

UO'K: 616.155.194.18-073

GEMOLITIK ANEMIYANI ASOSIY LABORATOR MARKERLARINI DIFFERENSIAL TAHLIL QILISH MEZONLARI

Tadjibayeva Ra`No Baxodirovna

Yoqubjonov Qudratilla Hojiakbar o'g'Li

Orcid ID: 0009-0008-9831-9883

e-mail: yoqubjonovqudratilla320@gmail.com

tel: +998997424411

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Kirish va Muammoning Dolzarbligi

Zamonaviy gematologiya va klinik laboratoriya diagnostikasi sohasida gemolitik anemiya (GA) muammosi tibbiyot olimlari, tadqiqotchilar va amaliyot shifokorlari uchun eng murakkab va dolzarb yo'nalishlardan biri bo'lib qolmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tizimi statistikasi va so'nggi yillarda o'tkazilgan keng qamrovli epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, gemolitik anemiya qon tizimi kasalliklari orasida 5,3% ni, butun dunyo bo'ylab qayd etiladigan jami anemik holatlar tarkibida esa 11,5% ni tashkil etadi[1]. Eritrotsitlarning (qonning qizil tanachalari) o'z fiziologik yashash davridan (normada taxminan 100-120 kun) oldin, patologik tarzda tezkor parchalanishi (gemoliz) organizmda o'ta og'ir kaskad reaksiyalarni ishga tushiradi. Eritrotsitlarning erta shikastlanishi va buzilishi natijasida qonning kislorod tashish qobiliyati keskin pasayadi, bu esa bosh miya, yurak, buyrak kabi hayotiy muhim organlarning og'ir gipoksiyasiga, ishemiyasiga va poliorgan yetishmovchiligiga sabab bo'ladi[4].

Katta yoshdagi aholi populyatsiyasida autoimmun gemolitik anemiya (AIGA) ning uchrash chastotasi har 100 000 aholiga yiliga taxminan 0,8–3 holatni tashkil etadi va tegishli terapevtik aralashuvlarsiz uning o'lim ko'rsatkichi 11% atrofida baholanadi. Bolalar va o'smirlar o'rtasida bu ko'rsatkich nisbatan kam uchrasa-da (yiliga 100 000 aholiga 0,2 holat), pediatriklar va neonatologlar uchun jiddiy klinik muammolarni, xususan, giperbilirubinemiya va kernikterus kabi asoratlarni keltirib chiqaradi[1-5]. Agar gemoliz jarayoni jadal kechsa va to'g'ri hamda aniq tashxis o'z vaqtida qo'yilmasa, bemorlarda qon tomir ichi gemolizi tufayli o'tkir buyrak yetishmovchiligi, disseminlangan tomir ichi qon ivishi (DVS sindromi) va hatto to'satdan o'lim holati yuzaga kelishi mumkin[3].

Shu nuqtai nazardan qaraganda, gemolitik anemiyani tashxislashda nafaqat bemorning klinik belgilarini (sariqlik, taloq kattalashishi, holsizlik, taxikardiya) baholash, balki asosan laborator ko'rsatkichlarni chuqur va differensial tahlil qilish juda katta

ahamiyatga ega[7]. Laboratoriya tahlillari nafaqat gemoliz holatini tasdiqlashda, balki uning aniq mexanizmini (tomir ichida yoki tomirdan tashqarida sodir bo'layotganligini) farqlashda va kasallikning og'irlik darajasini miqdoriy jihatdan aniqlashda asosiy vosita bo'lib xizmat qiladi[1,2,3].

Bugungi kunda dunyoning yirik ilmiy-tadqiqot markazlarida gemolitik anemiya rivojlanish mexanizmlarini molekulyar darajada o'rganish va ularni davolashning eng samarali, maqsadli (target) usullarini izlash bo'yicha fundamental tadqiqotlar faol olib borilmoqda. Shanmuga Priya M. va uning hammualliflari (2017), Zangeneh M. M. va boshqalar (2018), Goorani S. va uning tadqiqot guruhi (2019) tomonidan o'tkazilgan izlanishlar gemoliz patogenezida oksidativ stress, immun disfunktsiya va hujayra membranasi nuqsonlarining o'rnini ko'rsatib berdi[12]. Gemoglobin konsentratsiyasi va eritrotsitlar sonining kritik pasayishi zudlik bilan samarali terapevtik aralashuvni (steroidlar, monoklonal antitanalar, qon quyish yoki komplement ingibitorlari) talab etadi. Bunday murakkab davolash strategiyalarini tanlash esa bevosita to'g'ri tashxislashga, qon ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlarni to'g'ri baholashga va laborator tahlillarni obyektiv analiz qilishga asoslanadi. Shu munosabat bilan, turli etiologiyali gemolitik anemiyalarda asosiy laborator markerlarni tahlil qilish, ularning ahamiyati va cheklovlarini o'rganish juda istiqbolli va zaruriy yo'nalish hisoblanadi[15].

Gemolizning Patofiziologik Mexanizmlari va Topografik Tasnifi

Laborator markerlarning diagnostik ahamiyatini va qon zardobidagi o'zgarishlar dinamikasini to'liq tushunish uchun gemoliz jarayonining qayerda va qanday mexanizmlar asosida kechishini chuqur tahlil qilish talab etiladi. Fiziologik va patologik nuqtai nazardan, eritrotsitlarning parchalanishi asosan ikki xil anatomik muhitda sodir bo'ladi: qon tomirlaridan tashqarida (ekstravaskulyar gemoliz) va bevosita qon tomirlari ichida (intravaskulyar gemoliz)[2]. Ushbu topografik farqlanish laborator tahlillarda mutlaqo farqli biomarkerlar profilini namoyon qiladi.

Tomirdan Tashqari (Ekstravaskulyar) Gemoliz Mexanizmlari

Tomirdan tashqari gemoliz ko'pincha retikuloendotelial tizim (RET) organlarida, xususan, taloq, jigar va qisman suyak iligi makrofaglari tomonidan amalga oshiriladi. Normada ham har kuni aylanma qondagi eritrotsitlarning taxminan 1 foizi qarishi tufayli aynan shu tizim orqali qon oqimidan chiqarib tashlanadi. Ammo patologik holatlarda, masalan, issiq antitanali autoimmun gemolitik anemiya (wAIHA) yoki irsiy sferotsitoz kabi kasalliklarda bu jarayon yuzlab marotaba tezlashib ketadi[1].

wAIHA sharoitida bemor organizmida o'z eritrotsitlari yuzasidagi antigenlarga qarshi IgG sinfiga mansub autoantitanalar ishlab chiqariladi. Bu immunoglobulinlar optimal ravishda inson tana haroratida (37°C) eritrotsit membranasi fiksatsiya bo'ladi.

Taloq qon tomirlaridan (sinusoidlaridan) o'tayotgan ushbu "belgilangan" eritrotsitlar taloq makrofaglari tomonidan taniy olinadi. Makrofaglar o'z yuzasidagi Fc-retseptorlari orqali IgG ga birikib, butun eritrotsitni fagotsitoz qiladi yoki uning membranasining bir qismini "tishlab" oladi. Membranasi qisman yo'qotilgan eritrotsit o'zining ikki tomonlama botiq (diskoid) shaklini yo'qotib, sharsimon sferotsitga aylanadi[19]. Sferotsitlar elastikligini yo'qotganligi sababli, keyingi safar taloqdan o'tayotganda tiqilib qoladi va to'liq parchalanadi[3-7].

Tomirdan tashqari gemolizning laborator jihatdan o'ziga xosligi shundaki, hujayra ichidagi gemoglobin to'g'ridan-to'g'ri qon plazmasiga ajralib chiqmaydi. Makrofaglar ichida gemoglobin darhol globin zanjirlariga va gem guruhiga parchalanadi. Gem guruhidan temir ajratib olinib, transferrin oqsili orqali qayta ishlatish uchun suyak iligiga jo'natiladi, qolgan porfirin halqasi esa biliverdinga, so'ngra konyugatsiyalanmagan (bilvosita) bilirubinga aylanadi[21]. Konyugatsiyalanmagan bilirubin makrofagdan qonga o'tib, albumin bilan birikkan holda jigarga boradi. Shuning uchun, tomirdan tashqari gemolizda qonda erkin gemoglobin umuman bo'lmaydi yoki juda kam bo'ladi, ammo konyugatsiyalanmagan bilirubin darajasi keskin oshadi[4].

Tomir Ichi (Intravaskulyar) Gemoliz Mexanizmlari

Tomir ichi gemoliz patologik jarayonning bevosita qon oqimining o'zida kechishi bilan tavsiflanadi va ko'pincha klinik jihatdan o'ta og'ir, o'tkir asoratlar bilan kechadi[3]. Bunga sovuq agglyutinlar kasalligi (CAD), paroksizmal tungi gemoglobinuriya (PNH), dissemirlangan tomir ichi qon ivishi (DVS), trombotik trombotsitopenik purpura (TTP), gemolitik-uremik sindrom (HUS) kabi trombotik mikroangiopatiyalar (TMA), shuningdek, ABO tizimi bo'yicha mos kelmaydigan qon quyish reaksiyalari sabab bo'ladi[18].

