



Özel Takip Gerektiren İki Olguda Yalancı Tiroid Stimulan Hormon Yüksekliği

Falsely Elevated Thyroid Stimulating Hormone in Two Cases Requiring Special Follow-up

İD Serpil YANIK ÇOLAK¹, İD Eray ÖZGÜN², İD Burak ANDAÇ¹, İD Mine OKUR¹, İD Buket YILMAZ BÜLBÜL¹, İD Mehmet ÇELİK¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

"Uyumsuz tiroid stimüle edici hormon (TSH)" terimi, klinik bulgularla ve serbest T3/T4 düzeyleriyle uyumlu olmayan TSH yüksekliğini ifade eder. TSH üreten hipofiz tümörleri, tiroid hormon direnci, makro-TSH ve antikor interferansı gibi çeşitli durumlar buna neden olabilir. Macro-TSH, başta IgG olmak üzere immünoglobulinler ile TSH'nin kompleks oluşturarak kanda uzun süre yüksek olarak ölçülmesi durumudur. Ancak hastalar klinik olarak ötiroiddir; çünkü makro-TSH biyoaktif bir kompleks değildir. Hastaları gereksiz veya yüksek doz levotiroksin tedavisinden korumak için hatalı TSH yüksekliğini dışlamak önemlidir. İlk olgumuzda yardımcı üreme teknikleri tedavisi sırasında subklinik hipotiroidi saptanan ve levotiroksin başlanan bir olguyu sunduk. Diğer olgumuz, opere papiller tiroid kanseri hastasıydı. Her iki olguda da, levotiroksin dozu artırılmış olmasına rağmen, artan serbest T3/T4 seviyelerine yetersiz TSH yanıtı, uyumsuz TSH yüksekliğini akla getirmiştir. Laboratuvar interferansını değerlendirmek için polietilen glikol (PEG) ile çöktürme metodu kullanıldı. PEG sonrası TSH recovery oranları sırasıyla %0,96 ve %21 olup, makro-TSH tanısını desteklemekteydi. Her iki olgumuzda da, yüksek levotiroksin dozunun neden olabileceği tirotoksikozun önlenmesinde makro-TSH'nin saptanması önem arz etmekteydi. Ayrıca, ilk olguda infertiliteye yönelik tedavide gecikmenin önüne geçilmiş oldu.

Anahtar Kelimeler: Makro-TSH, subklinik hipotiroidizm, polietilen glikol çöktürme yöntemi, interferans, heterofil antikor

ABSTRACT

"Inappropriate thyroid stimulating hormone (TSH)" refers to an elevation in TSH levels that does not match the clinical findings and free T3 and free T4 levels. Several conditions can cause this, such as pituitary tumors that produce TSH, resistance to thyroid hormones, macro-TSH, and antibody interference. Macro-TSH is a condition that causes TSH to be measured high in the blood for a long time by forming a complex with immunoglobulins, mostly IgG. However, patients are clinically euthyroid because macro-TSH is not a bioactive complex. It is essential to exclude the diagnosis of falsely elevated TSH to protect patients from unnecessary or high-dose levothyroxine therapy. In our first case, we presented a patient in whom subclinical hypothyroidism was detected during in vitro fertilization treatment, and levothyroxine was started. The other case was an operated papillary thyroid cancer patient. In both cases, although the dose of levothyroxine was increased, insufficient TSH response to increased fT4/fT3 levels suggested inappropriate TSH elevation. The polyethylene glycol (PEG) precipitation method was used to detect the assay variability. TSH recovery after PEG was 0.96% and 21%, respectively, supporting the diagnosis of macro-TSH. In both cases, detecting Macro-TSH was crucial in preventing thyrotoxicosis caused by excessive levothyroxine dosage. In addition, delay in treatment for infertility was prevented in the first case.

