

รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ/ Interesting Case

Received: 2 February 2021

Revised: 10 May 2021

Accepted: 7 March 2022

## ภาวะขาดโฟเลตในหญิงให้นมบุตร

ชมพูนุช มานะธรรมสมบัติ, สมिति โชตศรีลือชา, นันทพร เต็มพรเลิศ

หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

### Folate Deficiency in Lactating Woman

Chompunuch Manathamsombat, Samitti Chotsriluecha, Nuntaporn Termpornlert

Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine

Thai JPEN 2022;30(1):28-37.

#### บทคัดย่อ

โฟเลต เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำ มีความสำคัญต่อการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก การขาดโฟเลตทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง โดยมักมีสาเหตุจากการได้รับโฟเลตจากการรับประทานอาหารที่ไม่เพียงพอ การดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารที่ผิดปกติ หรือในช่วงที่ร่างกายมีความต้องการโฟเลตมากขึ้นในบางภาวะ เช่น การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร หรือ จากการติดเชื้อ

หญิงไทย อายุ 18 ปี ไม่มีโรคประจำตัวมาก่อน มาด้วยอาการอ่อนเพลีย หายใจเหนื่อย เหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย 1 สัปดาห์ มีประวัติตั้งครรภ์และคลอดบุตรเมื่อ 10 เดือนก่อน และให้นมบุตรจนครบ 6 เดือน โดยไม่ได้รับประทานวิตามินเสริมระหว่างตั้งครรภ์และช่วงให้นมบุตร ตรวจพบมีภาวะโลหิตจางรุนแรง เข้าได้กับภาวะ megaloblastic anemia จากการขาดโฟเลต หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยโฟเลตและให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม ภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยดีขึ้น ตามลำดับ

#### ABSTRACT

Folic acid is a water-soluble vitamin and is important for nucleic acid synthesis. Folate deficiency causes anemia, and can often be found in cases of inadequate dietary folate intake, malabsorption, or from an increased folate requirement such as pregnancy or lactation and alcoholism.

We reported an 18-year-old Thai female without any underlying diseases, presented with fatigue and dyspnea on exertion for 1 weeks. She had normally vaginally delivered ten months ago, and exclusively breastfed her baby for 6 months without taking any vitamin supplementation during her pregnancy and

Corresponding author: Chompunuch Manathamsombat

Division of Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Email: chompunuch.milk@gmail.com

lactating period. She developed severe anemia that was compatible with megaloblastic anemia from a folate deficiency. Then, after treatment with folic acid and nutritional support, the anemic symptoms dissipated and her complete blood count was improved.

**คำสำคัญ:** ภาวะขาดโฟเลต, ภาวะโลหิตจาง, การให้นมบุตร, กรดโฟลิก

**Keywords:** folate deficiency, megaloblastic anemia, lactation, folic acid

## บทนำ

โฟเลต (folate) เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำ ทำหน้าที่ร่วมกับเอนไซม์หลายชนิดในมนุษย์ และมีความจำเป็นในกระบวนการสร้างดีเอ็นเอ ซึ่งการขาดโฟเลตจะส่งผลกระทบต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวได้เร็ว เช่น เซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก เซลล์ระบบประสาทในระยะตัวอ่อน โฟเลตพบได้ในอาหารประเภทผักใบเขียว ตับ และธัญพืช ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ร่างกายมีความต้องการโฟเลตเพิ่มสูงขึ้น หากร่างกายได้รับโฟเลตจากอาหารไม่เพียงพอ หรือมีความสามารถในการย่อยและดูดซึมโฟเลตลดลง จะทำให้เกิดภาวะขาดโฟเลต ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดโฟเลต หรือภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect)

## รายงานผู้ป่วย

หญิงไทยคู่ อายุ 18 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร ไม่ได้ประกอบอาชีพ

**อาการสำคัญ** เหนื่อยมากขึ้น 1 สัปดาห์

## ประวัติปัจจุบัน

20 เดือนก่อนผู้ป่วยตั้งครรภ์แรกเริ่มไปฝากครรภ์ครั้งแรกเมื่ออายุครรภ์ 17 สัปดาห์ที่คลินิกใกล้บ้าน น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ 47 กิโลกรัม ผลตรวจเลือดขณะนั้นปกติ ไม่มีภาวะโลหิตจางไม่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย ได้รับยาธาตุเหล็ก และกรดโฟลิก มารับประทาน แต่ผู้ป่วยรับประทานเพียง 1 เดือน จากนั้นไม่ได้ไปตรวจตามนัด จนถึงวันคลอดบุตร ไม่ได้รับประทานอาหารหรือวิตามินเสริมอื่นๆ

10 เดือนก่อน ผู้ป่วยคลอดบุตรชายที่โรงพยาบาล เมื่ออายุครรภ์ 38 สัปดาห์ คลอดทางช่องคลอดปกติ ไม่มีภาวะ

ตกเลือดหลังคลอด บุตรชายหนัก 2,200 กรัม แข็งแรงดี หลังคลอด ผู้ป่วยให้นมบุตรจนครบ 6 เดือน จึงเริ่มให้อาหารตามวัยร่วมด้วย ช่วงให้นมบุตร ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ปกติ ครบ 3 มื้อหลัก ส่วนใหญ่เป็นอาหารที่ซื้อจากร้านสะดวกซื้อ เช่น ไส้กรอก แฮมเบอร์เกอร์ ไข่ทอด รับประทานผักและผลไม้ 1-2 ครั้งต่อเดือน อาหารว่าง 1 มื้อต่อวัน เช่น ขนมปังราดนมข้น น้ำอัดลม ขนมถุงกรอบ ไม่ได้รับประทานวิตามินหรืออาหารเสริม น้ำหนักเริ่มลดลงจากก่อนคลอด 59 กิโลกรัม เป็น 45 กิโลกรัม ในระยะเวลา 6 เดือน