Molekulyar mexanizmi jihatidan, masalan, sovuq agglyutinlar kasalligida (CAD) organizmda IgM sinfiga mansub autoantitanalar ishlab chiqariladi. Bemorning tana harorati pasayganda (akral qismlarda, masalan, barmoqlar, quloqlar, burun uchida 30°C gacha tushganda), IgM antikorlari eritrotsitlar yuzasidagi I/i antigenlariga kuchli birikib, ularni bir-biriga yopishtiradi (agglyutinatsiya) va komplement tizimini klassik yo'l bilan kuchli faollashtiradi. Komplement tizimining so'nggi bosqichida C5b-9 oqsillaridan iborat "membranaga hujum qiluvchi kompleks" (MAC) hosil bo'lib, u eritrotsit membranasini teshib yuboradi[3,20].

Buning natijasida eritrotsit qon tomirining o'zida portlaydi va uning ichidagi barcha komponentlar – jumladan, katta miqdorda erkin gemoglobin, laktatdegidrogenaza (LDH) va boshqa fermentlar – bevosita qon plazmasiga ajralib chiqadi. Plazmadagi erkin gemoglobin darhol gaptoglobin oqsili bilan bog'lanadi, bu esa gaptoglobin zahirasining

keskin va tezkor ravishda tugashiga (nolga tushishiga) olib keladi[7]. Gaptoglobin tugagach, erkin gemoglobin buyrak koptokchalaridan filtrlanadi va siydikda paydo bo'ladi (gemoglobinuriya). Buyrak kanalchalari hujayralari gemoglobinni qayta so'rib olishga harakat qiladi va uning ichidagi temirni gemosiderin shaklida to'playdi, bu hujayralar nobud bo'lib siydik bilan ajralganda gemosiderinuriya kuzatiladi. Erkin gemoglobin azot oksidi (NO) ni o'ziga biriktirib olish xususiyatiga ega, shuning uchun tomir ichi gemolizi kuchli qon tomir spazmlari, silliq mushaklar qisqarishi, qizilo'ngach va qorin og'riqlari hamda o'tkir buyrak yetishmovchiligi kabi tizimli endotelial disfunktsiyalarni yuzaga keltiradi[3].

1-jadval

Ekstravaskulyar (tomirdan tashqari) va intravaskulyar (tomir ichi) gemolizning patogenetik, laborator va klinik xususiyatlari qiyosiy tahlili

Xususiyat	Tomirdan tashqari (Ekstravaskulyar) gemoliz	Tomir ichi (Intravaskulyar) gemoliz
Asosiy mexanizm	Taloq va jigar makrofaglari tomonidan fagotsitoz	Qon oqimida komplement yoki mexanik parchalanish
Erkin plazma gemoglobini	Normal yoki biroz oshgan	Keskin oshgan
Gaptoglobin darajasi	Pasaygan yoki normal (yallig'lanishda)	Keskin pasaygan (ko'pincha o'lchash chegarasidan past)
Laktatdegidrogenaza (LDH)	Mo'tadil oshgan	Keskin va yuksak darajada oshgan
Konyugatsiyalanmagan bilirubin	Yuqori (asosiy diagnostik belgi)	Oshgan, lekin gemoglobinemiya ustunlik qiladi
Siydikda o'zgarishlar	Urobilinogen oshishi, gemoglobinuriya yo'q	Hemoglobinuriya, gemosiderinuriya mavjud

Periferik qon morfologiyasi	Sferotsitlar	Shistotsitlar, parchalangan hujayralar
Klinik misollar	Issiq AIGA (wAIHA), Irsiy sferotsitoz	Sovuq AIGA (CAD), PNH, TMA, TTP, G6PD xuruji

Asosiy Laborator Markerlarning Differensial Tahlili va Biokimyoviy Xususiyatlari

Gemolitik anemiyani aniqlash va uning etiologiyasini belgilash bitta marker tahlili bilan cheklanmaydi. Aksincha, bu turli xil biokimyoviy, gematologik va immunologik markerlarning o'zgarish kaskadini sinergik tarzda o'rganishni talab qiluvchi murakkab mozaikadir. Alohida olingan hech bir marker o'z-o'zidan 100% spetsifik emas; ularning to'g'ri kombinatsiyasi va dinamikasi diagnostik xulosani ta'minlaydi. Gemoliz darajasini baholash va qon ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlarni miqdoriy ifodalash maqsadida quyidagi asosiy laborator mezonlar differensial tahlil qilinadi.

1. Gemoglobin (Hb) va Gematokrit (Hct): Anemiyaning Birlamchi Indikatorlari

Qon tahlilidagi birinchi e'tibor qaratiladigan ko'rsatkichlar gemoglobin va gematokritdir. Garchand bu ko'rsatkichlarning pasayishi aynan gemoliz uchun o'ziga xos (spetsifik) bo'lmasa-da, ularning darajasi anemiyaning mavjudligini, uning klinik og'irligini va qon quyish ehtiyojini belgilovchi asosiy mezon hisoblanadi. Gemolitik anemiyalarda eritrotsitlar o'rtacha hajmi (MCV) odatda normotsitar (80-100 fL) bo'ladi, ammo faol kompensator retikulotsitoz fonida ko'pincha makrotsitar (MCV > 100 fL) ko'rinish kasb etishi mumkin, chunki retikulotsitlar yetuk eritrotsitlarga nisbatan kattaroq hajmga ega.

Qon ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar tahlili shuni ko'rsatadiki, gemoglobinning 8 g/dL dan pasayishi to'qima gipoksiyasi, yurak yetishmovchiligi, insult va yuqori o'lim xavfi bilan to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya qiladi. Tadqiqotchilar (Barcellini W. va boshqalar) gemoglobin miqdoriga ko'ra gemoliz og'irligini tabaqalashtirishni taklif qilishadi: yengil (>10 g/dL), o'rtacha (8-10 g/dL), og'ir (6-8 g/dL) va o'ta og'ir hayotga xavf soluvchi (<6 g/dL) anemiya[3,4,9].

2. Retikulotsitlar: Suyak Iligining Kompensator Faoliyati Mezoni

Retikulotsitlar – bu yadro qoldiqlaridan qutulgan, ammo hali o'zida poliribosomalar va RNK iplarini saqlab qolgan, suyak iligidan yangi ajralib chiqqan yetilmagan qizil qon hujayralaridir. Normada ular periferik qonda aylanib yuruvchi jami

eritrotsitlarning 0,5 - 1,5% ini tashkil qiladi va 1-2 kun ichida to'liq yetuk eritrotsitga aylanadi[7].

Eritrotsitlarning gemoliz natijasida massiv yemirlishi to'qimalarda gipoksiyani keltirib chiqaradi, bu esa o'z navbatida buyraklar tomonidan eritropoetin (EPO) gormonining sintezlanishini keskin oshiradi[15]. Eritropoetin suyak iligida eritropoez (qon yaratish) jarayonini stimulyatsiya qiladi va qon oqimiga ko'p miqdorda retikulotsitlar chiqarilishiga sabab bo'ladi[4]. Shu sababli, retikulotsitoz (ulovchi ko'rsatkichning 2.5% dan, mutlaq sonining esa $>100 \times 10^9/L$ dan yuqori bo'lishi) gemolitik jarayonga organizmning sog'lom kompensator javobi borligini anglatadi.

Diagnostic cheklovlar va xavf omillari: Retikulotsitlar miqdori har doim ham kutilgandek oshavermaydi. Klinik ma'lumotlarga ko'ra, autoimmun gemolitik anemiya bilan kasallangan bemorlarning 20-40 foizida paradoksal ravishda retikulotsitopeniya (retikulotsitlar sonining normadan past bo'lishi) kuzatiladi[9]. Bunga bir necha omillar sabab bo'lishi mumkin:

- *Gemoliz shunchalik kuchliki, unga javoban suyak iligida foliy kislotasi yoki B12 vitamini zahiralarini tugab qolgan (megaloblastik inqiroz).*
- *Autoantitanalar nafaqat periferik qondagi yetuk eritrotsitlarga, balki suyak iligidagi eritroid o'tmishdosh hujayralarga (erythroid precursors) ham hujum qilib, ularni parchalab yubormoqda.*
- *Yondosh virusli infeksiyalar (masalan, Parvovirus B19) suyak iligi faoliyatini vaqtincha to'xtatib qo'ygan (aplastik inqiroz).*

Agar faol gemoliz tasdiqlangan bemorda retikulotsitlar soni past bo'lsa, bu o'ta og'ir prognostik belgi hisoblanadi va shifokordan bemorga zudlik bilan favqulodda qon quyish muolajalarini amalga oshirishni taqozo etadi[3].

3. Laktatdegidrogenaza (LDH) va Uning Hujayra Ichki Kinetikasi

Laktatdegidrogenaza (LDH) barcha tirik hujayralar sitoplazmasida mavjud bo'lgan oksidoreduktaza sinfiga mansub ferment bo'lib, anaerob glikoliz jarayonining so'nggi bosqichida piruvatni laktatga (sut kislotasiga) aylanishini katalizlaydi. Eritrotsitlar o'zida mitoxondriya saqlamaganligi sababli, energiya (ATF) olish uchun faqatgina anaerob glikolizga qaramdir. Shu bois, ularning ichida LDH fermenti juda yuqori konsentratsiyada (ayniqsa uning LDH-1 va LDH-2 izofermentlari) to'plangan bo'ladi[4].