Keywords: Macro-TSH, subclinical hypothyroidism, polyethylene glycol precipitation method, interference, heterophilic antibody

GİRİŞ

Uyumsuz tiroid stimüle edici hormon (TSH) terimi, klinik bulgular ve serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4) düzeyleri ile

uyumlu olmayan TSH yüksekliğini tanımlar¹⁻³. TSH üreten hipofiz adenomları (TSHoma), tiroid hormon reseptör direnci (RTH), makro-TSH ve endojen antikorların etkileşimi bu duruma neden olabilir⁴. Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serpil YANIK ÇOLAK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 531 690 57 69 **E-posta:** serpilynk@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3602-7697

Geliş tarihi/Received: 20.03.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.05.2023



©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2023 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

gereken ilk durum klinik bulguların varlığıdır. Tirotoksikoz semptom ve bulgularının varlığında öncelikle TSHoma ve RTH düşünülmelidir. Ancak RTH'de mutasyon alt tipine bağlı olarak hipotiroidi ile de karşımıza çıkabilir. Bazen RTH'li hastalarda her iki durumun semptomları birlikte görülebilir. Ayrıca TSHoma ve RTH ayırıcı tanısında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG), TR- β mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite düzeyi, tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyon testi ve t3 supresyon testi ileri tetkik olarak yapılmaktadır^{5,6}.

Hipotiroidi semptomlarının yokluğunda, makro-TSH ve endojen antikörlerin interferansı gibi yalancı TSH yüksekliği yapabilecek durumlar daha nadir nedenler olarak düşünülmelidir. Endojen antikörlerin interferansı kavramı, bir hastanın numunesinde tahlil antikörlerine bağlanarak yanlış sonuçlara neden olan antikörler bulunduğu şüphelenildiğinde kullanılır⁷. İmmünoassaylerde interferansa neden olan üç tür endojen antikör vardır: Otoantikörler, heterofilik antikör ve antianimal antikör⁸. Makro-TSH, çoğunlukla immünoglobulin G (IgG) olmak üzere anti-TSH antikörleri ile kompleks oluşturan büyük miktarda monomerik TSH'den kaynaklanır^{9,10}. Makro-TSH en az 150 kDa'dır ve muhtemelen dolaşımda birikerek TSH seviyelerinin yanlışlıkla arttığını gösteren ölçümlere neden olur^{9,11,12}. Bu molekül biyoaktif değil immünoreaktiftir. Tiroid hastalıklarının doğru teşhisini, uygun tedaviyi ve levotiroksinin aşırı tedavisinin olumsuz etkilerinin önlenmesini sağlamak için laboratuvar interferanslarının belirlenmesi çok önemlidir.

Bu makalede, tedavi planlamaları ve takipleri için TSH düzeyi çok önemli olan iki olguyu sunuyoruz. İlk olgu, tedavisi gören bir kadın hastayı içerirken, ikinci olgu cerrahi sonrasında TSH supresyon tedavisi alması gereken papiller tiroid kanserli bir hastadır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Otuz iki yaşında kadın hasta IVF tedavisi sırasında yapılan testlerde TSH: 25 μ U/mL (referans aralığı: 0,27-4,20), fT4: 1,3 ng/dL (referans aralığı: 0,93-1,7) fT3: 2,6 pg/mL (referans aralığı: 2,0-4,4) saptanması üzerine kliniğimize sevk edildi. Tiroid fonksiyon bozukluğuna dair herhangi bir belirti veya semptom ve kişisel veya ailesel tiroid veya otoimmün bozukluk öyküsü yoktu. Hastanın kontrol muayenesinde TSH: 14,8 μ U/mL, fT4: 1,41 ng/dL ve fT3: 2,8 pg/mL olarak saptandı. Anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz negatif bulundu. Tiroid ultrasonografi paterni normaldi. Hastanın gebelik planı vardı. Levotiroksin 1,25 mcg/kg dozunda başlandı. Altı hafta sonra TSH: 11,1 μ U/mL, fT4: 1,56 ng/dL ve fT3: 3,21 pg/mL olarak saptandı. Hastanın levotiroksin dozu 1,6 mcg/kg olarak ayarlandı. Bir ay sonraki kontrol muayenesinde TSH: 10,2 μ U/mL, fT4: 1,68 ng/dL ve fT3: 3,70 pg/mL olarak saptandı. Levotiroksin dozu artırılmasına rağmen fT3 ve fT4 düzeylerindeki artışa yeterli TSH

yanıtı elde edilemedi. Hastanın ilaç uyumu vardı. Levotiroksin ile etkileşime girecek herhangi bir ilaç kullanımı olmamıştır. Malabsorpsiyonu düşündürecek herhangi bir laboratuvar veya klinik bulgu yoktu. Romatoid faktör negatifti. Tanıdan beri klinik olarak ötiroid olan hastanın ayırıcı tanısında laboratuvar interferansını dışlamak ve monomerik TSH taraması için polietilen glikol (PEG) çöktürme testi uygulandı. PEG sonrası TSH recovery %0,96 idi (Tablo 1).