1 เดือนก่อน เริ่มมีอ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายเวลาออกแรง นิ่งพักแล้วดีขึ้น อาการเหนื่อยไม่สัมพันธ์กับท่าทาง นอนราบได้ ไม่มีลูกมาหอบตอนกลางคืน ไม่บวม ไม่มีไข้ไม่ไอ ไม่ปวดท้อง ไม่อาเจียน ไม่มีถ่ายเหลว ไม่ปวดข้อ ไม่มีผื่นแพ้แสง ไม่มีตาเหลือง น้ำหนักลดจาก 45 กิโลกรัม เป็น 37 กิโลกรัม ในระยะเวลา 3 เดือน รับประทานอาหารลดลงครึ่งหนึ่งของปริมาณที่เคยรับประทานได้

1 สัปดาห์ก่อน เหนื่อย อ่อนเพลียมาก ลูกแล้วหน้ามืด ไม่มีไข้ ไม่อาเจียน ไม่มีเลือดออกที่ใด ไม่มีแรงลุกนั่ง จึงมาโรงพยาบาล

**ประวัติอดีต** ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่เคยผ่าตัด ไม่เคยได้รับเลือด

## ประวัติส่วนตัว

ไม่แพ้ยา ไม่แพ้อาหาร  
ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่  
วัยเด็ก ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์ พัฒนาการสมวัย  
ไม่มีประจำเดือนตั้งแต่ตั้งครรภ์ ขณะนี้คุมกำเนิดด้วยการฉีดยาคุม

**ประวัติครอบครัว**

เป็นบุตรคนที่ 3 ไม่มีคนในครอบครัวมีอาการเหมือนผู้ป่วย

**ผลการตรวจร่างกาย**

- BT 38.4 °C, PR 130/min, RR 22/min, BP 100/70 mmHg, room air SpO<sub>2</sub> 96%
- Height 156 cm, weight 36.6 kg, BMI 15.0 kg/m<sup>2</sup>
- General appearance: A young Thai female, look fatigued, good consciousness, markedly pale, no jaundice, hyposthenic build, generalized muscle wasting
- HEENT: Normal hairs and eyebrow distribution, hair pulling test (-) negative, loss of tongue papillae, no angular stomatitis, thyroid gland (-) not enlarged, no palpable mass
- CVS: Tachycardia with regular rhythm, normal S1, S2, no murmur
- Respiratory system: Normal breath sound, no adventitious sounds
- Abdomen: No distension, soft, not tender, liver and spleen not palpable
- Extremities: No pitting edema, no white band nails
- Skin: No rash, no petechiae, no perifollicular lesion
- Lymph node: All superficial lymph nodes can't be palpated
- Nervous system: No nystagmus, normal motor tone, muscle power grade 5 all extremities, normal sensation, all DTR 1+

**ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

- CBC: Hb 4.7 g/dL, Hct 13.6%, WBC 4,200 cell/mm<sup>3</sup> (N 57%, L 37%, E 2%, M 4%) Platelet 88,000/mm<sup>3</sup>, MCV 105.4 fL, RDW 19.4% MCH 36 pg, MCHC 34.6 g/dL
- Reticulocyte count 0.7%, absolute reticulocyte 9,030 /ul
- Blood glucose 112 mg/dL

- BUN 11, Cr 0.5 mg/dL
- Na 138, K 3.8, Cl 99, HCO<sub>3</sub> 20 mEq/L
- Mg 2.1, PO<sub>4</sub> 4.5 (ค่าปกติ 2.5-4.5) mg/dL
- Liver function test: AST 20, ALT 16, ALP 53 U/L, albumin 3.7 mg/dL, total protein 6.5 g/dL, TB 0.8, DB 0.4 mg/dL
- Thyroid function test: FT<sub>3</sub> 2.89 pg/mL (2.5-4.3), FT<sub>4</sub> 1.57 ng/dL (0.93-1.7), TSH 1.57 mIU/L (0.27-4.2)
- Urinalysis: Color yellow, Sp.gr. 1.015, pH 6.5, protein trace, glucose negative, ketone 2+, Bilirubin negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF
- Hemoculture × 2 specimens: No growth
- Direct Coomb's test: Negative
- Indirect Coomb's test: Negative

**สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้**

1. Symptomatic anemia with unrecognized fever
2. Severe malnutrition with high risk of refeeding syndrome
3. Inadequate micronutrient supplementation during lactation

**การรักษาหลังรับไว้ในโรงพยาบาล**

ณ ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยมีอาการหายใจเหนื่อย โดยคิดถึงสาเหตุจากภาวะโลหิตจาง จึงได้รับการให้เม็ดโลหิตแดง (packed red blood cell, PRC) และปรึกษาทีมอายุรแพทย์โลหิตวิทยาพร้อมประเมิน คิดถึงสาเหตุของภาวะโลหิตจางร่วมกับประวัติน้ำหนักลดและไข้ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute leukemia) ภาวะโลหิตจางจากการแตกของเม็ดเลือดแดงแบบเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร (nutritional anemia) ได้แก่ ภาวะขาดโฟเลต หรือวิตามินบี 12 เนื่องจากมี macrocytic anemia และ ไม่ได้รับวิตามินที่เหมาะสมในช่วงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

แผ่นฟิล์มเลือด (peripheral blood smear, PBS): RBC - macro-ovalocyte 1+, no microspherocyte, anisocytosis 1+, poikilocytosis 1+, WBC - PMN predominate, hypersegmented neutrophils 6 lobes 1%, Platelet: Decrease, no clumping, no giant platelet เข้าได้กับ megaloblastic anemia สามารถวินิจฉัยแยกโรคเม็ดเลือดแดงแตก (hemo-

lysis) ออกไปไม่ได้ เนื่องจากไม่พบหลักฐานของการแตกของเม็ดเลือดแดง แต่เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร ยังไม่สามารถอธิบายเรื่องไข้ ซึ่งอาจเกิดจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันได้ ทีมอายุรแพทย์โลหิตวิทยา จึงได้ส่งตรวจไข้กระดูก (bone marrow aspiration) เพิ่มเติม ผลตรวจดังนี้

