

MACROHORMONE - CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE

Vu Thi Huong, Nguyen Tong Thong*

Phenikaa University - Nguyen Trac street, Yen Nghia ward, Ha Dong district, Hanoi, Vietnam

Received: 14/3/2025

Revised: 25/3/2025; Accepted: 06/5/2025

ABSTRACT

Macrohormone are forms of hormone which are larger than normal due to their binding with serum proteins or other components. Macrohormone typically have little to no biological activity. Due to their high molecular weight, macrohormone are not effectively cleared through the kidneys, which can lead to elevated levels in the blood, even though they have little to no biological activity. Additionally, hormone levels in the blood can be abnormally high due to various interference factors, such as binding with heterophile antibodies, medications, or cross-reactivity with other substances.

The most common macrohormone are: macroprolactin, macroTSH, macroACTH, and macroHCG. The false increase of hormone can lead to misdiagnosis or inappropriate treatment by clinicians. Therefore, distinguishing between macrohormone conditions and true increases is necessary.

The principle for detecting macrohormone include: polyethylene glycol techniques, gel filtration techniques, electrophoresis, and ultrafiltration methods. Each method has its own advantages and disadvantages, with the polyethylene glycol method being the most commonly used method nowadays.

Keywords: Macro, PEG, TSH, prolactin, HCG.

*Corresponding author

Email: thong.nguyentong@phenikaa-uni.edu.vn **Phone:** (+84) 965866648 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD5.2457**



MACROHORMON - THÁCH THỨC TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Vũ Thị Hương, Nguyễn Tổng Thống*

Trường Đại học Phenikaa - phố Nguyễn Trác, phường Yên Nghĩa, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14/3/2025

Ngày chỉnh sửa: 25/3/2025; Ngày duyệt đăng: 06/5/2025

TÓM TẮT

Macrohormon là các dạng hormon có kích thước lớn hơn bình thường do liên kết với các protein huyết thanh hoặc các thành phần khác. Macrohormon thường không có hoặc có rất ít hoạt tính sinh học. Do trọng lượng phân tử cao, các macrohormon không được đào thải hiệu quả qua đường thận nên có thể tăng cao trong máu mặc dù ít có hoạt tính sinh học. Ngoài ra, hormon trong máu cũng có thể cao bất thường do nhiều yếu tố ảnh hưởng khác như: sự kết hợp với kháng thể dị loài, sự ảnh hưởng của thuốc hoặc phản ứng chéo với một số chất khác.

Các macrohormon thường gặp nhất là: macroprolactin, macroTSH, macroACTH, macroHCG. Việc tăng giả tạo các hormon có thể khiến bác sĩ lâm sàng chẩn đoán hoặc điều trị sai. Vì vậy, việc phân biệt tình trạng macrohormon và tăng hormon thật là cần thiết.

Các phương pháp kỹ thuật phát hiện macrohormon bao gồm: kỹ thuật polyethylen glycol, kỹ thuật sắc lọc gel, điện di và phương pháp siêu lọc. Mỗi phương pháp có ưu và nhược điểm riêng, phương pháp polyethylen glycol là phương pháp được lựa chọn phổ biến nhất hiện nay.

Từ khóa: Macro, PEG, TSH, prolactin, HCG.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Trung tâm Phòng chống dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC), có tới 70% quyết định y khoa dựa trên kết quả xét nghiệm [1]. Hậu quả của xét nghiệm không chính xác sẽ dẫn tới chẩn đoán sai, điều trị không đúng, tăng chi phí điều trị hoặc thậm chí nguy hiểm cho người bệnh... Các yếu tố gây sai sót trong xét nghiệm gây khó phát hiện nhất là yếu tố nội sinh có nguồn gốc từ mẫu bệnh phẩm. Các kết quả xét nghiệm miễn dịch ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như kháng thể dị loại (heterophil antibody), kháng thể chống chuột (HAMA) và đặc biệt gây kết quả xét nghiệm tăng bất thường khi có chứa đại phân tử hay còn gọi là tình trạng macrohormon. Smith T.P và cộng sự nghiên cứu trên các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm prolactin tăng, phát hiện có macroprolactin lên tới 24% [2]. MacroTSH là một tình trạng hiếm gặp, với tỉ lệ lưu hành được báo cáo dao động từ 0,6-1,6%, sau đó là các macrohormon HCG, LH, GH... [3].