Gemoliz vaqtida hujayra membranasi butunligi buziladi va hujayra ichidagi barcha miqdordagi LDH qon plazmasiga ajralib chiqadi. Qondagi LDH darajasining oshishi to'g'ridan-to'g'ri parchalangan eritrotsitlar hajmiga proporsional hisoblanadi[27]. Uning normadan (odatda 140-280 U/L) bir necha o'n marotaba ortishi (masalan, 1000-5000 U/L gacha) asosan tomir ichi gemolizi (intravaskulyar gemoliz) uchun xos bo'lgan ishonchli

belgidir. Tomirdan tashqari gemolizda ham LDH darajasi ko'tariladi, biroq bu o'zgarish ko'pincha nisbatan mo'tadil (normadan 1,5 - 2 barobar yuqori) darajada namoyon bo'ladi.

LDH tahlilining cheklovlari va o'zgaruvchanligi: LDH gemoliz uchun o'ta sezgir (sensitive) marker bo'lsa-da, uning eng zaif jihati – mutlaqo nospetsifikligidadir. Uning darajasi har qanday keng ko'lamli to'qima nekrozi yoki hujayralar yemirilishi sharoitida ortadi[7]. Masalan:

- Miyokard infarkti yoki o'tkir yurak yetishmovchiligi.
- Jigar kasalliklari (o'tkir gepatitlar, jigar sirrozi), bunda LDH-5 izofermenti ustunlik qiladi[27].
- Xavfli o'smalar (leykozlar, limfomalar) yemirlishi sindromi.
- Megaloblastik anemiyalarda (B12 vitamini yetishmovchiligi) suyak iligida samarasiz eritropoez natijasida hujayralar nobud bo'lishi.

Shu sababli, klinik amaliyotda gemolizni tashxislashda LDH hech qachon yakkalanib talqin qilinmaydi. Agar bemorda yuksak darajadagi LDH bilan birga retikulotsitopeniya va normal gaptoglobin aniqlansa, patologiya markazi gemolizda emas, balki boshqa a'zo yoki to'qimalarning ishemiyasi/nekrozida ekanligini anglash zarur[28]. Differensial diagnostikani kuchaytirish uchun LDH izofermentlar spektrini tekshirish tavsiya etiladi.

4. Gaptoglobin: Erkin Gemoglobinning Spetsifik Tutuvchisi

Gaptoglobin – asosan jigar gepatotsitlari tomonidan sintezlanadigan alfa-2-globulin guruhiga kiruvchi oqsildir. Uning organizmdagi yagona evolyutsion funksiyasi – qon tomir ichiga ajralib chiqqan erkin, zaharli gemoglobin dimerlarini mustahkam va orqaga qaytmaydigan tarzda bog'lab olishdir. Erkin gemoglobin qonda temir ionlarini tashib yurgani uchun juda kuchli pro-oksidant hisoblanadi; u qon tomir endoteliysini zararlaydi, azot oksidini (NO) yo'q qiladi va buyrak naychalarida cho'kib, o'tkir buyrak yetishmovchiligiga sabab bo'ladi[1,2,4,7].

Gaptoglobin erkin gemoglobin bilan birikib, yuqori molekulyar "gemoglobin-gaptoglobin" kompleksini hosil qiladi. Bu ulkan kompleks buyrak koptokchalaridan filtrlanib o'ta olmaydi. Buning o'rniga, u tezlik bilan jigar va taloq makrofaglari yuzasidagi maxsus CD163 retseptorlari (scavenger receptors) orqali taniladi va qon oqimidan chiqarilib, makrofag ichida parchalanadi.

Aynan shu jarayon tufayli qon zardobidagi gaptoglobin zaxirasi tezda sarflanib ketadi. Tomir ichi gemolizida, shuningdek, uzoq davom etgan o'rtacha og'irlikdagi tomirdan tashqari gemolizda qon tahlilida gaptoglobin darajasi keskin pasayadi (ko'pincha <0.1 g/L yoki mutlaqo aniqlanmaydi). Tadqiqotlar tasdiqlaydiki, gaptoglobin

miqdorining pastligi gemoliz diagnostikasidagi eng ishonchli individual belgilardan biridir.

Gaptoglobinning klinik o'zgaruvchanligi va talqindagi xatoliklar:

Natijalarni talqin qilishda yuzaga kelishi mumkin bo'lgan xatoliklarning oldini olish bo'yicha muhim eslatmalar:

1. **Yallig'lanish bilan niqoblanishi:** Gaptoglobin "o'tkir faza oqsillari" (acute-phase reactants) qatoriga kiradi (S-reaktiv oqsil kabi). Turli xil tizimli yallig'lanishlar, infeksiyon kasalliklar, travmalar yoki xavfli o'smalar mavjud bo'lganda, jigar sitokinlar (xususan IL-6) ta'sirida gaptoglobin sintezini keskin oshiradi. Shuning uchun, agar bemorda gemoliz va kuchli yallig'lanish bir vaqtda kechayotgan bo'lsa, gaptoglobin darajasi "sarflanishiga" qaramay, normada yoki hatto baland ko'rsatkichda chiqishi mumkin. Bunday holat laborator xulosani adashishga olib keladi.

2. **Jigar disfunktsiyasi ta'siri:** Gaptoglobin jigarda sintez qilingani sababli, og'ir jigar yetishmovchiligi, sirroz, gepatit kabi holatlarda gemoliz mutlaqo bo'lmagan taqdirda ham uning darajasi doimiy past bo'lib qoladi.

3. **Neonatal davr:** Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda gaptoglobin sintezi hali yetarli shakllanmaganligi uchun uning miqdori fiziologik jihatdan juda past bo'ladi; bu esa chaqaloqlarda gemolizni aniqlashda gaptoglobinni yaroqsiz markerga aylantiradi.

5. Konyugatsiyalanmagan (Bilvosita) Bilirubin

Gemoglobinning makrofaglar ichida katabolizmga uchrashining so'nggi yakuniy mahsulotlaridan biri konyugatsiyalanmagan (yoki bilvosita) bilirubindir. Gem molekulasidan hosil bo'lgan biliverdin fermentativ ravishda bilirubinga aylanadi, u suvda erimaydigan holatda bo'lib, jigarga qon plazmasidagi albumin oqsili bilan kompleks hosil qilgan holda tashiladi. Jigarning hepatotsit hujayralarida UGT1A1 (Uridin difosfat glyukuronoziltransferaza) fermenti yordamida u glyukuron kislotasiga birikadi va suvda eriydigan konyugatsiyalangan (to'g'ridan-to'g'ri) bilirubinga aylanib, o't yo'llari orqali ichakka tushadi[7-21].

Gemolitik jarayon (asosan tomirdan tashqari gemoliz) shunchalik tez kechadiki, hosil bo'layotgan bilirubin miqdori jigarning uni ushlab olish va konyugatsiya qilish quvvatidan oshib ketadi. Buning natijasida qon zardobida aynan konyugatsiyalanmagan bilirubin fraksiyasi keskin oshib ketadi va bemor terisida, shilliq qavatlarida va ko'z skleralarida limon rangli sariqlik (icterus) paydo bo'ladi[3].

Gemolitik marker sifatida konyugatsiyalanmagan bilirubin LDH yoki gaptoglobinga nisbatan kechroq va sekinroq o'zgaradi. Uning konsentratsiyasi gemolizning tezligi qatorida, jigarning metabolik imkoniyatlariga ham bog'liq. Agar bemorda bir vaqtning o'zida to'g'ridan-to'g'ri (konyugatsiyalangan) bilirubin darajasi va

jigar transaminazalari (AST, ALT) oshgan bo'lsa, u holda muammo gemolizda emas, balki o't yo'llarining tiqilishi (obstruktiv xolestaz) yoki virusli gepatit kabi jigar patologiyalarida ekanligi namoyon bo'ladi.

Plazma va Siydikdagi Qo'shimcha Markerlar

Klinik diagnozni to'liq qat'iylashtirish maqsadida qo'shimcha testlar tayinlanadi. Tomir ichidagi massiv gemolizda erkin gemoglobin miqdori plazmada shunchalik ortadiki, qon zardobi vizual ravishda qizg'ish-pushti rangga kiradi (gemoglobinemiya). Buyraklardan filtrlangan gemoglobin siydikni "Koka-Kola" yoki qora choy rangiga kiritadi. Siydik tahlilida eritrotsitlar yo'q bo'lsa-da, kimyoviy tahlil qonga nisbatan musbat natija beradi, bu aniq gemoglobinuriyani bildiradi[7]. Gemosiderinuriya (siydikda temir saqllovchi oqsil zarrachalarining chiqishi) esa intravaskulyar gemoliz boshlanganidan bir necha kun yoki hatto hafta o'tib paydo bo'ladigan kechki marker hisoblanadi[9].

