Retrospective Study of Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) in Megaloblastic Anemia

Dr. Feras Houseen*

(Received 28 / 3 / 2019. Accepted 26 / 5 / 2019)

□ ABSTRACT □

Megaloblastic anemia is characterized by decreased hemoglobin level with elevated Mean Corpuscular Volume (MCV). Deficiency of vitamins -B12 and/ or Folic acid leads to impaired DNA synthesis leading to ineffective erythropoiesis and intramedullary hemolysis in patients of megaloblastic anemia. This leads to increased unconjugated bilirubin, serum LDH (Lactate Dehydrogenase) and some degree of cytopenia.

Aims of study: To study the level of serum LDH in megaloblastic anemia patients, and study the Correlation between serum LDH and serum hemoglobin concentration.

Material and methods: This is a retrospective study. The study was conducted on patients admitted in Service of Hematology, Tishreen University hospital, during the period of 1 January 2017 to 30 December 2017. The medical records of 52 cases of Megaloblastic anemia were selected for study. Patients diagnosed as megaloblastic anemia with Hb ≤ 12 g/dl& MCV ≥ 100 fl whose serum LDH level and CBC was measure were selected for the study

Conclusion: In this study, serum LDH level was significantly elevated in patients of megaloblastic anemia. Total serum LDH levels which is more than 5 times-7 times the upper limit of normal are diagnostic of megaloblastic anemia without the necessity of bone marrow aspiration in patients of a regenerative macrocytic anemia with MCV which is more than 110 fl . present study had also shown that there was an inverse relationship between serum LDH and serum hemoglobin In Megaloblastic anemia.

Keywords: Megaloblastc anemia, Serum Lactate Dehydrogenase (LDH).

* **Associate professor , Faculty of medicine , Tichreen university , Lattakia , Syria**

دراسة راجعة على لاكتات ديهدروجيناز (LDH) المصل عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا

الدكتور فراس حسين*

(تاريخ الإيداع 28 / 3 / 2019. قُبِل للنشر في 26 / 5 /2019)

□ ملخّص □

يعرف فقر الدم العرطل الخلايا (Megaloblastic anemia) بانخفاض تركيز الهيموغلوبين مع زيادة بحجم الكريات الحمراء حيث يكون حجم الكرية الوسطي (MCV) أكبر من 100 فمتولتر. ان عوز B12 وحمض الفوليك يؤدي الى نقص تشكل DNA وبذلك تكون الكريات الحمراء اللافعال والانحلال داخل النقي عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا. الامر الذي يؤدي الى ارتفاع البيلروبين غير المباشر، ارتفاع انزيم LDH ودرجة من قلة الكريات الشاملة.

هدف الدراسة: دراسة اهمية ارتفاع LDHالمصل عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا، ودراسة العلاقة بين تركيز LDH المصل وتركيز خضاب المصل بالإضافة الى تحديد قيمة عتبوية ل LDH المصل تعتبر مشخصة لفقر الدم العرطل الخلايا دون اللجوء الى الإجراءات الباضعة كفحص نقي العظم.

المواد والطرائق: دراسة راجعة على 52 مريض مشخص لديهم فقر دم عرطل الخلايا اعتمادا على الدراسة الخلوية لنقي العظم قبلوا للدراسة في شعبة امراض الدم– مشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال العام 2017. كانت معايير الاشتمال بالدراسة المرضى البالغين أكبر من 14 سنة والذين شخص لديهم فقر دم عرطل الخلايا (خضاب اقل من 12 غ/دل مع MCV أكبر من 100 فمتولتر). اجري لجميع المرضى تعداد دم كلي، LDH المصل ،شبكيات المصل ودراسة نقي العظم اثناء القبول للدراسة.

النتائج: كانت LDH المصل مرتفعة بشدة عند مرضى فقر الدم عرطل الخلايا وبذلك فهي تلعب دورا أساسيا في التشخيص حيث ان ارتفاع LDH المصل أكثر من خمسة الى سبعة اضعاف الطبيعي تعتبر مشخصة لفقر الدم العرطل الخلايا دون الحاجة الى اجراء الدراسة الخلوية على نقي العظم عند مريض فقر دم كبير الكريات غير متجدد مع MCV أكبر من 110 فمتولتر. كما أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDHالمصل وتركيز الهيموغلوبين عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا.