Olgu 2

Otuz bir yaşında erkek hasta total tiroidektomi operasyonu sonrası takip için kliniğimize sevk edildi. Patoloji sonucu kapsüllü foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (pT1bNx Mx) olarak raporlandı. Ameliyat sonrası laboratuvar değerlendirme sonuçları aşağıdaki gibiydi: TSH: 30,8 μ U/mL, fT4: 0,05 ng/dL ve fT3: 1,32 pg/mL. Levotiroksin tedavisine 1,6 mcg/kg/gün dozunda başlandı. Altı hafta sonraki takip değerlendirmesinde TSH: 27,5 μ U/mL, fT4: 1,32 ng/dL ve fT3: 2,1 pg/mL olarak tespit edildi. Bu nedenle levotiroksin dozu 1,9 mcg/kg/güne yükseltildi. Bir ay sonra TSH: 15,0 μ U/mL fT4: 1,34 ng/dL, fT3: 2,2 pg/mL olarak tespit edildi. TSH düzeyindeki supresyonun fT4/fT3 düzeylerindeki artışla yeterli korelasyon göstermemesi nedeniyle hastanın ayırıcı tanısında makro-TSH düşünüldü. Hasta daha önce diğer olası nedenler açısından değerlendirildi. Hastanın ilaç uyumu vardı. Malabsorpsiyonu düşündürecek herhangi bir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktu. Romatoid faktör negatifti. Hastaya PEG çöktürme testi yapıldı (Tablo 1). PEG sonrası TSH recovery oranı %21 idi.

PEG sonrası recovery oranları her iki hastada da makro-TSH olduğunu gösterdi. PEG ile çöktürme sonrası monomerik TSH seviyeleri normal olduğu için, TSHoma ve RTH gibi olası tanımlar ekarte edildi. Sonuç olarak, hipofiz MRG, TR- β mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite seviyesi değerlendirmesi, TRH stimülasyon testi ve t3 supresyon testleri gibi ileri testlerin yapılmasına gerek kalmadı. Ayrıca, endojen antikörler hastalarımızda test interferansı olarak yalancı yüksek TSH sonuçlarına neden olmuş olabilir ve PEG çöktürme de bu antikörleri çöktürmüş olabilir. Her durumda, PEG sonrası saptanan monomerik TSH klinik yaklaşımımızı belirlemektedir. İlk olguda, hastamızın monomerik TSH seviyesi IVF'ye girmeden önce hedef değerdedi (TSH <2,5), bu nedenle mevcut levotiroksin tedavi dozuna devam edildi. İkinci olguda ise levotiroksin supresyon dozu

Tablo 1. PEG çöktürme

	TSH konsantrasyonu (μ U/mL) PEG öncesi	TSH konsantrasyonu (μ U/mL) PEG sonrası	Recovery oranı (%)
Olgu 1	12,5	0,12	0,96
Olgu 2	15,24	3,16	21

PEG: Polietilen glikol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

ft4'ü 1/3 üst sınırında olacak şekilde ayarlandı ve hastanın takibi sırasında herhangi bir nöks gözlenmedi.