2-jadval

Gemolitik jarayonlarda laborator markerlarning diagnostik ahamiyati: patofiziologik asoslari va cheklovlari

Laborator Marker	Gemoliz dagi O'zgarishi	Mexanizmi va Asosiy Xususiyati	Cheklovlari (Diagnostik Xatoliklar)
Gaptoglobin	Keskin pasaygan (↓)	Erkin gemoglobin ni bog'laydi va sarflanadi	Yallig'lan ishda oshishi (soxta normal); jigar kasalligida pasayishi
Laktatdegidrogenaza (LDH)	Kuchli oshgan (↑ ↑)	Parchalangan eritrotsitlar dan plazmaga ajralib chiqadi	Miyokard infarkti, jigar zararlanishi, xavfli o'smalarda ham oshadi

Reticulotsitlar	Oshgan (↑)	Suyak iligi faoliyatini g kompensat or oshishi	B12, foliy yetishmovch iligi va AIHADagi suyak iligi zararlanishid a pasayishi mumkin
Konyugatsiyalan magan Bilirubin	Oshgan (↑)	Gemogl obin katabolizmi ning yakuniy mahsuloti	Jigar patologiyala ri va Jilber sindromida (UGT1A1 nuqsoni) nospetsifik oshishi
Siydikda Urobilinogen	Oshgan (↑)	Ichakda n ortiqcha bilirubin so'rilishi	Antibioti klar qabul qilganda ichak florasi yo'qolishi sababli past bo'lishi mumkin

Периферик Qon Surtmasi: Morfologik Tahlil va Zamonaviy Texnologiyalar

Asosiy laborator biomakerlarning differensial tahlili albatta periferik qon surtmasining morfologik tekshiruvi bilan to'ldirilishi shart. Yorug'lik mikroskopi ostida eritrotsitlar shakli, o'lchami va bo'yalishini o'rganish nafaqat gemoliz faktini tasdiqlaydi, balki ko'pincha uning asosiy sababini (etiologiyasini) bevosita ko'rsatib beruvchi vizual dalillarni taqdim etadi. Gematologiyada ushbu tekshiruv usuli haligacha eng arzon va informativ instrumentlar qatoriga kiradi.

Asosiy morfologik shakllar va ularning patogenezi:

1. **Sferotsitlar (Spherocytes):** Bu hujayralar o'rtasidagi an'anaviy ochiq yorug'lik zonasi (central pallor) yo'qolgan, mukammal sharsimon, o'lchami kichraygan

va zich bo'yalgan eritrotsitlardir. Sferotsitlar asosan ikki guruh kasalliklari uchun xosdir: Issiq antitanali autoimmun gemolitik anemiya (wAIHA) va Irsiy sferotsitoz. Qon aylanishi jarayonida qizil qon hujayralari diametri 3 mikrondan kichik bo'lgan taloq sinusoidlaridan bukilgan holda siqilib o'tishi kerak. Ammo makrofaglar ularning membranasini (IgG fiksatsiyasi tufayli) qisman tishlab yulganda yoki spektrin va ankirin kabi sitoskelet oqsillaridagi irsiy nuqsonlar sababli, hujayra diametrga nisbatan hajm nisbatini yo'qotadi, o'zining elastik diskoid shaklidan ayrilib sferotsitga aylanadi. Ular elastik emasligi sababli taloqdan keyingi o'tishda qisilib qolib, parchalanadi[3,7].

2. **Shistotsitlar (Schistocytes):** Kesilgan, parchalangan, dubulg'a yoki uchburchak shaklidagi eritrotsit fragmentlaridir[9]. Ular gemolizning aynan mikrotromblar (fibrin iplari) bilan qoplangan mayda qon tomirlari bo'ylab o'tishdagi sof mexanik shikastlanish tufayli yuzaga kelganini ko'rsatadi. Bu holat Trombotik mikroangiopatiyalar (TMA) – Jumladan, Gemolitik-uremik sindrom (HUS), Trombotik trombositopenik purpura (TTP) va DVS sindromida namoyon bo'ladi. Agar bemorda trombositopeniya va shistotsitlar birgalikda aniqlansa, darhol TTP xavfi haqida o'ylash va ADAMTS13 fermenti faolligini tekshirish zarur. Autoimmun gemolizlarda shistotsitlar mutlaqo uchramasligi kerak; agar wAIHA sharoitida ular aniqlansa, darhol boshqa og'ir asoratli diagnozni izlash shart.

3. **Tishlangan hujayralar (Bite cells / Degmacytes) va Pufakchali hujayralar (Blister cells):** Bu shakllar asosan kuchli oksidativ stress ta'sirida buzilgan eritrotsitlar hisoblanadi. Ular Glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza (G6PD) fermenti yetishmovchiligida va ma'lum dori vositalari (masalan, dapson) keltirib chiqargan immun gemolizida ko'p uchraydi. Organizmda antioksidant qobiliyat pasayganda, gemoglobin molekulasi oksidlanib hujayra membranasiga "Geynts tanachalari" (Heinz bodies) shaklida cho'kadi. Taloq makrofaglari aynan shu cho'kmalarni uzib olganda (pitting), hujayrada yarimoy shaklidagi tishlangan izlar (Bite cells) qoladi[6].

4. **Polixromaziya va Makrotsitlar:** Ushbu belgi qon surtmasida retikulotsitlarni ifodalaydi. Eritropoez tezlashganligi sababli suyak iligidan muddatidan avval chiqqan yosh hujayralar bo'yoqlarni turlicha oladi va och ko'k/pushti ranglarda ko'rinadi. Bular suyak iligining normal ishlayotganligini va gemolizga kompensator javob qaytarayotganligini ko'rsatadi[7].

Morfologik Diagnostikada Sun'iy Intellect va Avtomatlashtirish

So'nggi yillarda gematologiya laboratoriyalarida ulkan inqilob yuz bermoqda. An'anaviy mikroskopik tahlil inson omiliga bog'liq subyektiv yondashuv va katta vaqt talab qilsa-da, bugungi kunda morfologik tahlillarni obyektiv va xatosiz o'tkazish uchun Sun'iy intellekt (AI) va Deep Learning (chuqur o'rganish) algoritmlariga asoslangan

avtomatlashtirilgan qon morfologiyasi analizatorlari amaliyotga keng joriy etilmoqda[32].

2024-2025 yillarda ishlab chiqilgan yangi avlod mashinali ko'rish texnologiyalari (masalan, MC-80 oqim sitometriyasi va morfologik analizator tizimlari) har bir namunani skaner qilib, real vaqtda yuz minglab hujayralarni individual tahlil qilish imkoniyatiga ega[33]. Dr. Ahmed Elnady Elsafty rahbarligida o'tkazilgan yaqindagi yirik izlanishlarda (2024), neyron tarmoqlar 1 milliondan ortiq qizil qon hujayralari bo'yicha o'qitildi[34]. Tizim 99% dan yuqori sezgirlik va spetsifiklik bilan sferotsitlarni, shistotsitlarni, tuxumsimon hujayralarni (ovalocytes) va tomchi shaklidagi hujayralarni (teardrop cells) aniq identifikatsiya qiladi va sanab beradi. Ushbu raqamli analizatorlar nafaqat gemolitik anemiya tashxisini shifokor uchun sezilarli darajada osonlashtiradi, balki "odam ko'zi" ilg'ay olmaydigan darajadagi kichik morfologik o'zgarishlarni – masalan, erta bosqichdagi mikrosferotsitozni avtomatik ravishda ajratib "xavf bayroqlari" (flags) orqali ogohlantiradi[32]. Bu texnologiyalar kelajakda diagnostika aniqligini mutlaq yuqori darajaga olib chiqishi kutilmoqda.

Immun Gemolitik Anemiyalarni Differensial Tashxislashda Kumbs Testi (DAT) Mezonlari

Barcha biokimyoviy va morfologik markerlar gemoliz borligini tasdiqlaganidan so'ng, eng asosiy vazifa uning sababini – xususan, immunologik va noimmunologik sabablarni farqlashdir. Ushbu maqsadda To'g'ridan-to'g'ri Antiglobulin Testi (DAT), an'anaviy tilda Kumbs testi butun dunyoda "oltin standart" sifatida qabul qilingan.

Kumbs testining asosiy prinsipi shundan iboratki, bemorning qonidan olingan va yuvilgan eritrotsitlar suspenziyasiga Kumbs reagenti (odam immunoglobulinlariga va komplement tarkibiy qismlariga qarshi quyon yoki sichqonda olingan maxsus antizerum) qo'shiladi. Agar bemorning eritrotsitlari *in vivo* (organizmning o'zida) kasallik sababli autoantitanalar (IgG, IgA, IgM) yoki komplement (C3d) qismlari bilan qoplangan bo'lsa, Kumbs reagenti ularni o'zaro yopishtirib, ko'z bilan ko'rish mumkin bo'lgan agglutinatsiya (cho'kma) hosil qiladi.

Odatda birinchi bo'lib keng spektrli (polyspecific) reagentlar yordamida skrining qilinadi. Agar u musbat natija bersa, laboratoriya albatta monospetsifik antizerumlar (anti-IgG va anti-C3d) bilan batafsil differensial tahlil (DAT paneli) o'tkazishi shart[24]. Aynan shu paneldagi reaksiyalarga qarab, autoimmun gemolitik anemiyalar qat'iy klinik toifalarga ajratiladi.

Kumbs Testi va Termal Amplitudaga Asoslangan Klinik Klassifikatsiya

1. **Issiq antitanali AIGA (wAIHA):** Barcha AIGA turlarining eng keng tarqalgani (60-70% gacha). Bu kasallikda autoantitanalar asosan IgG sinfiga mansub

bo'lib, ular eritrotsitlardagi Rhesus yoki umumiy oqsil antigenlariga insonning normal tana haroratida (37°C - issiq haroratda) faol birikadi[1].

- o *DAT Natijasi:* Odatda anti-IgG uchun kuchli musbat. Ba'zida IgG va C3d uchun bir vaqtda musbat bo'lishi mumkin[7].