الكلمات المفتاحية: فقر الدم العرطل الخلايا – (LDH) لاكتات ديهدروجيناز المصل.

* **مدرّس، قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم السريرية)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**
عنوان البريد الالكتروني: drfirashussein@yahoo.com

مقدمة:

يعتبر فقر الدم الاضطراب الأكثر شيوعا بين الامراض الدموية والذي يتطلب تشخيص وعلاج باكر. أكثر فاقات الدم شيوعا هي فقر الدم بعوز الحديد وفقر الدم العرطل الخلايا بعوز B12 او عوز الفولات. ان حدوث فقر الدم العرطل الخلايا (megaloblastic anemia) في بلادنا في حالة تزايد مضطرد لأسباب عائدة الى نمط الريجيم الغذائي، الكحولية المزمنة، التهابات المعدة المزمنة بالملتوية البوابية، الاستعمال المفرط لمثبطات مضخة البروتون واللاكلوريدية (1، 2).

يعرف فقر الدم العرطل الخلايا (Megaloblastic anemia) بانخفاض تركيز الهيموغلوبين مع زيادة بحجم الكريات الحمراء حيث يكون حجم الكرية الوسطي (MCV) أكبر من 100 فمتولتر. في فقر الدم العرطل الخلايا يحدث انحلال الكريات الحمر داخل النقي مؤديا الى ارتفاع انزيم LDHبالمصل. حيث ان درجة ارتفاع LDH تعكس درجة وشدة تحطم الكريات الحمراء داخل النقي. اظهرت الدراسات الراجعة العديدة ارتفاع LDH المصل عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا كما ان هذا الارتفاع يعتبر مفيدا في تشخيص فقر الدم العرطل الخلايا (3 ،4). يعتمد تشخيص فقر الدم العرطل الخلايا على دراسة اللطاخة المحيطية التي تظهر الكريات الحمراء العرطلة والبيضوية مع فرط تفصص العدلات، لكن التشخيص الأكيد يعتمد على فحص ودراسة نقي العظم والتي هي اجراء باضع وغير متوفر في كل المراكز(5). لذلك أجريت هذه الدراسة لتحديد درجة ارتفاع LDH المصل عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا ولتحديد أهميته في التشخيص. هل هناك من قيمة مصلية عتبوية لأنزيم LDH يمكن ان تكون مشخصة بعيدا عن الإجراءات الباضعة كبزل نقي العظم والدراسة الخلوية.

طرائق البحث ومواده:

دراسة راجعة على 52 مريض مشخص لديهم فقر دم عرطل الخلايا اعتمادا على الدراسة الخلوية لنقي العظم قبلوا للدراسة في شعبة امراض الدم– مشفى تشرين الجامعي باللاذقية خلال العام 2017. كانت معايير الاشتمال بالدراسة المرضى البالغين أكبر من 14 سنة والذين شخص لديهم فقر دم عرطل الخلايا (خضاب اقل من 12 غ/دل مع MCV أكبر من 100 فمتولتر). اجري لجميع المرضى تعداد دم كلي وLDH المصل، شبكيات المصل ودراسة نقي العظم اثناء القبول للدراسة.

تم جمع المعطيات اعتمادا على عمر وجنس المريض، معطيات تعداد الدم المحيطي، متوسط قيمة MCV، قيمة LDH المصل. تم تحليل المعطيات اعتمادا على البرامج الإحصائية المعيارية الكمية والكيفية. تم عرض النتائج في جداول ومخططات بيانية.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

