal sleep patterns, and developmental delay.

Conclusion: Apparently, iron deficiency exerts undeniable neurodevelopmental effects in children. Considering the significance of children in the future of a country, appropriate measures need to be taken to ensure timely prevention, diagnosis, and treatment of iron deficiency.

Keywords: Iron deficiency, Child, infant, Development, Developmental delay