- o *Gemoliz turi:* Makrofaglar ishtirokida sof tomirdan tashqari (ekstravaskulyar) gemoliz.

2. **Sovuq Agglyutininlar Kasalligi (CAD/CAS):** Bu holatda IgM sinfiga mansub antitanalar ustunlik qiladi. Bu antitanalar sovuq haroratda ($0-4^{\circ}\text{C}$ gacha, amalda ekstremitalarda $<30^{\circ}\text{C}$ bo'lganda) faollashadi va eritrotsitlarning I/i antigenlariga yopishadi[3]. Harorat normallashtirganda markaziy qon oqimida IgM ajralib ketadi, biroq u o'zidan komplement tizimining parchalangan izlarini (C3d oqsilini) qoldirgan bo'ladi.

- o *DAT Natijasi:* Faqat anti-C3d uchun musbat bo'ladi (IgG uchun mutlaqo manfiy).

- o *Gemoliz turi:* Komplement vositasida kuchli tomir ichi (intravaskulyar) gemoliz.

3. **Aralash (Mixed) AIGA:** Bemor organizmida bir vaqtning o'zida ham issiq IgG, ham sovuq IgM autoantikorlari mavjud bo'lgan juda og'ir holat.

- o *DAT Natijasi:* Ham anti-IgG, ham anti-C3d ga birdek musbat. Kasallik odatda tez va agressiv rivojlanadi, gemoglobin darajasi juda past tushadi[23].

4. **Paroksizmal Sovuq Gemoglobinuriya (PCH):** Ko'pincha bolalarda virusli infeksiyalardan so'ng o'tkir shaklda yuzaga keladigan nodir patologiya. Unda bifazali Donat-Landsteyner antikorlari (ular IgG tabiatli) qatnashadi. Ular sovuqda komplementni faollashtiradi, issiqda esa hujayrani parchalaydi.

- o *DAT Natijasi:* Kasallikning faol davrida asosan C3d ga musbat bo'ladi. Diagnostika maxsus Donat-Landsteyner testini talab qiladi.

5. **DAT-manfiy AIGA:** Eng murakkab diagnostik muammolardan biri bo'lib, klinik jihatdan barcha gemoliz belgilari mavjud bo'lsa-da, standart Kumb's testi manfiy (salbiy) ko'rsatkich beradi[23]. Kasalxonalaridagi AIGA bemorlarining taxminan 5-10% i aynan shu toifaga tushadi[38]. Buning sabablari xilma-xil: eritrotsit yuzasida immunoglobulinlar miqdori testning sezgirlik chegarasidan past bo'lishi (masalan, bitta hujayrada 200 tadan kam IgG molekulasiga bo'lishi), antikorlarning IgA kabi kam uchraydigan sinfga tegishliligi (ko'pgina tijorat reagentlari IgA ni aniqlamaydi) yoki ularning affinligi (bog'lanish kuchi) juda pastligi sababli yuvish bosqichida tushib ketishi[7]. Bunday holatlarda mikrogel ustunli agglutinatsiya (column agglutination) kabi yuqori sezgirlikdagi testlar yoki elyutsiya usullari qo'llanilishi shart[25].

Dori Vositalari Induksiya Qilgan Immun Gemolitik Anemiya (DIIHA)

Gemoliz patogenezida dori-darmonlar tufayli yuzaga keladigan immun gemolitik anemiya (DIIHA) klinik amaliyotda har doim xavf guruhida turadi. Statistika va epidemiologik ko'rsatkichlarga tayanadigan bo'lsak, DIIHA har bir million kishiga 1 holat miqdorida uchrab tursada, u tez-tez an'anaviy AIGA sifatida noto'g'ri tashxislanadi va noto'g'ri davolash taktikasi tanlanishiga olib keladi. Fan uchun ma'lum bo'lgan 140 dan ortiq dori moddalari gemoliz chaqirishi to'liq isbotlangan[15]. Bular orasida eng xavflilari sefalosporin avlodi antibiotiklari (masalan, sefotetan, seftriakson, sefmetazol), penitsillinlar guruhlari, non-steroid yallig'lanishga qarshi vositalar (diklofenak) hamda onkologik kasalliklarda ishlatiladigan platinaga asoslangan antineoplastik va fludarabin kabi vositalar kiradi. Bundan tashqari, so'nggi yillardagi izlanishlar saraton kasalligini davolashda keng qo'llanilayotgan zamonaviy immun nazorat nuqtalari ingibitorlari (Immune Checkpoint Inhibitors - ICI) preparatlari (Nivolumab kabi) bemor immunitetini "tormozlanishdan" chiqarib yuborishi oqibatida qo'shimcha tarzda o'ta og'ir, o'linga olib keluvchi yondosh autoimmun gemolizni chaqirishi mumkinligini tasdiqladi[3].

DIIHAni klinik differensiallash mezonlari va laborator xususiyatlari:

DIIHA da dori vositasi eritrotsitlar va immun tizimi o'rtasida vositachi rolini o'ynaydi va uning ishlashida ikki xil asosiy biokimyoviy mexanizm tavsiflanadi:

1. **Dori adsorbsiyasi (Gapten model) mexanizmi:** Asosan yuqori dozalardagi penitsillin guruhlarida kuzatiladi. Dori moddasi bevosita va kovalent tarzda eritrotsitlar membranasidagi oqsillarga birikib qoladi (adsorbsiyalanadi) va uni o'ziga xos neoantigenga aylantiradi[40]. Immun tizim endi bu majmuaga "begona" deb qaraydi va IgG ishlab chiqaradi. Bu modelda Kumbs (DAT) tahlili odatda kuchli IgG uchun musbat bo'ladi. AIGA dan farqi nimada? AIGAda antikorlar eritrotsitning o'ziga qarshi ishlab chiqariladi va ularni elyuat qilib (yuvib olinib) boshqa donor qoniga qo'shilsa, reaksiya beradi. DIIHAda esa antikorlar faqat dori mavjud bo'lgandagina birikadi. Shu bois laboratoriyada qilingan elyuat tekshiruvlari odatdagi test qonlari bilan aralashtirilganda mutlaqo manfiy natija ko'rsatadi, chunki test trubasida dori vositasi mavjud bo'lmaydi[7]. Aynan shu nozik differensial omil dori vositasining bevosita ta'sirini ochib beradi.

2. **Immun kompleks (Neoantigen/Uchlik) mexanizmi:** Ushbu mexanizm asosan sefalosporinlar va boshqa dorilar uchun xos bo'lib, ko'pincha juda kuchli va fojiali oqibatlarga olib kelishi bilan farqlanadi. Dori vositasi qon plazmasidagi qandaydir oqsillar bilan yoki antikorlar bilan birlashib "immun kompleks" hosil qiladi va shu holida tasodifan aylanib yurgan eritrotsitlarga nospetsifik tarzda birikadi. Bunday "uchlik kompleks" komplement tizimini juda tez va massiv tarzda faollashtirib yuboradi. Natijada Kumbs testi odatda faqat C3d uchun musbat bo'lib chiqadi va bemorda fulminant ravishda o'tkir tomir ichi gemolizi, kuchli gemoglobinuriya va qisqa fursatda o'tkir

buyrak yetishmovchiligi yuzaga keladi[40]. Davolashdagi birdan-bir ustuvor yoʻl – dorini darhol toʻxtatish hisoblanadi.

Irsiy va Tugʻma Anemiyalarning Diagnostik Markerlari

Immunologik tekshiruvlar, shu jumladan polispetifik va monospetsifik DAT tahlillari manfiy chiqqan, ammo tomir ichi yoxud tomirdan tashqari gemoliz faol ketayotgan bemorlarda etiologik izlanishlar irsiy va fermentativ nuqsonlarga yoʻnaltirilishi kerak[7].

1. Glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza (G6PD) Fermenti Yetishmovchiligi

G6PD yetishmovchiligi dunyo boʻyicha eng keng tarqalgan fermentativ defitsit boʻlib, asosan X-xromosomaga birikkan retsessiv tarzda irsiylanadi (shuning uchun bemorlarning aksariyati erkaklardir, ayollar esa tashuvchi boʻlishadi)[43]. G6PD fermenti pentoza-fosfat siklining kalit fermenti hisoblanib, hujayrada NADP⁺ ni NADPH ga aylantiradi. NADPH oʻz navbatida glutationni tiklashda qatnashib, eritrotsitlarni oksidativ stressdan, vodorod peroksiddan va erkin radikallardan himoya qiluvchi yagona kuchli qalqon hisoblanadi. G6PD yetishmaganda nima yuz beradi? Bemor kundalik hayotida butunlay sogʻlom yurishi mumkin. Biroq ular qandaydir dori preparatlari (bezugakka qarshi primaxin, sulfanilamidlar, dapson kabi) qabul qilganda [44], virusli/bakterial infeksiyalarga chalinganda yoki fava loviyasini (dukkaklilar) isteʼmol qilganda (favizm), qonga tushgan oksidantlar qalqonsiz qolgan gemoglobinni oksidlab yuboradi[6].