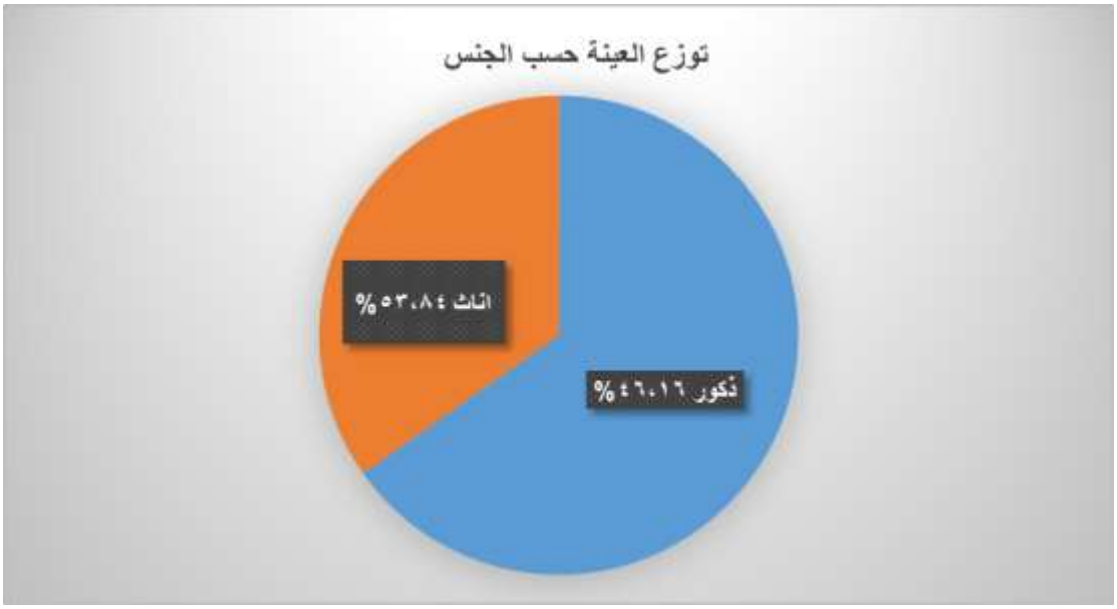
شملت عينة الدراسة 52 مريض فقر دم عرطل الخلايا 24 ذكر و28 انثى (الذكور 46,16% مقابل 53,84 % للإناث) الجدول (1)، (المخطط رقم 1). تراوحت أعمارهم بين (18 –93) عام، متوسط عمر المرضى 48,82 سنة. معدل الخضاب الوسطي في هذه الدراسة هو 7,21 غ/دل ، اخفض قيمة هيموغلوبين هي 3,5 غ/دل و اعلى قيمة

هيموغلوبين هي 11,30 غ/دل . معدل MCV الوسطي 101,44 فمتولتر، اخفض قيمة MCVهي 77 فمتولتر واعلى قيمة MCV كانت 137 فمتولتر (المخطط رقم2). كانت LDHالمصل مرتفعة عند كل المرضى (بنسبة100%)، اخفض قيمة LDH كانت 622 وحدة /ل (ضعفي الطبيعي) واعلى قيمة LDH كانت 9000 دولية / ل (20 ضعف الطبيعي) و قيمة LDH الوسطية 2859,76 وحدة دولية /لتر (سبعة اضعاف الطبيعي) (المخطط رقم 3). كما أظهرت الدراسة ان 57,69% من المرضى لديهم قيمة LDHأكبر من خمسة اضعاف الطبيعي كما في المخطط رقم (4). كانت شبكيات المصل طبيعية او منخفضة عند 100% من المرضى. أظهرت دراستنا ان ارتفاع LDH المصل أكثر من خمسة الى سبعة اضعاف الطبيعي يمكن ان يكون مشخصا لفقر الدم العرطل الخلايا عند مرضى فقر الدم كبير الكريات، الامر الذي يغني عن الاستقصاءات الباضعة كدراسة نقي العظم.

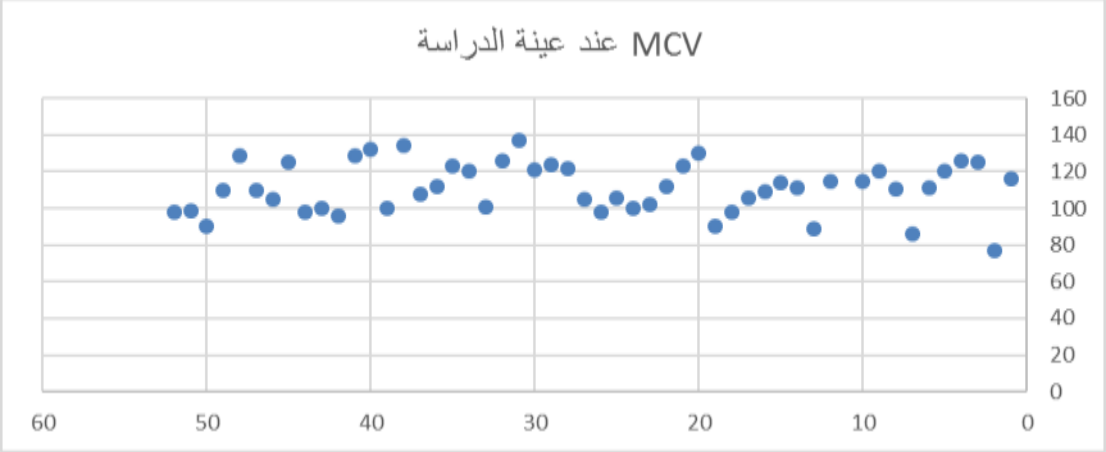
(الجدول رقم 1 القيم المخبرية للمشعرات الدموية عند عينة الدراسة)