Hiện nay vẫn chưa có nền tảng xét nghiệm miễn dịch thương mại nào có thể phát hiện mẫu có chứa macrohormon. Mục tiêu của bài viết này là giới thiệu các hormon phổ biến dạng đại phân tử và một số phương pháp phát hiện có macrohormon ở mẫu bệnh phẩm trong phòng xét nghiệm.

1. ĐỊNH NGHĨA MACROHORMON

Báo cáo đầu tiên về macrohormon được thực hiện khi các tác giả mô tả một trường hợp tăng prolactin máu và

chủ yếu nguyên nhân của macroprolactin [4]. Thuật ngữ macrohormon lần đầu tiên được sử dụng vào năm 1985 khi thuật ngữ “macroprolactinemia” được sử dụng cho một trường hợp có nồng độ prolactin rất cao ở một bệnh nhân không có bằng chứng về khối u tuyến yên khi kiểm tra chẩn đoán hình ảnh. Macrohormon là các dạng hormon có kích thước lớn hơn bình thường do liên kết với các protein huyết thanh hoặc các thành phần khác. Macrohormon thường không có hoặc có rất ít hoạt tính sinh học vì chúng không dễ dàng đi qua màng tế bào để tác động đến các cơ quan mục tiêu. Chúng tồn tại lâu hơn trong tuần hoàn vì không bị thải loại nhanh chóng bởi thận hoặc gan.

2. CÁC MACROHORMON THƯỜNG GẶP

2.1. Macroprolactin

Prolactin là một hormon tồn tại ở nhiều dạng khác nhau trong huyết thanh người, chủ yếu là các prolactin đơn phân (khối lượng phân tử 23 kDa) và lượng prolactin lớn (khối lượng phân tử nhỏ hơn 50-60 kDa), và đôi khi có macroprolactin (khối lượng phân tử 150-170 kDa). Tỉ lệ lưu hành macroprolactin được báo cáo chiếm tới 24% ở bệnh nhân có kết quả prolactin tăng cao. Người ta cho rằng phức hợp macroprolactin là kết quả của khuynh hướng di truyền và các sửa đổi sau dịch mã (glycosyl hóa, phosphoryl hóa, khử amid) của hormon tự nhiên, kích hoạt quá trình tạo ra các tự kháng thể hướng đến các epitope mới. Do trọng lượng phân tử cao, phức hợp macroprolactin không thể dễ dàng được

*Tác giả liên hệ

Email: thong.nguyentong@phenikaa-uni.edu.vn; **Điện thoại:** (+84) 965866648; **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD5.2457**

lọc ra qua cầu thận, dẫn đến chậm thanh thải prolactin đã liên kết và nồng độ phức hợp cao hơn trong máu. Tuy nhiên, hoạt tính sinh học của macroprolactin thấp nên bệnh nhân mắc bệnh macroprolactin máu không cần điều trị bằng chất chủ vận thụ thể dopamine. Không có giá trị ngưỡng đồng nhất cho nồng độ prolactin chỉ ra mẫu nào nên được xử lý phát hiện macroprolactin.

Hướng dẫn của Hội Nội tiết Hoa Kỳ (AACE) khuyến cáo sàng lọc macroprolactin ở tất cả bệnh nhân không

có triệu chứng và nồng độ prolactin tăng cao. Macroprolactinemia được coi là có mặt khi sự phục hồi prolactin sau xử lý bằng PEG dưới 40%. Tuy nhiên, mỗi phòng xét nghiệm có giá trị ngưỡng tùy ý riêng tùy thuộc vào phương pháp xét nghiệm miễn dịch.