Laborator va differensial belgilar: Oksidlangan globin zanjirlari hujayra yuzasiga qattiq massalar sifatida choʻkadi – bular mikroskopda boʻyalib koʻrinuvchi mashhur "Geynts tanachalari" (Heinz bodies) dir. Taloq makrofaglari aynan shu choʻkmalarni tishlab olishi oqibatida qon surtmasida tishlangan hujayralar ("Bite cells") topiladi. Xuruj paytida qonda konyugatsiyalanmagan bilirubin va LDH miqdori darhol ortadi. Eng asosiy laborator muammosi va cheklovi shundaki, xuruj paytida defitsitli oʻlik hujayralar tez yemirilib ketgani hamda ularning oʻrnini qonga chiqqan yosh, fermentativ jihatdan faolroq retikulotsitlar egallagani sababli, G6PD miqdorini bevosita tekshiruvchi test *soxta normal* natija berib qolishi mumkin[46]. Shu sababli test faqat xuruj oʻtib, gemoliz tinchiganidan bir necha hafta oʻtgach oʻlchanishi talab qilinadi. Soʻnggi 10 yillikdagi genetik izlanishlarga (Next Generation Sequencing - NGS texnologiyalariga) koʻra, bu fermentning yuzlab mutatsiyalari aniqlangan boʻlib, oʻziga xos populyatsion variantlar (masalan, Canton, Kaiping) identifikatsiya qilinmoqda, va bu genetik skrining metodikasi klassik enzim testidan koʻra ishonchliroq sanalmoqda[43].

2. Irsiy Sferotsitoz (Hereditary Spherocytosis)

Bu turdagi anemiya asosan eritrotsit hujayra membranasi sitoskeletida qatnashuvchi oqsillar (spektrin, ankirin, palid va band 3) sintezini kodlovchi genlardagi nuqsonlar natijasida yuzaga keladi. Hujayraning ichki tayanchi bo'shashgani tufayli u sferotsit shakliga kiradi. Taloqdagi uzoq davom etuvchi surunkali tomirdan tashqari gemoliz [2] natijasida bemorda ko'pincha anemiya, splenomegaliya va yoshlikdan xolestrinli o't toshlari (bilirubinga boy gallstones) rivojlanadi. Laborator differensial tahlilda: AIGAdagi sferotsitlardan farqli o'laroq bu yerda DAT (Kumbs) testi mutlaqo manfiy bo'ladi[7]. Qon tahlilida MCV ko'rsatkichi o'zgaruvchan bo'lsada, O'rtacha Korpuskulyar Gemoglobin Konsentratsiyasi (MCHC) hujayra suvsizlanishi hisobiga normadan (>36 g/dL) yuqori bo'ladi. Maxsus diagnostik mezon sifatida Osmotik Fragillik Testi (Osmotic fragility test) – eritrotsitlarning turli konsentratsiyadagi gipotonik eritmalarida qanchalik tez yorilib ketishini o'lchash, shuningdek EMA-binding (eosin-5-maleimide) sinovi yordamida membrana oqsillari miqdorini to'g'ridan-to'g'ri oqimli sitometriyada sanash usullari amaliyotga kiritilgan[3].

Eksperimental Biomarkerlar, In-Vivo Modellar va Zamonaviy Terapevtik Yondashuvlar

Laborator markerlarni tahlil qilish faqatgina kasallik diagnozi bilan cheklanmaydi. Ular dori vositalarining ta'sir kuchini va organizmda kechayotgan antioksidant kurash jarayonini o'rganishda xizmat qiladi. Bugungi kunda dunyo tibbiyot fanlari, shu jumladan Markaziy Osiyo hududida dorivor o'simliklar va nanotexnologiyalarning gemolitik anemiyaga qarshi farmakologik qobiliyatlarini o'rganish bo'yicha keng qamrovli hayvonot modellari va izlanishlari o'tkazilmoqda[10].

Tadqiqotchilar (Zangeneh, Goorani, Gheith) eksperimental oq kalamushlarda fenilgindrazin (PHZ) kabi kuchli zaharli va oksidlovchi moddalar orqali gemolitik anemiya chaqirib in-vivo modellarni ishlab chiqdilar. Fenilgindrazin bevosita qon oqimida gemoglobinni oksidlab uning massiv tarzda parchalanishini, taloq va jigar vaznining patologik ortishini va lipid peroksidatsiyasini keltirib chiqaradi. Bunday gemoliz fonida yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-6 kabi) keskin ortadi, qizil qon ko'rsatkichlari (RBC, HGB, HCT) esa minimal darajaga qulaydi. Eksperimental tahlillar ko'rsatdiki, turli xil o'simlik ekstraktlari (Beta vulgaris – qizil lavlagi barglari, Allium saralicum – sarimsoqqiyoq navlari, Ziziphora clinopodioides – kiyik o'ti) bevosita antioksidant vosita sifatida oksidativ stressni tormozlashga qodir[11]. Eng innovatsion yutuqlar doirasida "yashil sintez" orqali olingan biologik faol nanozarrachalar: temir (FeNPs), kumush (AgNPs) va oltin (AuNPs) nanozarrachalari anemiyani davolashda test qilinmoqda. Ular gemoliz oqibatida yo'qotilgan tana vaznini, qizil qon ko'rsatkichlarini hamda trombosit va oq qon tanachalar (WBC) profilini sezilarli tarzda stabil holatga

qaytargan[10]. Ushbu yondashuv oksidativ stress markerlari, xususan, superoksiddismutaza (SOD), glutation peroksidaza (GPX) va malondialdegid kabi fermentlarni standart gemoliz biomarkerlari yoniga parallel qo'shib o'rganish kelajakda anemiya xurujlarini bashorat qilishda istiqbolli bo'lishini ko'rsatmoqda[46].

Biologik va Maqsadli (Target) Terapiyaning Markerlarga Ta'siri

Laborator ko'rsatkichlar shuningdek eng zamonaviy maqsadli davolash vositalari samaradorligini monitoring qilishda ishlatiladi. Bugungi kunda AIGA ni davolash faqat qon quyish yoki taloqni kesib olib tashlash (splenektomiya) bilangina cheklanmaydi.

- **Issiq AIGA yondashuvi:** Birlamchi chiziq – bu immun tizimi faoliyatini cheklovchi glyukokortikoidlar (prednizolon). Ular bemorlarning 70-85% da qondagi gemoglobin miqdorini normallashtiradi va markerlarni (retikulotsitlar, LDH) o'z o'rniga tushiradi. Biroq og'ir yoki ularga javob bermaydigan (refrakter) holatlarda ikkilamchi terapiya qo'llaniladi. Rituksimab (B-limfotsitlardagi CD20 antigeniga qarshi yo'naltirilgan monoklonal antikor) hujayra darajasida immunoglobulin ishlab chiqarish manbasini yo'q qiladi. Og'ir va tez yomonlashuvchi xurujlarda tsiklofosfamid, iptakopan hamda prednizolon (CPI rejimi) kombinatsiyasi ham o'z natijasini bermoqda[54]. Shuningdek, qon oqimidagi zaharli IgG autoantikorlarining miqdorini tushirib ularning yarim parchalanish davrini kamaytiruvchi FcRn retseptorlari blokatori bo'lmish Nipokalimab nomli maxsus preparat ham FDA ko'rigida muvaffaqiyatli sinovlardan (ENERGY tadqiqotlaridan) o'tmoqda va davolash paradigmasini o'zgartirishi kutilmoqda[24].

- **Sovuq agglyutininlar kasalligi (CAD) dagi maxsus yo'l:** Issiq AIGA dan farqli ravishda, bu yerda steroidlar ham, splenektomiya ham umuman foyda bermaydi (chunki gemoliz asosan jigarda va tomir ichida yuz beradi)[24]. Bu yerda yagona samarali mexanizm B-hujayrani yo'q qilish (Rituksimab bilan) yoki komplement kaskadini to'xtatishdir. So'nggi klinik sinovlarda 3-faza amaliyotiga kirib kelgan Sutimlimab (C1s inhibitori) qon tizimidagi oqsillarning faollashishini bevosita to'sib, sirtida C3d fiksatsiyasini bartaraf etadi va to'g'ridan-to'g'ri eritrotsitning umrini saqlab qoladi[26]. Bunday preparatlar qabul qilayotgan bemorda gaptoglobin darajasi juda tez tiklanadi.

Davolash effektivligining laborator tahlilidagi monitoring mezonlari aniqdir: agar gemoglobin >12 g/dL gacha ko'tarilsa hamda barcha gemolitik markerlar (LDH, bilirubin, gaptoglobin) to'liq normaga kelsa, bu *To'liq remissiya* (Complete response) deyiladi. Agarda gemoglobin garchi barqaror saqlansa ham Kumbs testi (DAT) uzoq muddat musbat ko'rinishda qolaversa, bu klinik barqarorlikni anglatadi, lekin qonda hanuz faol autoantikorlar mavjudligi tufayli kasallik har qanday fursatda qaytalanishi ehtimolini bildirib turadi[9].

Natijalarni Talqin Qilishda Markerlarning O'zgaruvchanligi va Cheklovlari (Laborator Xatoliklar tahlili)

Klinik amaliyotda bitta markerning izolyatsiya qilingan holatdagi o'zgarishi mutlaqo noto'g'ri diagnoz qo'yilishiga olib borishi ko'p uchraydi.