رقم المريض	العمر	الجنس	WBC	Hgb	Mcv	Plts	LDH	شبكيات المصل	التشخيص النهائي
1	68	انثى	4800	8.00	116	94	2526	N	فقر دم عرطل
2	45	انثى	3500	7.10	77	86	1299	N	فقر دم عرطل
3	45	انثى	1500	3.50	125	40	2256	L	فقر دم عرطل
4	40	انثى	1200	6.00	126	90	622	L	فقر دم عرطل
5	45	انثى	3200	8.00	120	75	959	N	فقر دم عرطل
6	44	انثى	4200	9.00	111	90	852	N	فقر دم عرطل
7	66	انثى	3500	7.60	86	86	795	N	فقر دم عرطل
8	85	انثى	2100	5.10	110.7	94	3751	L	فقر دم عرطل
9	65	انثى	2700	6.00	120	90	1300	L	فقر دم عرطل
10	53	انثى	3600	5.50	115	95	1426	L	فقر دم عرطل
11	25	انثى	2500	5.10	118	88	5518	L	فقر دم عرطل
12	41	انثى	1300	7.20	115	56	2800	N	فقر دم عرطل
13	25	انثى	3100	4.00	89	45	954	L	فقر دم عرطل
14	76	انثى	3900	5.00	111	75	1100	L	فقر دم عرطل
15	54	انثى	2800	6.00	114	65	4000	N	فقر دم عرطل
16	40	أنثى	3000	7.00	109	99	3800	N	فقر دم عرطل
17	55	أنثى	4000	8.00	106	120	3500	N	فقر دم عرطل
18	60	أنثى	2000	9.00	98	140	1100	N	فقر دم عرطل
19	43	أنثى	5000	10.00	90	150	900	N	فقر دم عرطل
20	59	أنثى	1600	3,7	130	40	6000	L	فقر دم عرطل
21	32	أنثى	2000	6.00	123	89	5200	L	فقر دم عرطل
22	19	أنثى	4000	8.00	112	120	4500	N	فقر دم عرطل
23	34	أنثى	3400	9.00	102	98	1800	N	فقر دم عرطل
24	85	أنثى	6000	11.00	100	140	990	N	فقر دم عرطل
25	34	أنثى	3300	7.00	106	122	4540	N	فقر دم عرطل
26	23	أنثى	4065	10.00	98	160	1270	N	فقر دم عرطل
27	63	أنثى	4700	10.00	105	98	2400	N	فقر دم عرطل
28	43	انثى	5490	9.30	122	132	1050	N	فقر دم عرطل
29	24	ذكر	3590	6.40	124	178	2360	N	فقر دم عرطل
30	56	ذكر	4600	8.00	121	105	3578	N	فقر دم عرطل