PEG Çöktürme

Hastaların serum örnekleri eşit hacimlerde %25'lik PEG 6000 (Sigma, damıtılmış suda çözölmüş) çözeltisi ve eşit hacimlerde damıtılmış su (kontrol olarak) ile karıştırıldı. Karışımlar 10000 g'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar TSH analizi için toplandı. TSH seviyeleri Roche E801 analizöründe orijinal kitleri kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçöldü ve sonuçlar iki ile çarpılarak (dilüsyon faktörü) verildi. Recovery (%) oranları aşağıdaki formöl kullanılarak hesaplandı: Recovery %=(PEG ilavesinden sonra ölçölen TSH değeri/distile su ilavesinden sonra ölçölen TSH değeri)×100. Kırtan düşük bir recovery oranı, immünoglobulinler gibi yüksek moleköler ağırlıklı proteinleri düşöndürmektedir⁴. Literatürdeki olgu raporlarında, PEG çöktürme sonra TSH recovery %25'ten az olmuştur¹⁰. Sadece iki olguda geri kazanımlar %50 civarındadır^{13,14}. Sakai ve ark.'na⁴ göre, %40'tan düşük bir recovery oranı, immünoglobulin gibi yüksek moleköler ağırlıklı proteinleri düşöndürmektedir. Olgularımızı değerdendirmek için bu çalışmanın yöntemini ve kesim değerdelerini temel aldık.

Diğer Laboratuvar Testleri

Serum TSH, ft4, ft3, anti-tiroid peroksidaz testleri de Roche E801 analizöründe ECLIA yöntemi ile orijinal kitleri kullanılarak ölçöldü. Anti-tiroglobulin Siemens Immulite 2000 Xpi cihazında kemilüminesans immünoimetrik yöntemle orijinal kiti kullanılarak ölçöldü. Romatoid faktör düzeyleri Roche C702 kimya analizörü ile orijinal kitleri kullanılarak değerdendirildi.

TARTIŞMA

Serum TSH seviyelerinin ölçümü, tiroid fonksiyon değerdendirme algoritmasında ilk adım testidir. TSH seviyelerinde bir artış varsa, bir sonraki adım ft4/ft3 seviyelerini kontrol etmek olmalıdır. Subklinik hipotiroidizm, normal serum ft4/ft3 seviyeleri ve yüksek serum TSH seviyeleri ile karakterizedir. Ayrıca, yüksek serum TSH konsantrasyonunun subklinik hipotiroidi tanımına tam olarak uymadığı çeşitli durumlar vardır. Bunlar arasında TSHoma, RTH ve zaman zaman TSH reseptörünün mutasyonları, tahlillerdeki değışkenlik, tiroid dışı hastalıktan iyileşme aşaması yer alır⁵.

TSHoma veya RTH hastalarında TSH yüksekliği genellikle yüksek serum ft4 ve/veya ft3 konsantrasyonları ile ilişkilidir. Bu olgunun teşhisi nispeten kolaydır, ancak bazen ft4/ft3 seviyeleri normal olabilir. Tirotoksikoz kliniğı TSHoma'nın yaygın bir semptomudur. Ayrıca, RTH'deki mutasyonun alt tipine bağılı olarak hipertiroidizm veya hipotiroidizm semptom ve bulguları görölabilir. Tanılarımızı doğrulamak için, uygunsuz

TSH yükselmesine yol açabilecek tahlil değışkenliğini önlemek amacıyla laboratuvar testleri yapıldı. Her iki olguda da PEG çöktürme sonrasında normal monomerik TSH seviyeleri bulundu, bu da TSHoma ve RTH tanılarını dışladı. Sonuç olarak, hipofiz görüntölleme, genetik mutasyon analizi, TSH alfa alt ünite seviyesi, TRH stimölasyon testi ve t3 supresyon testi gibi ileri testlere gerek duyulmadı.

Endojen antikorlar (otoantikorlar, heterofilik antikor ve hayvan/insan anti-fare antikorları), romatoid faktör ve makro-TSH ile etkileşim ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır¹⁵. TSH, böbrek tarafından kolayca filtre edilen 28 kDa'lık küçük bir biyoaktif hormondur, makro-TSH ise en az 150 kDa'lık büyük bir moleküldür ve muhtemelen dolaşımda birikerek TSH seviyelerinin yanıışlıkla arttığını gösteren ölçömlere neden olur^{9,11,12}. Makro-TSH'nin önde gelen nedeni olarak IgG'nin TSH'ye bağlanması bildirilmiştir^{12,16}. Makro-TSH biyoaktif değil immünoreaktiftir. Makro-TSH'nin etiyojisi bilinmemektedir.