- Hypercellular marrow
- Erythroids: Preponderance and mild dysplastic change
- Myeloids: Reduce in number and show giant band neutrophil, nuclear-cytoplasmic asynchrony
- Megakaryocytes: Adequate numbers

พบว่าผลตรวจไข้กระดูกเข้าได้กับ megaloblastic change และไม่พบลักษณะของมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือเนื้องอกร้ายอื่น ทีมแพทย์โลหิตวิทยาให้การวินิจฉัย megaloblastic anemia โดยคิดถึงสาเหตุจากการขาดโฟเลต หลังให้ PRC แล้วจึงให้การดโพลิกขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยยังไม่ให้วิตามินอื่น ๆ ขณะนั้นยังไม่พบสาเหตุของการติดเชื้อที่ชัดเจน จึงยังไม่ได้ให้ยาปฏิชีวนะ

หลังจากผู้ป่วยได้รับ PRC แล้วอาการเหนื่อยอ่อนเพลียดีขึ้น ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารของโรงพยาบาลได้ตามปกติ เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (severe malnutrition) จึงได้รับวิตามินบี 1 (thiamin) 200 มิลลิกรัมต่อวัน และได้มีการติดตามผลเลือดหลังจากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ปกติ ไม่พบภาวะ refeeding syndrome หลังจากนั้นแพทย์เจ้าของไข้จึงปรึกษาทีมโภชนาบำบัดร่วมดูแล

### การอภิปรายเกี่ยวกับปัญหาด้านโภชนาการ

ทีมโภชนาบำบัดเข้าร่วมดูแลผู้ป่วยหลังจากได้รับการรักษาด้วยกรดโพลิก เป็นระยะเวลา 5 วัน ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรงจากการประเมินด้วย Nutrition Alert Form (NAF) ซึ่งขณะนี้ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารปกติของโรงพยาบาลได้ถึงร้อยละ 80 คิดเป็นพลังงานที่ได้รับ 1,500 กิโลแคลอรีต่อวัน โดยไม่มีภาวะ refeeding syndrome

ผู้ป่วยมีการลดลงของเม็ดเลือด 2 ชนิด (bicytopenia) ได้แก่ macrocytic anemia และ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำโดยภาวะ macrocytic anemia สามารถเกิดได้จาก nonmegaloblastic anemia ได้แก่การตีมีสุรา ภาวะพร่องไทโรไซด์ฮอร์โมน โรคตับแข็ง และการได้รับยาบางชนิด เช่น azathioprine, hydroxyurea นอกจากนี้ ยังอาจเกิดจากโรคของไข้กระดูกเอง

เช่น กลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของไข้กระดูกในการสร้างเม็ดเลือด (myelodysplastic syndrome) โรคโลหิตจางจากไข้กระดูกฝ่อ (aplastic anemia) เป็นต้น หรือเกิดจาก megaloblastic anemia ได้แก่ภาวะขาดโฟเลต และภาวะขาดวิตามินบี 12 โดยในกรณีนี้ ผู้ป่วยไม่มีประวัติตีมีสุรา การทำงานของไทโรไซด์ และตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ได้รับประทานยาใดเป็นประจำ ผลฟิล์มเลือดและการตรวจไข้กระดูกทำให้คิดถึงภาวะ megaloblastic anemia มากที่สุด ทั้งนี้ผู้ป่วยรับประทานเนื้อสัตว์ได้เป็นปกติ ร่วมกับช่วงตั้งครรภ์และระหว่างให้นมบุตรที่ผ่านมา ไม่ได้รับวิตามินเสริม ซึ่งเป็นภาวะที่ร่างกายมีความต้องการโฟเลตที่เพิ่มมากขึ้น จึงให้การวินิจฉัยแยกโรคเข้าได้กับภาวะขาดโฟเลต (folate deficiency) หลังจากนั้น ได้รับรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจไว้ในวันแรก ดังนี้

- Serum cobalamin 160 pg/mL (ค่าปกติ 197-771)
- Serum folate 0.6 ng/mL (ค่าปกติ 5-24)
- Red cell folate 85 ng/mL (ค่าปกติ 221-1113)

แต่เนื่องจากภาวะ megaloblastic anemia สามารถเกิดจากการขาดวิตามินบี 12 (cobalamin) ได้ หากผู้ป่วยมีภาวะขาดวิตามินบี 12 ร่วมด้วย แต่ได้รับการแก้ไขภาวะขาดโฟเลตเพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้รักษาภาวะขาดวิตามินบี 12 อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 ได้ ผู้ป่วยยังไม่มีอาการทางระบบประสาทแม้จะได้รับการรักษาด้วยกรดโพลิกมาเป็นระยะเวลา 5 วัน ตรวจติดตามพบว่าฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้นจาก 4.7 กรัม/ดล. เป็น 9.4 กรัม/ดล. เม็ดเลือดขาว เพิ่มขึ้น จาก 4,200 เป็น 7,000 เซลล์/มม.<sup>3</sup> เกล็ดเลือด เพิ่มขึ้นจาก 88,000 เป็น 311,000 /มม.<sup>3</sup> เนื่องจากพบว่าระดับวิตามินบี 12 สามารถต่ำลง (false low) ได้จากภาวะขาดโฟเลต<sup>2</sup> ทีมโภชนาบำบัด จึงส่งตรวจระดับวิตามินบี 12, serum homocysteine, serum methylmalonic acid ก่อนให้การรักษาด้วยการฉีดวิตามินบี 12 ปริมาณ 1,000 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อ และให้วิตามินรวม รับประทานเพิ่มวันละ 1 เม็ด ในระหว่างที่รอผลตรวจเพิ่มเติม ซึ่งผลตรวจเพิ่มเติมกลับมา ได้ดังนี้

- Plasma homocysteine 17  $\mu$ mol/L (ค่าปกติ 0-15)
- Plasma methylmalonic acid 0.2 mmol/mL (ค่าปกติ  $\leq$  0.4)