فقر دم عرطل	L	8700	60	137	5.50	2300	ذكر	76	31
فقر دم عرطل	L	6000	46	126	4.30	1200	ذكر	77	32
فقر دم عرطل	N	1950	146	101	9.00	3400	ذكر	87	33
فقر دم عرطل	N	2345	122	120	7.40	3550	ذكر	42	34
فقر دم عرطل	N	4300	69	123	8.00	4550	ذكر	18	35
فقر دم عرطل	L	2500	58	112	6.40	2300	ذكر	34	36
فقر دم عرطل	N	1350	67	108	7.00	4300	ذكر	65	37
فقر دم عرطل	L	3800	60	134	5.50	2400	ذكر	37	38
فقر دم عرطل	N	2200	35	100	6.30	3500	ذكر	84	39
فقر دم عرطل	N	6500	35	132	5.00	1280	ذكر	93	40
فقر دم عرطل	L	9000	56	129	4.00	2700	ذكر	85	41
فقر دم عرطل	N	1100	123	96	9.00	5000	ذكر	57	42
فقر دم عرطل	N	960	148	100	10.00	6000	ذكر	87	43
فقر دم عرطل	N	820	160	98	11.30	3400	ذكر	33	44
فقر دم عرطل	N	6700	69	125	6.00	1800	ذكر	28	45
فقر دم عرطل	N	1850	98	105	8.50	2800	ذكر	46	46
فقر دم عرطل	L	4200	76	110	5.00	3700	ذكر	86	47
فقر دم عرطل	N	7600	45	129	4.00	1900	ذكر	45	48
فقر دم عرطل	N	1000	60	110	8.00	3580	ذكر	26	49
فقر دم عرطل	N	900	120	90	8.00	2350	ذكر	28	50
فقر دم عرطل	N	822	110	99	11.00	5000	ذكر	47	51
فقر دم عرطل	N	965	150	98	10.00	3700	ذكر	49	52



(المخطط 1)



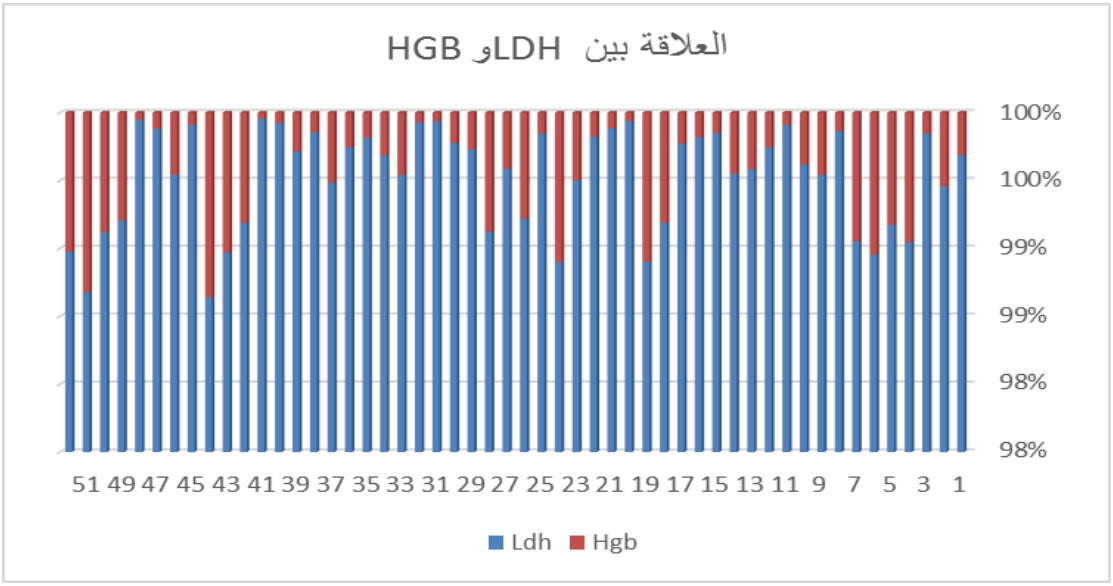
(المخطط رقم 2 يظهر قيم MCV عند عينة الدراسة مع ادنى و اعلى قيمة)

