

นิพนธ์ต้นฉบับ

# Pernicious anemia ในประเทศไทย : รายงานการศึกษา ผู้ป่วย 4 ราย

ธานีินทร์ อินทรกำธรชัย\*  
มาคัมครอง ไปษยะจินดา\*\*  
ดาร์ตัน สวัสดิ์กุล\*

Intragumtoruchai T, Poshyachinda M, Swasdikul D. Pernicious anemia in Thailand : A study of four cases. Chula Med J 1984 Jul ; 28(7) : 725-735

*Four cases of pernicious anemia were reported. Anemia was the presenting symptom in all. Two of them had hyperpigmentation of skin and premature gray hair. The diagnosis was made by the findings of megaloblastic anemia, low serum vitamin B12 level and decreased vitamin B12 absorption from lack of intrinsic factor, which was confirmed by the results of the Schilling's test. All hematological abnormalities were improved following the treatment with cyanocobalamin. It is suggested that pernicious anemia may not be a rare disease in Thailand.*

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pernicious anemia เป็นโรคที่พบบ่อยในหมู่คนผิวขาว อุบัติการณ์ของโรคในคนชาติอื่นพบได้น้อยมาก<sup>(1)</sup> แม้ในระยะหลังจะมีรายงานบ้างในหมู่คนเอเชีย<sup>(2,3)</sup> และคนผิวดำ<sup>(4)</sup> ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยเพียงรายเดียวโดย Wersinga และคณะในปี พ.ศ. 2516<sup>(5)</sup>

ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525-2526 หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้มีโอกาสศึกษาผู้ป่วย pernicious anemia 4 ราย ซึ่งแต่ละรายมีลักษณะทางคลินิกที่น่าสนใจ ผู้รายงานเชื่อว่าโรค pernicious anemia ในประเทศไทยอาจจะมีไม่บ่อยดังที่เข้าใจกัน

### วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วย 4 รายอายุตั้งแต่ 25 ปีถึง 75 ปี เป็นชาย 2 รายและหญิง 2 ราย เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโลหิตจางชนิด megaloblast โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงที่พบใน peripheral blood smear และไขกระดูกแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการศึกษาดังนี้

1. ทหาระดับซีรัมวิตามิน B12 โดยวิธี radioisotope dilution technique,<sup>(6)</sup> ทหาระดับซีรัมโฟเลทโดยวิธี microbiologic assay<sup>(7)</sup>
2. ศึกษาความสามารถในการดูดซึมวิตามิน B12 จากลำไส้โดย Schilling test (urinary excretion test) ดังนี้

- 2.1 งดอาหารเข้า ให้ผู้ป่วยกิน  $^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamin 0.5  $\mu\text{Ci}$  หลังจากนั้น 2 ชั่วโมง ฉีด nonradioactive cyanocobalamin 1 mg. เข้ากล้ามเนื้อ เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหลังกิน  $^{57}\text{Co}$ -B12 นำไปวัดปริมาณการขับถ่าย  $^{57}\text{Co}$ -B12 (คนปกติจะมีการขับถ่าย  $^{57}\text{Co}$ -B12 ในปัสสาวะมากกว่า 10% ของจำนวนที่กิน)
- 2.2 ทำการศึกษาซ้ำห่างจากครั้งแรก 1 สัปดาห์ โดยให้กิน  $^{57}\text{Co}$ -B12 ร่วมกับ hog intrinsic factor 10 mg.
3. ศึกษาความสามารถในการหลังกรดไฮโดรคลอริกของกระเพาะอาหาร โดยการทำ pentagastrin augmented test และศึกษาพยาธิสภาพของกระเพาะอาหารโดยการทำ gastric biopsy
4. ศึกษาความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันโดยการหาระดับ antiparietal cell antibody และ antimicrosomal (thyroid) antibody
5. ตรวจจูงจากระหาพยาธิและไขพยาธิ

6. ศึกษาความสามารถในการดูดซึมสารของเยื่อบุลำไส้เล็กโดย
- 6.1 ตรวจหาไขมันในอุจจาระโดยวิธี sudan III stain
- 6.2 ศึกษา serum carotene level และ D-xylose test
- 6.3 ศึกษาภาพรังสีของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก
- อาการสำคัญที่พบในผู้ป่วยทุกราย คือ อาการของโลหิตจาง โดยมีระยะเวลาตั้งแต่ 1 เดือน - 8 เดือน ผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ตรวจพบมีผิวดำ โดยเฉพาะที่บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า เส้นลายมือ ข้อมือและที่เล็บ และเป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยรายที่ 2 มาโรงพยาบาล ความผิดปกติทางระบบประสาทตรวจพบเฉพาะในผู้ป่วยรายที่ 2 และ 3 อาการและอาการแสดงที่สำคัญในผู้ป่วยทั้ง 4 ราย แสดงในตารางที่ 1