Makroprolaktinemi taraması için kullanılan PEG çöktürme yöntemi makro-TSH saptamasına da uyarlanmıştır⁹. Tipik olarak elde edilen recovery yüzdesi ile birden fazla PEG çöktürme prosedürü mevcuttur¹⁶. Makro-TSH ve endojen antikorların PEG ile çöktürölmesiyle monomerik TSH düzeylerine dair veri elde edilebilir. TSH recovery düşöксе, makro-TSH ve endojen antikorların interferansları akılda tutulmalıdır.

Makro-TSH prevalansı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte nadir bir durum olarak kabul edilmektedir. Hattori ve ark.⁹ yüksek TSH konsantrasyonları olan 681 hastayı değerdendirmiş; 681 serum örneğinden 11'inde (%1,61) makro-TSH tespit etmişlerdir. İsmail ve ark.¹⁷ çalışmalarında, 5.310 hastanın 6'sında endojen antikorlarla interferans nedeniyle yüksek TSH seviyeleri olduğunu bulmuşlardır. Bu 6 olgunun bazılarında makro-TSH nedeniyle yalancı TSH yüksekliği meydana gelmiş olabilir.

Olgularımızdan biri, literatürde IVF tedavisi sırasında tanı konulan ilk makro-TSH olgusudur. Subklinik hipotiroidi laboratuvar bulguları olan ve IVF planlanan kadınlar için levotiroksin replasmanı ile TSH<2,5 mU/L konsantrasyonuna ulaşılması önerilmektedir¹⁸. Ancak Makro-TSH varlığında hastalar gereksiz yere levotiroksin tedavisi alabilirler. Bu nedenle, özellikle klinik ve laboratuvar uyumsuzluk durumlarında makro-TSH tanısının konulması, IVF'nin geciktirilmemesi ve gebelik sırasında aşırı levotiroksin tedavisinin neden olduğu eksojen tirotoksikozdan anne ve fetüsün korunması açısından önemli olacaktır. Hattori ve ark.¹⁹, gereksiz tedaviden kaçınmak için subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasman tedavisi verilmeden önce makro-TSH'nin dışlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak her olguyu rutin olarak doğrulamak zordur. Ayrıca maliyet etkin de değildir. Bu nedenle, ayırıcı tanıda akılda tutulması

ve seçilmiş olgularda makro-TSH için ileri inceleme yapılması makul görünmektedir. Bizim olgumuzda ileri incelemeyi başlatan ipuçları, uygun levotiroksin tedavisine rağmen TSH düzeylerinin sürekli yüksek olması ve fT4 düzeyinin referans aralığının üst sınırına yakın olmasıydı. Ayrıca, malabsorpsiyon, ilaç uyumsuzluğu ve diğer ilaçlarla etkileşimlerin tümü ekarte edildi ve tanı anından itibaren hipotiroidizmin hiçbir klinik belirtisi yoktu. Literatürde IVF tedavisi sırasında makro-TSH varlığında tedavi takibi için bir kılavuz bulunmamakla birlikte, gebelik planlayan bireylerin TSH düzeylerine güvenilemeyeceğinden, IVF öncesi tedavi hedefi olarak fT4 düzeylerinin 1/3 üst sınırdan belirlenmesi makul bir yaklaşım olabilir.

Tiroid kanseri ve nodüler guatrı olan iki olgu sunumu dışında makro-TSH'li tiroidektomize hastalar hakkında veri bulunmamaktadır. Düşük riskli papiller tiroid karsinomu öyküsü olan bir kadın hastada makro-TSH mevcuttu²⁰. İkinci olgumuz, papiller tiroid kanseri ameliyatından sonra yetersiz TSH supresyonu nedeniyle tanı konulan ve literatürde bildirilen ikinci makro-TSH olgusudur.