- Serum cobalamin 439 pg/mL (ค่าปกติ 197-771) ซึ่งทำให้วินิจฉัยได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยมีภาวะขาดโฟเลต โดยไม่มีภาวะขาดวิตามินบี 12 ร่วมด้วย เนื่องจากมีความต้องการ

โฟเลตมากขึ้นในช่วงตั้งครรภ์และให้นมบุตร แต่ทั้งนี้ไม่ได้รับวิตามินเสริม ตรวจพบ megaloblastic anemia ระดับโฟเลตในซีรัมต่ำ ระดับโฟเลตในเม็ดเลือดแดงต่ำ plasma homocysteine สูงขึ้นเล็กน้อย โดย plasma methylmalonic acid ปกติ เข้าได้กับภาวะขาดโฟเลต ในส่วนของระดับวิตามินบี 12 ที่ต่ำกว่าปกติในช่วงแรกนั้น หลังจากได้รับกรดโฟลิกเป็นเวลา 5 วัน พบว่าระดับวิตามินบี 12 เพิ่มขึ้นจาก 160 เป็น 439 พิโคกรัม/มล. จึงสรุปได้ว่าระดับวิตามินบี 12 ที่ต่ำในวันแรกรับนั้น เป็นภาวะต่ำลงจากการขาดโฟเลต เนื่องจากระดับของวิตามินบี 12 กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังจากได้รับการรักษาด้วยกรดโฟลิก โดยที่ยังไม่ได้ให้วิตามินบี 12

จากประวัติและตรวจร่างกายไม่พบแหล่งของการติดเชื้อที่ชัดเจน ขณะนั้น สาเหตุของไข้ที่คิดถึง ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสที่มีอาการไม่จำเพาะ ซึ่งสามารถหายเองได้และให้การรักษาตามอาการ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะ megaloblastic anemia เป็นสาเหตุที่ทำให้มีไข้ได้<sup>6</sup> หลังจากได้รับกรดโฟลิก ผู้ป่วยไม่มีไข้จนถึงวันกลับบ้าน

เมื่อติดตามอาการผู้ป่วยหลังจากออกจากโรงพยาบาล 2 สัปดาห์ พบว่าอาการทั่วไปดีขึ้น ไม่มีไข้ รับประทานอาหารได้ปกติครบทุกมื้อ ไม่มีเหนื่อยง่ายเวลาออกแรง น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจาก 36.6 เป็น 42 กิโลกรัมในระยะเวลา 3 สัปดาห์หลังจาก

ตารางที่ 1 ผลการติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและระดับวิตามิน

	แรกรับ	วันที่ 5 หลังจากแรกรับ	2 สัปดาห์	ค่าปกติ
Hemoglobin (g/dL)	4.7	9.4	10.5	12-17
Hematocrit (%)	13.6	29	34.3	36-51
White cell count (cells/mm <sup>3</sup> )	4,200	7,000	8,400	4,500-10,500
Neutrophil (%)	57	59	59	25-75
Lymphocyte (%)	34	21	28	20-40
Monocyte (%)	4	11	9	0-8
Platelet (cell/mm <sup>3</sup> )	88,000	311,000	469,000	140,000-400,000
Mean corpuscular volume (fL)	105	99	104	75-95
Red cell distribution width (%)	19.4	23	19.7	12.5-14.5
Reticulocyte count (%)	0.7	8.3		
Serum folate (ng/mL)	0.68			5-24
Red cell folate (ng/mL)	85			221-1113
Serum cobalamin (pg/mL)	160	439		197-771
Plasma homocysteine (μmol/L)		17		0-15
Plasma methylmalonic acid (mmol/mL)		0.2		≤ 0.4

ได้รับโภชนาบำบัดที่เหมาะสม ผลตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด และระดับวิตามินก่อนคลอดวิตามินบี 12 ดังแสดงในตารางที่ 1

## บทความเป็นผู้เชี่ยวชาญ

### ภาวะขาดโฟเลต

โฟเลต เป็นสารอาหารซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มวิตามินที่ละลายน้ำ รู้จักกันในอีกชื่อหนึ่ง คือ วิตามินบี 9 ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1931 โดย Wills และ Metha<sup>7</sup> ที่พบว่าการให้สารสกัดจากยีสต์ (marmite) สามารถรักษาภาวะซีดที่มีเม็ดเลือดแดงตัวใหญ่ (macrocytic anemia) ในหญิงตั้งครรภ์ได้ ซึ่งต่อมาสารดังกล่าวสามารถสกัดได้จากใบปวยเล้ง จึงถูกตั้งชื่อว่าโฟเลต ซึ่งมาจากภาษาละติน แปลว่า ใบ<sup>8,9</sup> โฟเลตมีรูปแบบต่างๆ ได้แก่ กรดโฟลิก (folic acid) ซึ่งถูกสังเคราะห์และเตรียมขึ้นในรูปยาและผลิตภัณฑ์อาหารเสริม ส่วนคำว่าโฟเลต หมายถึงโฟเลตที่อยู่ในอาหารธรรมชาติมีอยู่หลายอนุพันธ์

โฟเลต มีความจำเป็นต่อร่างกาย เมแทบอลิซึมของโฟเลตมีความสำคัญในปฏิกิริยาการขนส่งคาร์บอน 1 อะตอม ไปยังเนื้อเยื่อที่มีการสังเคราะห์และการสลายนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) และกรดอะมิโน (amino acid) ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ปฏิกิริยาที่ใช้โฟเลตเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์<sup>1</sup>