### ผลการศึกษา

จากการศึกษาลักษณะทางคลินิกพบว่า

Table 1 History and clinical findings

Case No.	Age	Sex	Race	Dietary history	Presenting symptoms	Physical signs
1	25	F	Thai	Non vegeta- rain	Pallor, Malaise, Anorexia, wt. loss 6 mo	Moderate anemia. Glossitis, Localized gray hair at frontal area. Melanotic pigmentation at creases of palms, soles, knuckle areas and nails
2	43	M	Thai	Non vegeta- rain	Hyperpigment of skin, weakness, wt. Loss 8 mo	Moderate anemia. glossitis. Generalized gray hair. Generalized hyperpigmentation, prominent at palms, soles, knuckle areas, nails. Subacute combined- -degeneration of cords.
3	72	M	Chinese	Non vegeta- rain	Pallor, malaise 2 mo	marked anemia. impaired proprioceptive sense
4	75	F	Thai	Non vegeta- rain	Pallor, malaise 1 mo	marked anemia

ผลการตรวจเลือด พบว่าผู้ป่วยทุกรายมี  
โลหิตจางค่อนข้างมาก ร่วมกับพบมีการเปลี่ยนแปลง  
รูปร่างของเม็ดเลือดแดงเป็น macroova-

locytes การเปลี่ยนแปลงในไขกระดูกพบมี  
megaloblasts, giant bands, giant metamy-  
locytes และ myelocytes ทุกๆราย (ตารางที่ 2)

Table 2 Hematological findings

Case No	Hb gm/dl	Retic %	White count (x 10 <sup>9</sup> /l)	Plt count (x 10 <sup>9</sup> /l)	MCV (fl)	Macro-ovalocyte	Hyperseg-mented neutrophil	Megalo-blasts in marrows	Fe stain* in marrows
1	5.9	0.1	2.7	67	-	+	+	+	3+
2	7.1	0.4	3.7	357	122	+	+	+	3+
3	5.8	1.5	7.9	167	108	+	+	+	4+
4	5.5	0.5	3.3	166	-	+	+	+	3+

\* Prussian blue stain grading by Gale E. et al<sup>(8)</sup>

ผลการตรวจระดับซีรั่มวิตามิน B12 มีค่าต่ำมาก ในผู้ป่วย 3 ราย อีก 1 รายอยู่ในเกณฑ์ปกติขั้นต่ำ ระดับซีรั่มโฟเลตมีค่าปกติ 3 ราย อีก 1 รายไม่ได้ศึกษาไว้ การศึกษา Schilling's test พบว่า จำนวนการขับถ่าย

<sup>57</sup>Co-B12 ครั้งแรก ต่ำกว่าปกติทุกราย และเมื่อศึกษาซ้ำโดยให้ <sup>57</sup>Co-B12 ร่วมกับ intrinsic factor ผู้ป่วยทุกรายมีการขับถ่าย <sup>57</sup>Co-B12 เพิ่มขึ้นระดับปกติ ดังแสดงในตารางที่ 3

Table 3 Results of vitamin B12 and serum folate studies.

Case No	serum vit B12 (normal 300-900 pg/ml)	serum folate (normal 3-9 ng/ml)	% urinary excretion of oral <sup>57</sup> Co B12 without I.F. (normal > 10% of oral dose)	% urinary excretion of Oral <sup>57</sup> Co B12 with I.F.
1	0	12.78	0.38%	9.47%
2	34.34	not done	6.3%	12.4%
3	78	11.25	6.0%	12.1%
4	330.13	9.81	0.38%	15.2%

ผลการศึกษาความสามารถในการหลั่งกรดไฮโดรคลอริก ของกระเพาะอาหาร พยาธิสภาพของกระเพาะอาหารจากการทำ gastric biopsy ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน ผล