المخطط (3) يظهر قيم LDH عند عينة الدراسة من القيمة الأدنى الى القيمة الاعلى

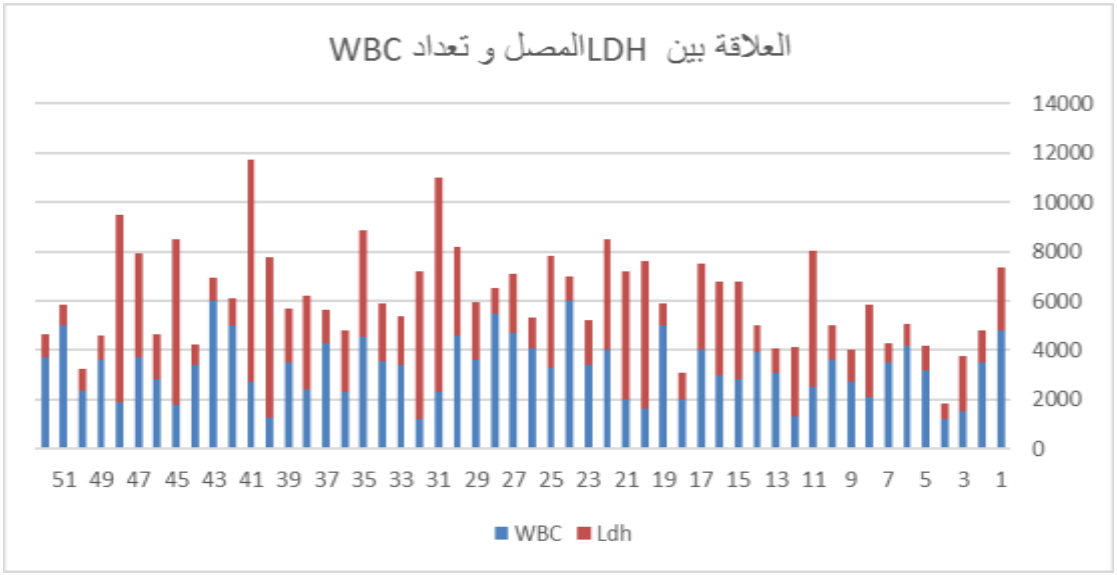
المخطط رقم (4)

العلاقة بين LDH المصل وتركيز الخضاب وقيمة الكريات البيض:

أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDH المصل وتركيز الخضاب (LDH/HGB−0,59638)، كلما انخفضت ارقام الهيموغلوبين ارتفعت ارقام LDH (المخطط رقم 5). كم أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDH المصل وعدد الكريات البيض (LDH/WBC −0,47294)، كلما انخفضت ارقام الكريات البيض ارتفعت ارقام LDH (المخطط رقم 6). الامر الذي يعكس وجود علاقة عكسية بين شدة قلة الكريات الشاملة وارتفاع قيمة LDHالمصل.



المخطط (5) يظهر علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDH المصل وتركيز الخضاب



المخطط (6) يظهر وجود علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDH المصل وعدد الكريات البيض

العلاقة بين LDH المصل وقيمة MCV:

أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية بين قيمة LDH المصلية وقيمة MCV ((LDH/MCV +0,66137)) وبالتالي كلما ارتفعت قيمة LDH يرتفع MCV وهناك 30 /52 مريض بنسبة (57,69%) لديهم MCV > 110 فمتولتر.

المناقشة:

يعتبر فقر الدم العرطل من فاقات الدم الشائعة. يتميز فقر الدم العرطل الخلايا بكبر حجم الكريات، اختلاف حجوم الكريات، اختلاف اشكال الكريات الحمر. يكون حجم الكريات الوسطي عادة أكبر من 100 فمتولتر (6–8).

الاسباب الرئيسية لفقر الدم العرطل الخلايا هي عوز vitb12 او عوز الفولات او اضراباتهما الاستقلابية. هذه الفيتامينات ضرورية لإنتاج DNAو RNA. يؤدي النقص الحاصل في هذه الفيتامينات الى نقص انتاج الحمض النووي الريبي وبالتالي تكون الحمر اللافعال والانحلال داخل النقي (6–8).

الانحلال داخل النقي يؤدي الى ارتفاع البلروبين وارتفاع LDHالمصل حيث ان انزيم LDH هو مؤشر لتحطم الانسجة وهذا الانزيم أكثر تواجدا داخل الكريات الحمر، كنتيجة لتحطم الكريات الحمر يتحرر انزيم LDH الى الدوران(6–10).

ان قيمة LDH المصل في كثير من الأحيان تتوافق مع درجة التخرب النسيجي أي انحلال الدم. معظم حالات فقر الدم العرطل الخلايا تتوافق مع قيم مصلية عالية جدا لLDH . هناك عدة اختبارات مطلوبة عادةً للتشخيص الدقيق لفقر الدم العرطل الخلايا بما في ذلك اللطاخة المحيطية وبزل نقي العظم. ان تشخيص فقر الدم كبير الكريات (macrocytic anemia) يتطلب تعداد الخلايا الشبكية في المصل، وعيار الفيتامين B12 ومستويات الفولات في الدم، واختبارات الغدة الدرقية واختبارات وظائف الكبد. ترتفع LDH المصل في حالات أخرى كفقر الدم الانحلالي، واعتلال العضلة القلبية الإقفاري أمراض الكبد واعتلالات العضلات (8–11).