ปฏิกิริยา	ความสำคัญ
การกระตุ้นการทำงานของ formate	เกี่ยวข้องกับการสร้าง 10-formyl THF
กระบวนการสร้าง purine - กระบวนการสร้าง glycinamide ribonucleotide - ปฏิกิริยาฟอร์มิลเลชันของ aminoimidazole carboxamide ribonucleotide	เกี่ยวข้องกับการสร้าง purine ซึ่งมีความจำเป็นต่อการสังเคราะห์ DNA และ RNA แต่ปฏิกิริยานี้ไม่ใช่ปฏิกิริยาที่จำกัดอัตราการสร้าง (rate-limiting)
กระบวนการสร้าง pyrimidine - ปฏิกิริยาการเติมหมู่เมทิลบน dUMP ให้เป็น dTMP	การจำกัดอัตราการสร้าง DNA กระบวนการออกซิไดซ์ THF ไปเป็น DHF การสลายโฟเลตที่ตำแหน่งพันธะ C-9-N-10
เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน โดยปฏิกิริยาลับตำแหน่งของหมู่ต่างๆ - การเปลี่ยน serine เป็น glycine - การเปลี่ยน homocysteine เป็น methionine - กระบวนการเปลี่ยน forminoglutamic acid ไปเป็น glutamic acid ในปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมของ histidine	เกี่ยวข้องกับการปฏิกิริยาคาร์บอน 1 ตำแหน่ง ในร่างกาย กระบวนการนำหมู่เมทิลออกจาก 5-MTHF เพื่อเปลี่ยนเป็น THF ซึ่งต้องใช้วิตามินบี 12, FAD, ATP และ adenosylmethionine

ATP, Adenosine triphosphate; DHF, dihydrofolate; DNA, deoxyribonucleic acid; dTMP, thymidine monophosphate; dUMP, deoxyuridine monophosphate, FAD; flavin adenine dinucleotide; MTHF, methyltetrahydrofolate, THF, tetrahydrofolate; RNA, ribonucleic acid

**ตารางที่ 3** ปริมาณโฟเลตที่ร่างกายควรได้รับในแต่ละวันตามช่วงอายุ<sup>11</sup>

อายุ	ปริมาณโฟเลตที่ร่างกายควรได้รับ (ไมโครกรัม/วัน)
0-5 เดือน	เท่าที่ได้รับจากน้ำนมแม่
6-11 เดือน	85
1-3 ปี	120
4-5 ปี	140
6-8 ปี	180
9-12 ปี	240
13-18 ปี	300
≥ 19 ปี	300
หญิงตั้งครรภ์	+250
หญิงให้นมบุตร 0-11 เดือน	+150



ปริมาณโฟเลตที่ร่างกายควรได้รับในแต่ละวันขึ้นกับช่วงอายุ ในผู้ใหญ่ทั้งชายและหญิงควรได้รับโฟเลต 300 ไมโครกรัมต่อวัน ในหญิงตั้งครรภ์ควรได้รับโฟเลตเพิ่มขึ้น 250 ไมโครกรัมต่อวัน และหญิงให้นมบุตร 0-11 เดือน ควรได้รับเพิ่มขึ้น 150 ไมโครกรัม ดังแสดงในตารางที่ 3

## แหล่งอาหาร

แหล่งอาหารที่ดีของโฟเลต ได้แก่

1. ผักใบเขียว เช่น ปวยเล้ง หน่อไม้ฝรั่งต้ม ใบโหระพา
2. ถั่วเมล็ดแห้ง เช่น ถั่วแดง ถั่วลูกไก่ ถั่วลิสง ถั่วเหลือง
3. ผลไม้บางชนิด เช่น ทูเรียนหมอนทอง
4. เครื่องในสัตว์ เช่น ตับไก่ ตับวัว

โฟเลตในอาหารมีความไวต่อแสงและความร้อน การเตรียมอาหารและการปรุงอาหารทำให้เกิดการสูญเสียโฟเลตในอาหารไป การหุงต้มด้วยความร้อนทำให้สูญเสียโฟเลตได้ถึงร้อยละ 50-80 ในผักใบเขียว และร้อยละ 50 ในถั่วเมล็ดแห้ง ดังนั้น การที่ร่างกายได้รับโฟเลตไม่เพียงพอต่อความต้องการอาจเกิดได้จากการรับประทานอาหารที่ไม่เพียงพอ หรืออาจเกิดจากการรับประทานอาหารที่มีการหุงต้ม หรืออุ่นซ้ำนานเกินไป โดยไม่ได้กินผักผลไม้สด

## การย่อยและการดูดซึม

โฟเลตถูกดูดซึมเข้าร่างกายบริเวณดูโอดีนัมและเจจูนัม โดยทั่วไปร่างกายดูดซึมโฟเลตจากรูปแบบของวิตามินเสริม และยาได้ร้อยละ 100 ดูดซึมจากอาหารที่ได้รับการเสริมโฟเลตได้ร้อยละ 85 และดูดซึมจากอาหารปกติได้ร้อยละ 50<sup>10,11</sup> โฟเลตในอาหารอยู่ในรูปของ เทอโรอิลโพลีกลูตามัต (pteroyl-polyglutamate) ซึ่งอาศัยเอนไซม์คอนจูเกส (conjugases) ที่บริเวณเยื่อผิวลำไส้ส่วนเจจูนัม ในการเปลี่ยนโฟเลตในอาหารให้อยู่ในรูปแบบที่พร้อมสำหรับการดูดซึม ซึ่งก็คือ โมโนกลูตามัต (monoglutamate) โดยจะถูกดูดซึมได้ดีในสภาวะที่เป็นกรดพีเอช (pH) เท่ากับ 5.5 ซึ่งเท่ากับความเป็นกรดที่บริเวณดูโอดีนัมและเจจูนัม การดื่มแอลกอฮอล์ทำให้การดูดซึมโฟเลตจากอาหารได้ลดลง เนื่องจากแอลกอฮอล์รบกวนการทำงานของเอนไซม์คอนจูเกส<sup>12</sup> นอกจากนี้แอลกอฮอล์แล้ว ยาบางชนิดก็มีผลรบกวนการทำงานของเอนไซม์นี้เช่นกัน เช่น ยกกันซิก phenytoin ยาเม็ดคุมกำเนิด<sup>13</sup> กรดโพลิกที่ได้จากการสังเคราะห์ถูกดูดซึมและนำไปใช้ได้ดีกว่าโฟเลตที่มาจากอาหารตามธรรมชาติ