การตรวจจูงจาะ รวมทั้งผลการศึกษาความสามารถคูดซิมสารของลำไส้เล็ก แสดงในตารางที่ 4

Table 4 Results of other investigations

Case No	Pentagastrin augmented test	Gastric biopsy	Antiparietal cell antibody	Antimicrosomal thyroid antibody	Stool for parasites	Malabsorption study
1	Achlorhydria	Chronic gastritis	Not done	Not done	Negative	Normal
2	Achlorhydria	Gastric atrophy	1 : 10	40 <sup>2</sup>	Negative	Normal
3	Achlorhydria	Chronic gastritis	1 : 20	Negative	Negative	Normal
4	Achlorhydria	Chronic gastritis	1 : 160	Negative	Negative	Normal

## ผลการศึกษา

หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pernicious anemia ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยวิตามินซี cyanocobalamin เข็ม 2,000  $\mu\text{g}$  ภายใน 6 สัปดาห์<sup>(9)</sup> ดังนี้

วันที่ 1-7 cyanocobalamin 100  $\mu\text{g}$  ทุกวัน

วันที่ 8-21 cyanocobalamin 100  $\mu\text{g}$  วันเว้นวัน

วันที่ 22-45 cyanocobalamin 100  $\mu\text{g}$

สัปดาห์ละ 2 วัน

ผู้ป่วยทุกรายมีอาการทั่วไปดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 24 ชั่วโมง ค่า reticulocytes เพิ่มขึ้นสูงสุดหลังได้รับการรักษา 4-5 วัน โดยมีค่าตั้งแต่ 4.5% ถึง 21.3% (Figure 1) สำหรับระดับฮีโมโกลบินเพิ่มสูงขึ้นในเวลา 3-4 สัปดาห์

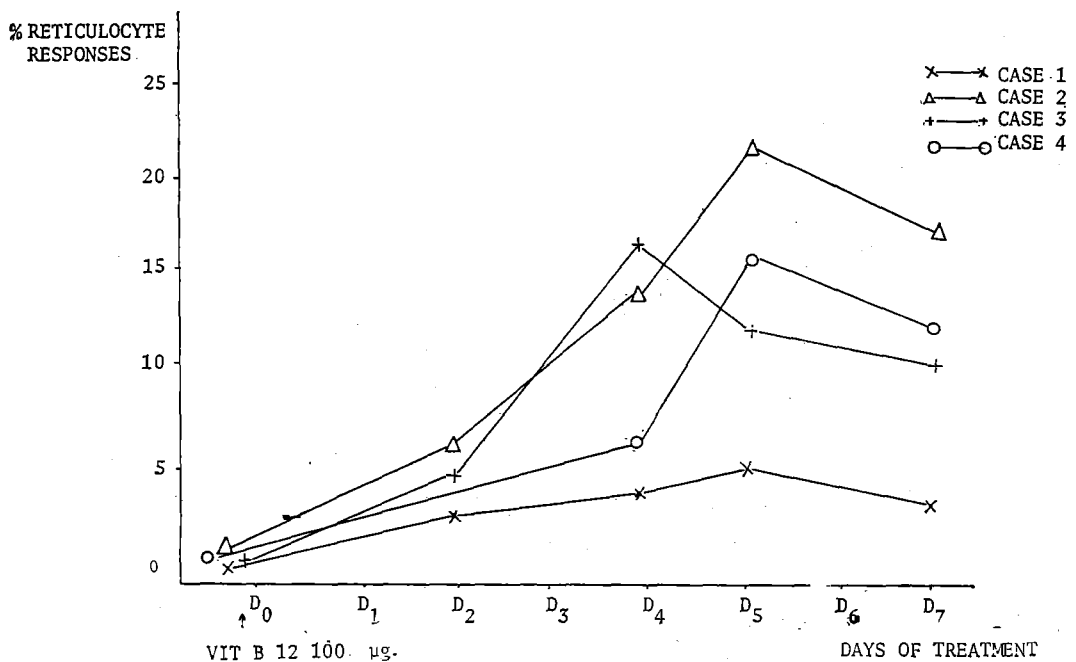


Figure 1. Showing reticulocyte responses in patients after receiving vit. B12 100  $\mu$ g. intramuscular

ผู้ป่วยทุกรายยังคงได้รับการรักษาด้วยการฉีด cyanocobalamin 100  $\mu$ g. ทุกเดือน ลักษณะผิวดำในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 จางลงจนปกติในเวลา 3 เดือน ส่วนความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วยรายที่ 2 และ 3 ดีขึ้นเพียงเล็กน้อย