الاعراض السريرية والفحوص الشعاعية والاستقصاءات المخبرية ضرورية للتمييز بين هذه الاضطرابات. يعتبر قياس شبكيات المصل من الاختبارات الأساسية لمقاربة فقر الدم كبير الكريات، حيث ترتفع شبكيات المصل في فقر الدم الانحلالي خلافا لفقر الدم العرطل الخلايا (megaloblastic anemia) حيث تنخفض قيمة الشبكيات، كما ان مستويات LDH المصلية غالبا لن تكون مرتفعة بشكل كبير في فاقات الدم الكبيرة الخلايا غير العرطله كما هي عليه فاقات الدم العرطلة. كم ان الارتفاع المتوقع ل LDH المصل هو انعكاس لسرعة تكاثر خلايا نقي العظم ودرجة انقسام وتحلل الخلايا (9–12). في دراسة هندية اجراها **Jaswal**و زملائه على 75 مريض فقر دم كبير الكريات (حيث قسمت عينة المرضى الى فئتين: عرطل الخلايا و غير عرطل الخلايا)، تم دراسة أهمية القيمة المصلية ل LDH في تشخيص فقر الدم العرطل الخلايا، أظهرت هذه الدراسة ان قيمة LDH المصل اكبر من 3000 وحدة دولية /لتر هي مشخصة لفقر الدم العرطل الخلايا (megaloblastic anemia) بغض النظر عن النمط الانزيمي ل LDH المصل في حين ان قيمة LDH المصل بين 440 – 3000 وحدة دولية /لتر يمكن ان تميز فقر الدم الانحلالي عن فقر الدم العرطل الخلايا (megaloblastic anemia)(14,13). وفي دراسة أخرى اجراها **Niranjana** وزملائه على 99 مريض فقر دم كبير الكريات (MCV>100)، أظهرت هذه الدراسة ان 79,9% من أسباب فقر الدم كبير

الكريات هو فقر دم العرطل الخلايا (بعوز الفيتامين B12 او عوز الفولات)، حيث ان أكثر من 50% من مرضى فقر الدم العرطل الخلايا لديهم قيمة LDH المصل أكثر من 3000 وحدة دولية /لتر (15). وهذا يتوافق مع دراستنا التي أظهرت ان 57,69% من المرضى لديهم قيمة LDH أكبر من خمسة اضعاف الطبيعي وان ارتفاع LDH المصل أكثر من 2860 وحدة دولية / لتر (أكثر من سبعة اضعاف الطبيعي) يمكن ان يكون مشخصا لفقر الدم العرطل الخلايا عند مرضى فقر الدم كبير الكريات دون الحاجة لدراسة نقي العظم. كما اتفقت دراستنا مع الدراسة التي اجراها ***Shubhangi*** وزملائه حيث أظهرت ان متوسط القيمة المصلية ل LDH هي 2360 وحدة دولية /لتر اذ ارتفعت من 5–8 اضعاف الطبيعي عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا (16). أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط عكسية بين قيمة LDH المصل وتركيز الخضاب (LDH/HGB–0,59638)، كلما انخفضت ارقام الهيموغلوبين ارتفعت ارقام LDH وهذا يتوافق مع الدراسة التي اجراهاShubhangi وزملائه (16). كما أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية بين قيمة LDH المصلية و قيمة MCV (LDH/MCV +0,6613) و بالتالي كلما ارتفعت قيمة LDH يرتفع MCV وهناك 30 مريض بنسبة 57,69% لديهمMCV > 110 فمتولتر وهذ النسبة مطابقة تماما لعدد المرضى الذين لديهم قيمة LDH أكبر من خمسة اضعاف الطبيعي . اعتمادا على المعطيات السابقة وعلى نتائج دراستنا ،يمكن لطبيب الدم السريري(hematologist) ان يضع تشخيص فقر الدم العرطل الخلايا (فقر دم الأورمات العرطلة) امام فقر دم كبير الكريات عند اقتران ثلاثة معايير : MCV > 110 , شبكيات مصل منخفضة او طبيعية , قيمة مصلية ل LDH اكثر من خمسة الى سبعة اضعاف الحدود العليا للقيمة الطبيعية دون الحاجة لإجراء الاستقصاءات الباضعة كبزل و دراسة نقي العظم .