โฟเลตสะสมในร่างกายประมาณ 5-30 มิลลิกรัม

โดยสะสมที่ตับครึ่งหนึ่ง ซึ่งหากร่างกายไม่ได้รับโฟเลตจากอาหาร โฟเลตที่สะสมไว้จะลดลงที่ระยะเวลาประมาณ 2-4 เดือน<sup>1,8,10,14,15</sup> โฟเลตถูกขับออกทางน้ำดี 60-90 ไมโครกรัมต่อวัน ลงสู่ลำไส้เล็ก และถูกขับทิ้งทางอุจจาระ<sup>1,16</sup> นอกจากนี้โฟเลตบางส่วนยังถูกขับทิ้งทางปัสสาวะอีกด้วย<sup>17</sup>

## สาเหตุของการขาดโฟเลต

สาเหตุของการขาดโฟเลต มีดังต่อไปนี้<sup>1,10</sup>

1. การได้รับโฟเลตจากอาหารไม่เพียงพอ เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ เด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางสายยางหรือทางหลอดเลือดดำที่มีปริมาณโฟเลตไม่เพียงพอ
2. การย่อย การดูดซึมโฟเลตผิดปกติ หรือลดลง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ malabsorption syndrome ผู้ป่วยผ่าตัดลดน้ำหนัก ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น
3. ร่างกายมีความต้องการใช้โฟเลตสูงขึ้น เช่น หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากต้องใช้ในการสร้างและเจริญเติบโตของทารก หญิงให้นมบุตร เด็กคลอดก่อนกำหนด โรคเลือดกลุ่มที่มีการแตกสลายของเม็ดเลือดแดงเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) โรคผิวหนังอักเสบที่ทำให้เกิดผิวหนังแดงร่วมกับมีสะเก็ดลอกทั่วร่างกาย (exfoliative dermatitis)
4. การสูญเสียออกทางปัสสาวะ เช่น โรคหัวใจวาย (congestive heart failure) โรคตับ
5. การสูญเสียจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เนื่องจากโฟเลตจับกับโปรตีนในพลาสมา ทำให้ถูกกำจัดออกได้ในระหว่างที่ฟอกเลือด
6. ยาหรือสารที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของโฟเลต ได้แก่ แอลกอฮอล์, phenytoin, sulfasalazine, methotrexate

## อาการทางคลินิกของการขาดโฟเลต

เนื่องจากโฟเลต เป็นวิตามินที่มีความสำคัญในการสร้างดีเอ็นเอ ซึ่งมีผลต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวค่อนข้างเร็ว ได้แก่ เซลล์เม็ดเลือด ดังนั้นการขาดโฟเลตทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดที่เด่นชัด คือ ภาวะโลหิตจางที่ขนาดของเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ขึ้น (megaloblastic anemia) อาการที่พบได้บ่อยของการขาดโฟเลต ได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เจ็บลิ้น ท้องเสีย เบื่ออาหาร ลิ้นอักเสบ (glossitis) และน้ำหนักลด<sup>14</sup>

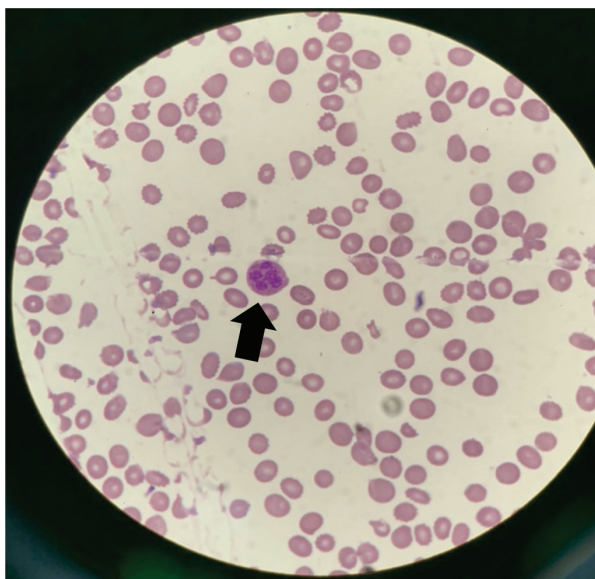
### ระบบโรคเลือด

เมื่อเกิดภาวะโฟเลตต่ำ ระดับโฟเลตในเลือดจะลดลง

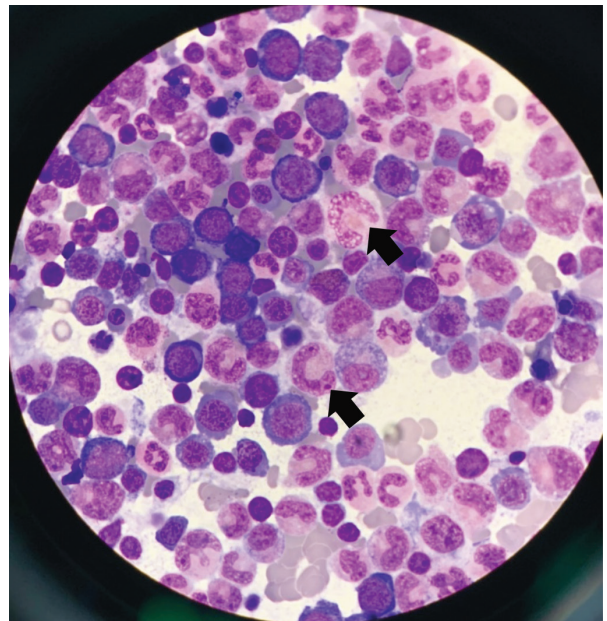
ทำให้เกิดการชะงักของเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์สร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ภาวะขาดโฟเลตส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ thymidylate synthase เสียไป มีผลต่อการสร้างดีเอ็นเอ ทำให้การสร้างโครโมโซมช้ากว่าปกติในช่วงการแบ่งตัวของเซลล์ (mitosis)