1. **Transfuzion tarixining markerlarga salbiy aralashuvi:** Ko'p miqdorda yoki noto'g'ri qon quyish muolajalari olgan (Eritrotsitar massasi quyilgan) bemorlarda o'tkaziladigan serologik va morfologik tahlillar tubdan chalg'ituvchi natijalarni beradi. O'zga qon antigenlari bilan organizmning to'qnashuvi natijasida bemorda alloantikorlar hosil bo'lishi boshlanadi, va bu Kumbs (DAT va IAT) testining umuman gemolitik jarayonga daxlsiz ravishda soxta musbat chiqishini ta'minlaydi[3]. Shu sababli, klinik qoidalarga binoan retikulotsitlar soni, Kumbs testi va barcha plazma tahlillari uchun namuna qon quyish muolajasidan avval yig'ib olinishi qat'iy talab etiladi.

2. **Jigar, buyrak hamda surunkali patologiyalarning niqoblovchi ta'siri:** Yuqorida yoritilganidek, laktatdegidrogenaza va konyugatsiyalanmagan bilirubin gemoliz bo'lmagan taqdirda ham, gepatitlar yoxud B12 defitsiti (samarasiz eritropoez) holatlarida asossiz baland chiqishi hamda gaptogloblin yallig'lanish, o'sma yoki travma tufayli keskin oshib ketishi klinik kartinani butunlay chigallashtirib tashlaydi[27]. Buni farqlash uchun diagnostik e'tiborni qondagi retikulotsitlar indeksiga va LDH ning maxsus (LDH-1) izofermenti miqdoriga qaratish muammoni adekvat hal qiladi.

3. **Immunitet funksiyasi va o'tkir sitokin kaskadi:** Yangi tadqiqotlar kasallik patogenezida IL-6 va IL-8 kabi sitokinlarning roli B-limfotsitlarni o'ta faollashtirishi, hamda bu markerlar kelajakda gemoliz xurujlari yoki kasallik agresivligini bevosita oldindan bashorat qilib berish imkoniga egaligini xabar qilmoqda[37]. Shu munosabat bilan, surunkali jarayonlarda asosan sitokin panelini ham gemolitik biomarkerlarga bog'lagan holda tahlil qilish mutaxassislariga xatoliklarni kamaytirish imkonini beradi[58].

Xulosa

Gemolitik anemiya – molekulyar va genetik jihatdan har xil, patofiziologik tarafdin juda murakkab kasalliklar jamlanmasidir. Tadqiqotda taqdim etilgan nazariy, fundamental biokimyoviy va morfologik ma'lumotlarni har tomonlama batafsil va chuqur tahlil qilish asnosida, amaliyotda kasallik darajasini to'g'ri baholashga xizmat qiladigan qat'iy klinik xulosalar shakllantirildi:

1. Bemorning qon oqimida gemoliz sodir bo'layotganini aniqlash hamda uning klinik og'irligini baholash bitta marker bilan izolyatsiyalangan holda o'lchanmaydi. Gaptogloblin miqdorining keskin kamayishi, laktatdegidrogenaza faolligining yuqori darajada ortishi, konyugatsiyalanmagan bilirubin to'planishi hamda periferik qonda

retikulotsitlar sonining gipoksiyaga kompensator ravishda oshishi kabi jarayonlarning yig'indisi kasallikni uzil-kesil tasdiqlovchi asosiy formula hisoblanadi. Shifokorlar LDH va gaptoglobin kabi dinamik o'zgaruvchan markerlarning nospetsifik xususiyatlarini va ularni yondosh jigar kasalliklari yoxud o'tkir yallig'lanish jarayonlari niqoblashi ehtimolini hisobga olishi hal qiluvchi diagnostik ehtiyojdir.

2. Inson qoni morfologiyasini to'g'ri interpretatsiya qilish nafaqat an'anaviy mikroskopik ko'rinish (sferotsit, shistotsit kabi shakllarni izlash) ga tayanadi, balki chuqur neyron tarmoqlar asosidagi raqamli sun'iy intellekt analizatorlaridan foydalanish amaliyoti gemoliz tabiatining mexanik (mikroangiopatiya) yoxud autoimmun (IgG fiksatsiyasi) ekanligini xatosiz va inson subyektivligisiz ochib beradi. Morfologiya differensial tahlilning rad etilmas qurolidir.

3. To'g'ridan-to'g'ri antiglobulin (Kumbs) testi gemolitik jarayonning asosini klassifikatsiya qilish uchun "oltin standart" dir. Testning IgG yoki C3d antizerumlariga turlicha javob qaytarishi yoki mutlaqo soxta manfiy bo'lib qolishi shifokorlarga tayinlanadigan dori vositasining turini (glyukokortikoidlar, komplement ingibitorlari, yoinki neoantigenni olib tashlash) aniq qilib tanlashda bevosita tayanch bo'ladi.

O'zbekiston va jahon gematologiyasi va laborator tibbiyoti oldida autoimmun, irsiy hamda iatrogen (dori vositalari orqali chaqirilgan) gemolitik anemiyalarni tabaqalashtirish mezonlari tobora takomillashib bormoqda. Sitokinlar paneli, navbatdagi avlod sekvenirlashi (NGS) genetik testlari va molekulyar oqim sitometriyasi amaliyotga keng miqyosda kirib kelishi hisobiga, laborator tahlillar kelajakda bemorlarda ro'y berishi kutilayotgan ishemiya, insult va poliorgan gipoksiyasi kabi o'ta og'ir asoratlarni maksimal tezlikda bashorat qilib, aniq davo taktikasini to'g'rilashga poydevor yaratadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Barcellini, W., Fattizzo, B., Zaninoni, A., Rabbolini, D., & Zanella, A. (2015). Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*, 100(11), 1413–1422. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.130914>

[2] Sudulagunta, S. R., Sodalagunta, M. B., Kumbhat, M., & Settikere Nataraju, A. (2017). Warm autoimmune haemolytic anaemia. *Oxford Medical Case Reports*, 2017(2), omx003. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx003>

[3] Kalfa, T. A. (2022). Laboratory evaluation of immune hemolytic anemias. *StatPearls. National Library of Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606096/>

[4] Schick, P. (2018). Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, 98(6), 354–361. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0915/p354.html>

- [5] Aladjidi, N., Leverger, G., Leblanc, T., Picat, M. Q., Michel, G., Bertrand, Y., & Guitton, C. (2011). New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*, 96(5), 655–663. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036053>
- [6] Riskin, A., Gery, N., Arnon, S., Bader, D., Kugelman, A., & Litmanovits, I. (2022). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia: Insights on pathophysiology, diagnosis, and gene variants in disease heterogeneity. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 875877. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.875877>
- [7] Gehrs, B. C., & Friedberg, R. C. (2002). Autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology*, 69(4), 258–271. <https://doi.org/10.1002/ajh.10000>
- [8] Hill, Q. A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J. D., Provan, D., Hill, A., & British Society for Haematology (2017). The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, 176(3), 395–411. <https://doi.org/10.1111/bjh.14478>
- [9] Brodsky, R. A. (2015). Warm autoimmune hemolytic anemia. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1253–1264. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1509507>
- [10] Zangeneh, M. M., Zangeneh, A., Pirabbasi, E., Moradi, R., & Lagzian, A. (2020). Application of natural compounds-based gold nanoparticles for the treatment of hemolytic anemia in an anemic mouse model. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(2), e5330. <https://doi.org/10.1002/aoc.5330>
- [11] Zangeneh, M. M., Zangeneh, A., & Moradi, R. (2019). Hydrophilic extract of *Pistacia vera* pericarp protects against phenylhydrazine-induced hepatotoxicity and hemolytic anemia. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 19, 210. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11287025/>
- [12] Shanmuga Priya, M., Hemalatha, T., Thiruvengatam, R., & Panneerselvam, A. (2017). Evaluation of antioxidant and anti-anaemic potential of *Moringa oleifera* on phenylhydrazine-induced hematotoxicity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 104–109. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i4.17228>
- [13] Goorani, S., Zangeneh, M. M., Zangeneh, A., Moradi, R., Saneii, S., & Tahvilian, R. (2019). *Ziziphora clinopodioides* Lam leaf aqueous extract mediated novel green synthesis of iron nanoparticles and its anti-hemolytic anemia potential: A chemobiological study. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 2600–2612. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2019.07.009>
- [14] Gheith, I., El-Mahmoudy, A., & Salem, A. (2019). Application of natural compounds-based gold nanoparticles for the treatment of hemolytic anemia in an anemic

mouse model: Formulation of a novel drug from relationship between the nanotechnology and hematology sciences. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 2455–2467. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1613921>

[15] Garratty, G. (2010). Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 2010(1), 73–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008184/>

[16] Berentsen, S., & Barcellini, W. (2021). Autoimmune hemolytic anemias. *New England Journal of Medicine*, 385(15), 1407–1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2033982>

[17] Nwanna, E. E., Ibukun, E. O., & Oboh, G. (2016). Evaluation of antioxidant and anti-anaemic potential of *Moringa oleifera* parts on phenylhydrazine-induced hematotoxicity in male Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*, 25(6), 1185–1193. <https://pdfs.semanticscholar.org/99be/d1c20e839d6bd290cbdb8dde2c1389dda006.pdf>

[18] Dhaliwal, G., Cornett, P. A., & Tierney, L. M. (2004). Hemolytic anemia. *American Family Physician*, 69(11), 2599–2606. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2004/0601/p2599.html>

[19] Pivkin, I. V., Peng, Z., Karniadakis, G. E., Buffet, P. A., Dao, M., & Suresh, S. (2016). Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), 7804–7809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606751113>