### วิจารณ์

สาเหตุของโรค pernicious anemia ยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อว่าอาจเกิดจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน<sup>(10, 11)</sup> ร่วมกับความผิดปกติทางพันธุกรรม<sup>(12)</sup> หลักการวินิจฉัย

โรคประกอบด้วย การพบโลหิตจางชนิด megaloblast, ระดับวิตามิน B12 ในเลือดต่ำ ร่วมกับการพบ antibody ต่อ intrinsic factor ในกรณีที่ไม่พบว่ามี antibody ในเลือดหรือในกรณีที่ไม่สามารถหา antibody ได้ Schilling's test ยังคงเป็นหลักสำคัญในการวินิจฉัย<sup>(13)</sup> Schilling และคณะได้ศึกษา Schilling's urinary excretion test ในผู้ป่วย pernicious anemia 30 ราย พบว่าระดับการขับถ่าย radioactive B12 ในปัสสาวะจะมีค่าต่ำมากตั้งแต่ 0-2.3% ของ Oral dose<sup>(14)</sup> แต่จากการศึกษาต่อมาโดย Calender และคณะพบว่าระดับ radioactive B12

ที่จับถ่ายในบัสสาวะของผู้ป่วย pernicious anemia มีค่าเปลี่ยนแปลงได้ค่อนข้างมากตั้งแต่ 0-7.5% ในขณะที่คนปกติมีปริมาณการจับถ่ายตั้งแต่ 15.8-39.6%<sup>(15)</sup> ผู้ป่วยทุกรายในรายงานนี้มีปริมาณการจับถ่าย radioactive B12 ในบัสสาวะต่ำ และเพิ่มขึ้นสู่ปกติภายหลังได้ intrinsic factor ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้สนับสนุนการวินิจฉัยโรค pernicious anemia

ในปี 1978 Cooper และคณะได้รายงานผู้ป่วย pernicious anemia 5 รายที่มีระดับวิตามิน B12 ในเลือดปกติ จากการทำให้โดยวิธี radioimmuno dilution assay แต่กลับมีค่าต่ำเมื่อทำให้โดยวิธี microbiologic assay<sup>(16)</sup> Kollhouse และคณะได้ศึกษาพบว่าในซีรัมของผู้ป่วยเหล่านี้มีสารเรียกว่า cobalamine analogues ซึ่งมีคุณสมบัติรวมตัวกับ R proteins ใน commercial kit ที่ใช้ในการทำ radioimmuno dilution assay จึงทำให้ได้ค่าซีรัมวิตามิน B12 สูงกว่าความเป็นจริง<sup>(17)</sup> ผู้รายงานเชื่อว่าผู้ป่วยรายที่ 4 มีระดับซีรัมวิตามิน B12 ปกติ อาจเกิดเนื่องจากเหตุเดียวกัน ซึ่งต้องอาศัยการตรวจหาด้วยวิธี microbiologic assay ต่อไป

อวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วย pernicious anemia คือกระเพาะอาหาร Cox และคณะพบว่าพยาธิสภาพที่พบมีได้ตั้งแต่ chronic gastritis จนถึง gastric atrophy<sup>(18)</sup>

Callender และคณะศึกษาความสามารถในการหลั่งกรดไฮโดรคลอริกของกระเพาะอาหาร พบว่าทุกรายมีความผิดปกติเป็น total achlorhydria<sup>(19)</sup> ผู้ป่วยในรายงานนี้พบมีความผิดปกติดังกล่าวเช่นกัน

สำหรับลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ซึ่งพบมีการเปลี่ยนแปลงของสีผิวเป็นอาการแสดงที่น่าสนใจในโรค pernicious anemia Baker และคณะได้รายงานเกี่ยวกับอาการผิวดำในผู้ป่วยที่ขาดวิตามิน B12 พบว่าลักษณะที่พบในผู้ป่วยทุกราย คือ ผิวดำซึ่งพบเด่นชัดบริเวณมือและเท้า โดยเฉพาะที่ข้อนิ้วมือและเล็บ<sup>(20)</sup> เช่นเดียวกับผู้ป่วยในรายงานนี้ อาการแสดงเหล่านี้หายไปได้ในเวลา 2-3 เดือน หลังการรักษา<sup>(21)</sup> สาเหตุการเปลี่ยนแปลงของสีผิวยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ tyrosine เมตาโบลิซึม<sup>(12)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ขาดสารโฟเลทก็พบมีลักษณะผิวดำได้ด้วยเช่นกัน<sup>(22)</sup>

ความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วย pernicious anemia มีได้ตั้งแต่สมองระดับซีรีบรัล<sup>(23)</sup> ระดับไขสันหลัง<sup>(24)</sup> และระดับประสาทส่วนปลาย<sup>(25)</sup> จากรายงานต่างๆ พบอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วยแตกต่างกัน Davidson และคณะพบความผิดปกติทางระบบประสาทเพียง 30%<sup>(26)</sup>



Goldhamer และคณะพบความผิดปกติถึง 85%<sup>(27)</sup> ความผิดปกติเหล่านี้ไม่สัมพันธ์กับอาการโลหิตจางและอาจจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิตามิน B12 ผู้ป่วยรายที่ 2 มีความผิดปกติทางระบบประสาทเป็น subacute combined degeneration ของ cords ซึ่งพบค่อนข้างจำเพาะต่อโรค pernicious anemia และดีขึ้นเพียงเล็กน้อยหลังได้รับการรักษาด้วยวิตามิน B12

บุญธรรม สุนทรเกียรติและคณะได้ศึกษาระดับซีรั่มวิตามิน B12 ในคนไทยปกติ 90 ราย พบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $554 \pm 226$  pg./ml. มีเพียง 1 รายที่มีค่าต่ำกว่า 200 pg./ml. เท่ากับ 183 pg./ml.<sup>(28)</sup> สุวิทย์ อารีกุล และคณะได้ศึกษาระดับวิตามิน B12 ในอาหารไทยพบว่าอาหารแทบทุกชนิดมีระดับวิตามิน B12 ในปริมาณสูง นอกจากอาหารจำพวกพืช ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้คนไทยมีอุบัติการณ์ขาดวิตามิน B12 ต่ำ<sup>(29)</sup> นอกจากนี้สุวิทย์ อารีกุล และคณะได้รายงานว่า

ในผู้ป่วยบางสภาวะได้แก่ malaria, opisthorchiasis และ hookworm infection อาจพบมีระดับวิตามิน B12 ในเลือดต่ำร่วมกับการติดเชื้อที่ผิดปกติ<sup>(30)</sup> ผู้ป่วยทั้ง 4 รายในรายงานนี้ไม่พบมีภาวะดังกล่าว

ถึงแม้ว่า pernicious anemia เป็นโรคที่พบบากในประเทศไทย ในระยะเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525-2526 ผู้รายงานได้มีโอกาสศึกษาผู้ป่วยโรคนี้ 4 ราย ทำให้คิดว่าโรค pernicious anemia อาจจะไม่ใช่วโรคที่พบได้ยากดังที่เข้าใจกัน สมควรที่แพทย์จะต้องนึกถึงโรคนี้เสมอในผู้ป่วยโลหิตจางที่สูงอายุหรือพบมีอาการผิวดำร่วมด้วย

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ Dr. Henry Wilde และเจ้าหน้าที่หน่วยไอโซโทป คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้ความร่วมมืออย่างดีในการหาระดับซีรั่มวิตามิน B12 และซีรั่มโฟเลทของผู้ป่วยในรายงานนี้

### อ้างอิง

1. Friedlander RD. The racial factor in pernicious anemia : a study of five hundred cases. Am J Med Sci 1934 May ; 187 (5) : 634-642
2. Jayaratnam FJ, Seach chengsiang, Da Costa JL. Pernicious anemia among Asians in Singapore. Br Med J 1967 Jul 1 ; 3 (5556) : 18-20
3. Britt RP, Stranc W, Harper C. Ternicious anemia in Indian immigrants in the London area. Br J Hematol 1970 Jun ; 18 (6) : 637-642