ในผู้ใหญ่ที่สุขภาพดี หากไม่ได้รับโฟเลตจากอาหาร จะมีระดับของโฟเลตในพลาสมาลดลงภายใน 1 เดือน และถ้ายังไม่ได้รับการแก้ไข เซลล์เม็ดเลือดแดงจะขาดโฟเลตภายใน 3-4 เดือน เกิดลักษณะของภาวะซีดเม็ดเลือดแดงตัวใหญ่ ภายใน 4-5 เดือน<sup>12</sup> อาจพบ hypersegmented neutrophil ที่ระยะเวลาประมาณ 3 เดือน ดังแสดงในรูปที่ 1 โดย hypersegmented neutrophil มักจะพบได้ก่อนการเกิด macrocytosis และหากขาดโฟเลตอย่างรุนแรง จะพบการลดลงของเม็ดเลือดทั้ง 3 ชนิด (pancytopenia)<sup>16</sup>

ในไขกระดูกจะพบลักษณะมีเซลล์เม็ดเลือดมากขึ้น (hypercellular marrow) แต่เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ เกิดการทำลายของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) จึงพบภาวะที่มี reticulocyte count ต่ำน้อยกว่าร้อยละ 1 (reticulocytopenia) ได้บ่อย<sup>18</sup> พบลักษณะการแบ่งตัวที่ผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor) มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติใน



รูปที่ 1 ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวในแผ่นฟิล์มเลือด ลูกศรสีดำชี้ hypersegmented neutrophil



รูปที่ 2 ภาพไขกระดูก ลูกศรสีดำชี้ giant band neutrophil

การสร้างเม็ดเลือดขาว (myeloid) โดยพบ metamyelocyte ขนาดใหญ่ (giant metamyelocyte, giant band neutrophil)<sup>19</sup> ดังแสดงในรูปที่ 2 ลักษณะที่สำคัญ คือ นิวเคลียสของเซลล์เม็ดเลือดแดงอยู่ในระยะที่อ่อนกว่าเมื่อเทียบกับไซโตพลาสซึมของเซลล์ (nuclear-to-cytoplasmic dyssynchrony)<sup>15,18</sup>

หลังให้การรักษาด้วยโฟเลต ระดับ reticulocyte count จะเพิ่มขึ้นหลังจากเริ่มรักษา 2-3 วัน และจะมีระดับสูงสุดที่ 5-7 วัน ระดับฮีโมโกลบินมักจะเริ่มเพิ่มขึ้นในสัปดาห์แรก และจะเป็นปกติภายใน 4-8 สัปดาห์<sup>15,19</sup>

**อาการไข้**

การขาดโฟเลต เป็นสาเหตุของไข้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ megaloblastic anemia โดยใช้สามารถเกิดได้จากการขาดวิตามินบี 12 ด้วย มีรายงานในปี ค.ศ. 1979 ในผู้ป่วย 122 คน ที่มีภาวะ megaloblastic anemia พบว่ามีไข้ถึงร้อยละ 40 ส่วนมากมีไข้ต่ำ แต่มีบางรายที่มีไข้สูงถึง 40 องศาเซลเซียส โดยเฉพาะในรายที่มีอาการทางระบบเลือดที่รุนแรง<sup>20</sup> อาการไข้ มักจะลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยกรดโฟลิกไปแล้ว 24-72 ชั่วโมง<sup>21</sup>

**การวินิจฉัยภาวะขาดโฟเลต<sup>1,2,16</sup>**

การวินิจฉัยภาวะขาดโฟเลต วิธีที่นิยมและใช้กันใน



ปัจจุบัน คือ การส่งตรวจระดับ serum folate และ red cell folate (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดโฟเลต มักพบว่า มีระดับ serum folate และ red cell folate ต่ำลง อย่างไรก็ตาม ระดับ serum folate สามารถสูงขึ้นได้จากอาหารที่รับประทานเข้าไป ดังนั้นก่อนการส่งตรวจเลือด ควรดื่มน้ำอย่างน้อย 3 ชั่วโมง ในขณะที่ red cell folate จะบอกถึงปริมาณโฟเลตที่สะสมในร่างกายได้ดีกว่า ไม่ถูกรบกวนจากโฟเลตในอาหาร แต่อาจมีค่าปกติลงได้ หากได้รับการให้เลือดมาก่อนเจาะตรวจ red cell folate

อย่างไรก็ตาม serum folate อาจมีค่าเพิ่มขึ้นหรือปกติได้หากมีภาวะขาดวิตามินบี 12 ในระดับที่รุนแรง เนื่องจากมีการยับยั้งการเปลี่ยนจาก methylenetetrahydrofolate ไปเป็น tetrahydrofolate

นอกจากการตรวจระดับโฟเลตโดยตรงด้วย serum folate และ red cell folate แล้ว การส่งตรวจสารเมแทบอไลต์ (metabolite) จากปฏิกิริยาที่ใช้โฟเลต ได้แก่ plasma homocysteine ยังสามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะขาดโฟเลตได้ เนื่องจากการขาดโฟเลต ทำให้ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยน homocysteine เป็น methionine ได้ ทำให้มีระดับ plasma homocysteine สูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการตรวจนี้ไม่เฉพาะเจาะจงเนื่องจากสามารถพบในภาวะอื่น ๆ เช่น การขาดวิตามินบี 12 โรคไตวายเรื้อรัง การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การขาดวิตามิน บี 6 ภาวะไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ได้รับยาสเตียรอยด์ ยา cyclosporine และยาเม็ดคุมกำเนิด ดังนั้นการแปลผล plasma homocysteine ต้องอาศัยอาการทางคลินิกร่วมด้วย<sup>2</sup> ซึ่งโดยทั่วไปสามารถวินิจฉัยภาวะขาดโฟเลตได้จากการส่งตรวจ serum folate และ red cell folate อยู่แล้ว จึงอาจไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจ plasma homocysteine

การตรวจ plasma methylmalonic acid (MMA) จะสามารถใช้แยกภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลตได้ โดยการขาดวิตามินบี 12 จะทำให้มีระดับ plasma MMA ที่สูงขึ้น ใน