[20] Berentsen, S. (2021). Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: Focus on cold agglutinin disease. *Seminars in Hematology*, 58(3), 178–185. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2021.06.003>

[21] Watchko, J. F., & Tiribelli, C. (2013). Bilirubin-induced neurologic damage: Mechanisms and management approaches. *New England Journal of Medicine*, 369(21), 2021–2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1308124>

[22] Patel, B., & Patel, J. (2021). Hepatic-related hematologic disorders in children. *World Journal of Hepatology*, 13(12), 1708–1722. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1708>

[23] Fattizzo, B., Giannotta, J. A., Cecchini, L., Cantoni, S., & Barcellini, W. (2024). Autoimmune hemolytic anemias: Classifications, pathophysiology, diagnoses and management. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4296. <https://doi.org/10.3390/ijms25084296>

[24] Jager, U., Barcellini, W., Broome, C. M., Gertz, M. A., Hill, A., Hill, Q. A., & Berentsen, S. (2020). Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in

adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Reviews, 41, 100648. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>

[25] ARUP Laboratories (2024). Hemolytic anemias: Choose the right test. ARUP Consult. <https://arupconsult.com/content/hemolytic-anemias>

[26] Roth, A., Barcellini, W., D'Sa, S., Miyakawa, Y., Broome, C. M., Michel, M., & Berentsen, S. (2021). Sutimlimab in cold agglutinin disease. New England Journal of Medicine, 384(14), 1323–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027760>

[27] Kato, G. J., McGowan, V., Machado, R. F., Little, J. A., Taylor, J., Morris, C. R., & Gladwin, M. T. (2006). Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. Blood, 107(6), 2279–2285. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2373>

[28] Kuter, D. J. (2023). Overview and differential diagnosis of hemolytic anemia in adults. UpToDate / The Blood Project. <https://www.thebloodproject.com/cases-archive/65-year-old-woman-with-positive-hemolytic-markers/labs/>

[29] Hill, A., & Hill, Q. A. (2022). Autoimmune hemolytic anemia. Hematology: American Society of Hematology Education Program, 2018(1), 382–389. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>

[30] Klatt, E. C. (2021). Red blood cell contribution to hemostasis. ResearchGate – Journal of Thrombosis and Haemostasis, 19(3), 512–516. <https://www.researchgate.net/publication/350565466>

[31] Hosing, C. (2024). Hematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenias. MD Anderson Cancer Center Faculty Resources. https://faculty.mdanderson.org/profiles/chitra_hosing.html

[32] Ozelle Medical (2025). Blood test machine market: Transforming diagnostics with AI-powered innovation. Ozelle Medical Technology Review. <https://ozellemed.com/en/blood-test-machine-market-transforming-diagnostics-with-ai-powered-innovation/>

[33] Li, Y., Liu, X., Zhang, X., Wang, H., & Chen, J. (2025). Evaluation of MC-80 automatic blood cell morphology analyzer in identifying the morphology of blood cells in patients with hematological diseases and normal samples. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40696611/>

[34] Elsafty, A. E. (2024). AI analysis of red blood cells: A Q&A with Dr. Ahmed Elnady Elsafty. Critical Values – ASCP. <https://criticalvalues.org/news/all/2024/11/19/ai-analysis-of-red-blood-cells-a-q-a-with-dr.-ahmed-elnady-elsafty>

- [35] Alzahrani, M., Alsubaie, T., Almushaikh, A., & Almutairi, A. (2025). AI-driven automated blood cell anomaly detection: Enhancing diagnostics and telehealth in hematology. *Journal of Imaging*, 11(5), 157. <https://doi.org/10.3390/jimaging11050157>
- [36] Grossman, B. J., Lemaire, S. L., & Pauer, L. J. (2026). A 24-year-old man with severe hemolytic anemia and variable Coombs test results. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 93(3), 159–164. <https://doi.org/10.3949/ccjm.93a.24079>
- [37] Fattizzo, B., & Barcellini, W. (2025). Beneath the surface in autoimmune hemolytic anemia: Pathogenetic networks, therapeutic advancements and open questions. *Frontiers in Immunology*, 16, 1624667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1624667>
- [38] Cheng, M. M., & Ipe, T. S. (2024). Autoimmune hemolytic anemia with an initially negative direct antiglobulin test: A diagnostic challenge. *Blood*, 144(Supplement 1), 6447. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-200099>
- [39] Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2020). The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Frontiers in Immunology*, 11, 946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00946>
- [40] Garratty, G., & Arndt, P. A. (2014). Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia: An update. *Immunohematology*, 30(2), 66–79. <https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-071>
- [41] Koseki, K., Hashimoto, C., Onodera, M., & Sakamaki, H. (2021). Severe drug-induced immune hemolytic anemia due to cefmetazole: A case report. *Annals of Hematology*, 101(1), 223–225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672255/>
- [42] Ramirez, A., & Johnson, L. (2026). Review of the diagnosis, treatment, and outcomes of immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *Clinical Laboratory Science*. <https://doi.org/10.29074/ascls.2025003286>
- [43] Mehta, A., & Mason, P. J. (2022). Severe G6PD deficiency leads to recurrent infections and defects in ROS production: Case report and literature review. *Frontiers in Genetics*, 13, 1035673. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1035673>
- [44] Guo, X., Yu, B., Li, Z., Huang, Z., Chen, J., & Ma, L. (2018). A review on dapsone hypersensitivity syndrome among Chinese patients with an emphasis on preventing adverse drug reactions with genetic testing. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 96(5), 1014–1021. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0440>
- [45] Staines, H. M., & Krishna, S. (2024). Recent advances in the treatment of malaria. *Pharmaceutics*, 16(11), 1416. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111416>
- [46] Al-Naama, L. M., Hassan, M. K., & Mehdi, J. K. (2025). The impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on liver function and enzymatic

antioxidants in patients from Basrah Province. *Iraqi Journal of Medical Sciences*, 23(1), 45–52. <https://www.researchgate.net/publication/389262492>

[47] Xu, Y., Zhang, Y., Chen, X., Liu, J., & Wang, Q. (2025). G6PD deficiency as an underrecognized genetic risk factor for rare neurological disorders: Evidence from a population-based genetic analysis. *Frontiers in Neurology*, 16, 1490523. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12916064/>

[48] Grace, R. F., Bianchi, P., van Beers, E. J., Eber, S. W., Glader, B., Yaish, H. M., & Barcellini, W. (2022). Next generation sequencing for the diagnosis of hereditary hemolytic anemias including pyruvate kinase deficiency. *Blood*, 140(Supplement 1), 2436–2438. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162620>

[49] El-Beshbishy, H. A., Singab, A. N., Sinkkonen, J., & Pihlaja, K. (2006). Laboratory evidence for the hematopoietic potential of Beta vulgaris leaf and stalk extract in a phenylhydrazine model of anemia. *Phytomedicine*, 13(5), 324–331. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6190212/>

[50] Okafor, A. C., Anyaehie, U. B., Nwadike, K. I., Nweke, E. U., & Nwoha, P. U. (2024). Studies on *Amaranthus cruentus* ethanolic herbal extract antianemic properties against rats' phenylhydrazine-induced anemia. *International Journal of Zoological and Entomological Life Sciences*, 3(1), 1–12. <https://lapinjournals.com/index.php/ijzels/article/view/4>

[51] El-Beshbishy, H. A., Singab, A. N., Sinkkonen, J., & Pihlaja, K. (2006). Laboratory evidence for the hematopoietic potential of Beta vulgaris leaf and stalk extract in a phenylhydrazine model of anemia [Research data]. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/328226403>

[52] Guo, L., Yuan, W., Lu, Z., & Li, C. M. (2023). Novel green synthesis of silver nanoparticles mediated by *Curcuma kwangsiensis* for anti-lung cancer activities: A preclinical trial study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23, 298. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10507782/>

[53] Valent, P., & Lechner, K. (2008). Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: A clinical review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 120(5–6), 136–151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504336/>

[54] Choudhry, A., Shafiq, M., Abdelhalim, S., & Pervaiz, A. (2024). Severe hemolysis flare of refractory warm hemolytic anemia with positive complement component C3d responsive to iptacopan with cyclophosphamide and prednisone. *Blood*, 144(Supplement 1), 2880. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-207162>

[55] Johnson & Johnson (2025). FDA grants Priority Review for IMAAVY (nipocalimab-aahu) as the potential first approved treatment for people living with warm

autoimmune hemolytic anemia (wAIHA). Johnson & Johnson Press Release. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/fda-grants-priority-review-for-imaavy-nipocalimab-aahu-as-the-potential-first-approved-treatment-for-people-living-with-warm-autoimmune-hemolytic-anemia-waiha>

[56] Johnson & Johnson (2025). Warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA) research presented by Johnson & Johnson highlights profound disease burden and unmet need for targeted treatment options. Johnson & Johnson Press Release. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-waiha-research-presented-by-johnson-johnson-highlights-profound-disease-burden-and-unmet-need-for-targeted-treatment-options>

[57] Barcellini, W., Fattizzo, B., & Zaninoni, A. (2025). Beneath the surface in autoimmune hemolytic anemia: Pathogenetic networks, therapeutic advancements and open questions. *Frontiers in Immunology*, 16, 1624667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1624667>

[58] Jager, U., & Lechner, K. (2019). Defining autoimmune hemolytic anemia: A systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Advances*, 3(12), 1897–1906. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000036>