4. Carmel R, Johnson CS. Racial patterns in pernicious anemia : larly age at onset and increased frequency of intrinsic-factor antibody in black women. *N Eng J Med* 1978 Mar 23 ; 298 (12) : 647-650
5. Wiersinga A, Amatayakul K, Kulapongs P, Blson RE. Pernicious anemia and recurrent abortion in a Thai woman. *J Med Assoc Thai* 1973 Oct ; 56(10) : 614-618
6. Lau KS, Gottlieb C, Wasserman LR, Herbert V. Measurement of serum vitamin B12 level using radioisotope dilution and coated charcoal. *Blood* 1965 Aug ; 26 (2) : 202-214
7. Herbert V, Baker H, Frank O, Pasher I, Sobotka H, Wasserman LR. The measurement of folic acid activity in serum : a diagnostics aid in the differentiation of the megaroblastic anemia. *Blood* 1960 Feb ; 15 (2) : 228-235
8. Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human fone marrow. *J Cli Invest* 1963 Jul ; 42 (7) : 1076-1082
10. Tai C, McGuigan JE. Immunologic studies in pernicious anemia. *Blood* 1969 Jul ; 34 (1) : 63-71
11. Weisbart RH, Bluestone R, Goldberg LS. Cellular immunity to intrinsic factor in pernicious anemia. *J Lab Clin Med* 1975 Jan ; 85 (1) : 87-92
12. Whittingham S, Unger B, Mackay IR, Mathews JD. The genetic factor in pernicious anemia : a family study in patients with gastritio. *Lancet* 1963 May 10 ; 1 (7602) : 951-954
13. Lindenbaum J. Status of laboratory testing in the diagnosis of megaloblastic anemia. *Blood* 1983 Apr ; 61 (4) : 624-627
14. Schilling RF, Clatanoff DV, Korst DR. Intrinsic factor studies III. Further observations utilizing the urinary radioactivity test in subjects with achlorhydria, pernicious anemia, or a total gastrectomy. *J Lab Clin Med* 1955 Jun ; 45 (6) : 926-934
15. Callender ST, Evans JR. The urinary excretion of labelled vitamin B12 *Clin Sci* 1955 Aug ; 14 : 387-393
16. Cooper BA, Whitehead VM. Evidence that some patients with pernicious anemia are not recognized by radiodilution assay for cobalamin in serum. *N Eng J Med* 1978 Oct ; 299 (15) : 816-818
17. Kolhouse JF, Kondo H, Allen NC, Podell E, Allen RH. Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radioisotope dilution assays are not specific for true cobalamin *N Eng J Med* 1978 Oct 12 ; 299 (15) : 785-792
18. Cox AJ. Stomach in Pernicious anemia *Am J Path* 1943 May ; 19(5) : 491-501
19. Callender ST, Retiff FP, Witts LJ. The augmented histamine with special reference to achlorhydria. *Gut* 1960 Dec ; 1 : 326-336

20. Baker SJ, Ignatius M, Johnson S, Vaish SK. Hyperpigmentation of skin ; a sing of vitamin B12 deficiency. Br Med J 1963 Jun 29 ; 1 (5347) : 1713-1715
21. Ogbuawa O, Trowell J, Williams JT, Bradley C, Archer J, Henry L. Hyperpigmentation of pernicious anemia in blacks. Arch Intern Med 1978 Mar ; 138 (3) : 388-389
22. Baumslag N, Metz J. Pigmentation in megaloblastic anemia associated with pregnancy and lactation. Br. Med J 1969 Jun 11 ; 2 (5659) : 737-739
23. Shulman R. Psychiatric aspects of pernicious anemia : a prospective controlled investigation. Br Med J 1967 Jul 29 ; 3 (5560) : 266-270
24. Victor M, Arnold LA. Subacute combined degeneration of the spinal cord : current concept of the diagnosis. Am J Med 1956 Jun ; 20 (6) : 896-911
25. Lockner D, Reizenstein P, Wennberg A, Widin L. Peripheral nerve function in pernicious anemia. Acta Hematol. 1969 ; 41 (5) : 257-263
26. Davidson S. Clinical picture of pernicious anemia prior to introduction of liver therapy in 1926 and in Edinburgh subsequent to 1544. Br Med J 1957 Feb 2 ; 1 (5013) : 241-243
27. Goldhamer SM, Bethell FH, Issacs R, Sturgis CC. The occurrence and treatment of neurologic change in pernicious anemia. JAMA 1934 Dec 1 ; 103 (22) : 1663-1667
28. กัญยิกา เทวกุล, บุนธรรม สุนทรเกียรติ, จรัสศรี ภูประเสริฐ. ระดับวิตามินบี 12 ในซีรัมของคนปกติ. จดหมายเหตุทางแพทย์ 2510 กุมภาพันธ์ ; 50 (2) : 165-168
29. Areekul S, Chantachum Y. Vitamin B12 content in some Thai foods. Siriraj Hosp Gaz 1980 Feb ; 32 (2) : 73-78
30. Areekul S. Serum vitamin B12 levels and vitamin B 12 adsomption in normal and physio-pathological conditions in Thailand. J Med Assoc Thai 1974 Jul ; 57 (7) : 341-345