**ตารางที่ 4** การแปลผลระดับ serum folate, red cell folate และ plasma total homocysteine<sup>1,2,23</sup>

	ภาวะขาดโฟเลต	ระดับปกติ
Serum folate	< 7 nmol/L	11-82 nmol/L
Red cell folate	< 140 µg/L	160-640 µg/L
Plasma homocysteine	> 15 µmol/L	< 12 µmol/L

ขณะที่การขาดโฟเลต จะมี plasma MMA ที่ปกติ เนื่องจากวิตามินบี 12 เป็นวิตามินที่เข้าร่วมกับเอนไซม์ methylmalonyl Co-A synthase ในการเปลี่ยน methylmalonyl Co-A ไปเป็น succinyl Co-A<sup>22</sup>

## การรักษาภาวะขาดโฟเลต

ขนาดของการให้กรดโฟลิกในการรักษาภาวะขาดโฟเลต ขึ้นกับสาเหตุของการขาดโฟเลต ก่อนที่จะให้การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดโฟเลต สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงเสมอ คือ ต้องตรวจหาว่าผู้ป่วยมีภาวะขาดวิตามินบี 12 ร่วมด้วยหรือไม่ เนื่องจากการขาดวิตามินบี 12 ร่วมด้วย การให้กรดโฟลิกเพียงอย่างเดียว โดยที่ไม่ได้ให้วิตามินบี 12 ร่วมด้วย สามารถแก้ไขภาวะ megaloblastic anemia ได้ แต่จะทำให้อาการทางระบบประสาทที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 นั้นแย่ลง<sup>1,24,25</sup>

ภาวะ megaloblastic anemia จากการขาดโฟเลต สาเหตุเนื่องจากการรับประทานอาหารที่ไม่เพียงพอ หรือจากการตั้งครรภ์ หรือจากการรับประทานยากันชัก รักษาโดยการให้ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 เดือน ยกเว้นในหญิงตั้งครรภ์ ให้จนถึงคลอด

แต่หากภาวะขาดโฟเลตเกิดจากการย่อยและการดูดซึมผิดปกติหรือลดลง อาจให้กรดโฟลิกในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวัน

ในหญิงวัยเจริญพันธุ์และหญิงตั้งครรภ์ ให้กรดโฟลิก 400 ไมโครกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดของทารกในครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์<sup>2,11</sup> แต่หากหญิงผู้นั้น เคยมีบุตรมีภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในการตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้ ควรได้รับกรดโฟลิก 4 มิลลิกรัมต่อวัน ในระหว่างการตั้งครรภ์ครั้งถัดไป<sup>26</sup>

## unสรุป

ภาวะโลหิตจางรุนแรงจากการขาดโฟเลต เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่หากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้มีอาการรุนแรงจนถึงชีวิตได้ หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตรเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดโฟเลตเนื่องจากร่างกายมีความต้องการโฟเลตเพิ่มสูงขึ้นดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากนี้ภาวะขาดโฟเลตสามารถทำให้เกิดภาวะหลอดประสาทไม่ปิดของตัวอ่อนในครรภ์ การให้โฟเลตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงมีความสำคัญในการป้องกันโรคของมารดาและทารกอีกด้วย

## เอกสารอ้างอิง

- Hoffbrand AV. Megaloblastic Anemia. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20<sup>th</sup> ed 2018. p. 698-708.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.
- Zafar KS, Singh PS, Verma VK, Ram V. Vitamin B12 and folic acid deficiency presenting as acute febrile illness: a case report. 2017. *Int J Res Med Sci*. 2017;2(4):3.
- Chakrabarti S. A curious case of Fever and hyperpigmentation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):OD01-3.
- Siddiqui B, Rabindranath D, Faridi SH, Khan AA, Haiyat S, Eswaran R. Megaloblastic anemia: A common but often neglected cause of pyrexia of unknown origin. *J Transl Int Med*. 2015;3(2):64-7.
- Singanayagam A, Gange N, Singanayagam A, Jones H. Folate deficiency presenting as pyrexia: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):275.
- Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia". *Br Med J*. 1931;1(3676):1059-64.
- Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol*. 2001;113(3):579-89.
- Patrick JS. Folate. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 358-68.
- Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S20-34; discussion S5-7.
- Changbumrung S ML, Phonrat B, Suthutvoravut U, Udomkesmalee E, Chongviriyaphan N, et al. Dietary Reference Intake for Thais 2020 - Folate. Bangkok: A.V. Progressive LTD; 2020. p. 214-22.
- McKeever L. Vitamin and Trace Elements. In: Mueller C LL, Marian M, McClave S, Miller S, editors. *The aspen adult nutrition support core curriculum*. 3<sup>rd</sup> ed. United States: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017. p. 141-79.
- Bernstein LH, Gutstein S, Weiner S, Efron G. The absorption and malabsorption of folic acid and its polyglutamates. *Am J Med*. 1970;48(5):570-9.
- Stopler T, Sweiner S. Medical Nutrition Therapy for Anemia. In: Mahan L, Raymon J, editors. *Krause's food & the nutrition care process*. 14<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p. 631-45.
- Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(3):153-64.
- Stanger O. Physiology of Folic Acid in Health and Disease. *Curr drug metab*. 2002;3:211-23.
- Lin Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, et al. Quantitation of in vivo human folate metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):680-91.
- Olaniyi J. Megaloblastic Anemia. 2018.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006;4(3):236-41.
- McKee LC Jr. Fever in megaloblastic anemia. *South Med J*. 1979;72(11):1423-4, 1428.
- Manuel K, Padhi S, G'Boy Varghese R. Pyrexia in a patient with megaloblastic anemia: a case report and literature review. *Iran J Med Sci*. 2013;38(2 Suppl):198-201.
- Green R, Allen LH, Björke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17040.
- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin b12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289-98.
- Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I, its Panel on Folate OBV, Choline. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b(6), folate, vitamin b(12), pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington (DC): 1998. p. 196-283.
- Berry RJ. Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency. *Am J of Clin Nutri*. 2019;110(3):554-61.
- Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):534-52.