الاستنتاجات والتوصيات:

كانت LDH المصل مرتفعة بشدة عند مرضى فقر الدم عرطل الخلايا وبذلك فهي تلعب دورا أساسيا في التشخيص، حيث ان ارتفاع LDH المصل أكثر من خمسة الى سبعة اضعاف الطبيعي تعتبر مشخصة لفقر الدم العرطل الخلايا عند مريض فقر الدم كبير الكريات غير متجدد مع MCV > 110 فمتولتر دون الحاجة لإجراء بزل نقي العظم. كما أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة عكسية بين قيمة LDH المصل وتركيز الهيموغلوبين عند مرضى فقر الدم العرطل الخلايا.

المراجع:

1. Khanduri U, Sharma A .Megaloblastic anemia Prevalence and Causative factor. Natl Med J India. Jul-Aug 2000; 20(4):172-5.
2. Phurailatpam Madhubala Devi et al; Clinico-hematological Profile of Pancytopenia in Manipur, India. Kuwait Medical Journal. 2008; 40 (3): 221-224.
3. Gore B.P, Kurundkar G, Bhat S. Retrospective Study of Serum LDH in Megaloblastic Anemia. Indian Journal of Applied Research. 2015; 5:454-55.
4. Parul Kodan, Archith Boloor. Study of clinical profile in patients of pancytopenia at a tertiary care centre in South India. JAPI. 2014; 62
5. Mwandow, Dave P. Megaloblastic Marrow in Macrocytic Anemia .At Renyalla National and MP Shah Hospital Nairobi East Afr Med J Nov. 1999;76(11):610-4.

6. Vineetha Unnikrishnan, Tarun Kumar Dutta, Bhawana A. Badhe , Zachariah Bobby, Ashish K. Panigrahi, "Clinico-aetiologic profile of macrocytic anemias with special reference to megaloblastic anemia", Indian J. Hematol. Blood Transfus 2008;24(4):155–165.
7. Hirachand S, Singh R, Gurung P and Thapa R, "Clinico-haematological profile of megaloblastic anemia", Journal of institute of medicine, apr 2014, 36:1, 38-42 |
8. Megaloblastic Anemias, Harrison's Principles of Internal medicine, 18 ed, p.862-866.
9. EIVAZI-ZIAEI J, DASTGIRI S, SANAAT Z, "Estimation of the Diagnostic Value of Myeloperoxidase Index and Lactate Dehydrogenase in Megaloblastic Anaemia", Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2007 Oct; 1(5):380-384.
10. Jaswal TS, Mehta HC, Gupta V, Singh M, Singh S., "Serum lactate Dehydrogenase in diagnosis of megaloblastic anaemia", Indian J Pathol Microbiol.2000 Jul; 43(3):325-9
11. Khanduri U,Sharma A, Joshi A. Occult cobalamin and folate deficiency in Indians. Natl Med J India .2005; 18:182–3.
12. Premkumar M, N. Gupta, T. Singh, and T. Velpandian . Cobalamin and Folic Acid Status in Relation to the Etiopathogenesis of Pancytopenia in Adults at a Tertiary Care Centre in North India.2012.
13-Jaswal TS[1], Mehta HC, Gupta V, Singh M, Singh S Serum lactate dehydrogenase in diagnosis of megaloblastic anaemia Indian J Pathol Microbiol. 2000 Jul; 43(3):325-9.
14- Amrapali L. Gaikwad1*, D. S. Jadhav2. Utility of serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of megaloblastic anemia. Int J Res Med Sci. 2018 Sep; 6(9):3051-3056**,**
15- Niranjana Sakhare., Shailendra Jambhulkar., Nisha Meshram., Kumbhalkar D. T and Raut W. K. HematoLogical And Biochemical Evaluation Of Macrocytic Anemia: A Prospective Cross Sectional Study. International Journal of Current Advanced Research. Volume 6; Issue 8; August 2017; Page No. 5553-5556.
16- Shubhangi Chaudhari & Suparna Bindu. Correlation of Lactate Dehydrogenase in Megaloblastic Anemia. International Journal of Current Medical and Applied Sciences, 2015, December 9(1)28-32.