TSH supresyonu ile takip edilen opere papiller tiroid kanseri olgularında, ötiroidizme ulaşmak için beklenenden daha yüksek bir levotiroksin dozu gerekiyorsa makro-TSH düşünülmelidir. Bu hastalarda levotiroksin doz ayarlamasına ilişkin kesin veriler bulunmamaktadır. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış levotiroksin dozu TSH baskılama tedavisinde ana faktördür. Bu gibi durumlarda levotiroksin replasman dozu, fT4 1/3 üst sınırında tutulacak şekilde belirlenebilir. Böylece hastalar eksojen hipertiroksinemiden korunmuş olur. Erişkinlerde bazı hastalarda makro-TSH kaybolup serum TSH düzeyi normale dönerken, bazı hastalarda makro-TSH 4 yıla kadar devam edebilir¹⁰. Makro-TSH'nin böbreklerden temizlenmesinin monomerik TSH'ye göre daha yavaş olduğu düşünüldüğünde, hastaların uzun süreli takibi gereklidir. TSH baskılanması ile gereksiz eksojen hipertiroksinemiden kaçınma arasındaki dengeyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, gebelik planlayan ve subklinik hipotiroidisi olan, klinik olarak ötiroid¹⁸ hastalarda ve hedeflenen TSH baskılanmasını sağlamak için beklenenden daha yüksek levotiroksin dozuna ihtiyaç duyan opere tiroid kanserli hastalarda yalancı TSH yüksekliği akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y.Ç., B.A., M.O., M.Ç., Konsept: S.Y.Ç., B.Y.B., M.Ç., Dizayn: S.Y.Ç., E.Ö., B.Y.B., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: S.Y.Ç., E.Ö., B.A., M.O., Analiz veya Yorumlama: S.Y.Ç., B.A., M.O., B.Y.B., M.Ç., Literatür Arama: S.Y.Ç., E.Ö., B.A., M.O., Yazan: S.Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kellogg MD, Law TC, Huang S, Rifai N. A girl with goiter and inappropriate thyroid-stimulating hormone secretion. Clin Chem. 2008;54:1241-4.
2. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev. 1993;14:348-99.
3. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Kronenberg HM Melmed S Polonsky KS Larsen PR eds. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier Philadelphia, PA, 2008;333-76.
4. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. Endocr J. 2009;56:435-40.
5. TEMD Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2023. 7. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2023.
6. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022. 16. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2022.
7. Bolstad N, Warren DJ, Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:647-61.
8. Emerson J, Keane KY. Endogenous Antibody Interferences in Immunoassays. Lab Med. 2013;44:69-73.
9. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83:923-30.
10. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-Thyrotropin Autoantibodies in Patients with Macro-Thyrotropin and Long-Term Changes in Macro-Thyrotropin and Serum Thyrotropin Levels. Thyroid. 2017;27:138-46.
11. Mendoza H, Connacher A, Srivastava R. Unexplained high thyroid stimulating hormone: a "BIG" problem. BMJ Case Rep. 2009;14:1474.
12. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, Toh SA, Chan E, Ho SC, et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1823-8.
13. Verhoye E, Van den Bruel A, Delanghe JR, Debruyne E, Langlois MR. Spuriously high thyrotropin values due to anti-thyrotropin antibodies in adult patients. Clin Chem Lab Med. 2009;47:604-6.
14. Vieira JG, Maciel RM, Hauache OM, Nishida SK, Boelter DM, Pinheiro MF. Valores inesperadamente elevados de TSH: a presença de formas de alto peso molecular ("macro TSH") deve ser investigada [Unexpected high values of TSH: the presence of high molecular weight forms (macro TSH) must be investigated]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:445-9.
15. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. Clin Chem. 1998;44:440-54.
16. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. Endocr Rev. 2018;39:830-50.

17. Ismail AA, Walker PL, Barth JH, Lewandowski KC, Jones R, Burr WA. Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem*. 2002;48:2023-9.
18. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-89.
19. Hattori N, Aisaka K, Chihara K, Shimatsu A. Current Thyrotropin Immunoassays Recognize Macro-Thyrotropin Leading to Hyperthyrotropinemia in Females of Reproductive Age. *Thyroid*. 2018;28:1252-60.
20. Giusti M, Conte L, Repetto AM, Gay S, Marroni P, Mittica M, et al. Detection of Polyethylene Glycol Thyrotropin (TSH) Precipitable Percentage (Macro-TSH) in Patients with a History of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:460-5.