Sharma L.K và cộng sự đã nghiên cứu trên 1229 bệnh nhân có chỉ số prolactin cao hơn giá trị tham chiếu và đưa ra tỉ lệ gặp macroprolactin ở một số trường hợp sau [6]:

Bảng 1. Tỉ lệ gặp macroprolactin ở các nguyên nhân gây tăng prolactin

Nguyên nhân tăng prolactin	Số bệnh nhân tăng prolactin	Số bệnh nhân có macroprolactin	Tỉ lệ (%)
U tiết prolactin	192	18	9,33
U tuyến yên không phải prolactinoma	126	18	14,28
Hội chứng buồng trứng đa nang	402	66	16,41
Vô sinh	126	28	22,22
Tăng prolactin máu do thuốc	224	2	0,89
Do thuốc điều trị tâm thần	32	4	12,5
Bệnh vú to ở nam giới	21	4	19,1
Rối loạn cương dương	16	4	25
Suy giáp nguyên phát	26	-	-
Bệnh tiểu đường typ 2	26	8	30,76
Kiểm tra sức khỏe định kỳ	14	14	100

Ở nghiên cứu này, tác giả cho thấy tỉ lệ gặp macroprolactin nhiều nhất là người có prolactin cao khi đi kiểm tra sức khỏe định kỳ (100%), tiếp đến ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 có prolactin cao (30,76%) và thấp nhất là bệnh nhân tăng prolactin máu do thuốc không phát hiện có macroprolactin. Do đó, ở những bệnh nhân tăng prolactin bất thường khi khám sức khỏe định kỳ, cần kiểm tra có macroprolactin trong máu hay không.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm prolactin trước và sau xử lý polyethylene glycol (PEG)

Tất cả các giá trị được biểu thị dưới dạng trung vị (phần trăm thứ 25-75).

Chẩn đoán	Prolactin trước xử lý PEG (ng/ml)	Prolactin sau xử lý PEG (ng/ml)
U tiết prolactin (n = 192)	177,05 (80,1-316,1)	112 (72,97-217,72)
U tuyến yên không phải prolactinoma (n = 126)	42,5 (31,9-65)	25 (19,2-39,1)
Hội chứng buồng trứng đa nang (n = 402)	39,30 (30,00-56,22)	21,11 (16,72-29,65)
Vô sinh (n = 126)	34,7 (30,1-50,70)	20 (16,3-27,9)
Tăng prolactin do thuốc (n = 224)	45,85 (25,3-67,73)	29,60 (19,00-45,12)
Về thuốc điều trị tâm thần (n = 32)	54,1 (31,4-97,42)	32,45 (20,8-56,47)
Bệnh vú to ở nam giới (n = 21)	36,3 (30,05-42,4)	19,6 (16,9-25,7)
Rối loạn cương dương (n = 16)	28,9 (27,37-69,27)	15,7 (9,8-30,01)
Suy giáp nguyên phát (n = 26)	39,2 (32,27-66,57)	30,00 (24,63-54,82)
Bệnh tiểu đường typ 2 (n = 26)	55,5 (45,82-66,95)	24,20 (15,80-31,90)
Prolactin được kiểm tra gói sức khỏe (n = 14)	71,2 (58,5-84,90)	10,5 (8,1-12,1)

Bảng 2 cho thấy sau xử lý bằng PEG, kết quả đều giảm rõ rệt. Như vậy, để có kết quả chính xác trong theo dõi bệnh nhân, các phòng LAB nên lựa chọn một phương pháp phân tích để có kết quả hormon phù hợp hơn.

2.2. MacroTSH

Hormon kích thích tuyến giáp (TSH) được coi là dấu ấn hữu hiệu nhất trong đánh giá chức năng tuyến giáp. TSH là một glycoprotein có kích thước từ 28-30 kDa.

MacroTSH được tạo ra bởi các TSH đơn phân tạo phức với các kháng thể kháng TSH - chủ yếu là IgG. Tỷ lệ lưu hành macroTSH được báo cáo dao động từ 0,6-1,6% [3]. Nguyên nhân đằng sau sự phát triển của macroTSH vẫn chưa được biết rõ. Tương tự như vậy, người ta cũng biết rất ít về việc liệu macroTSH có thể tồn tại suốt đời hay nó chỉ là tạm thời. Trên thực tế, macroTSH có biểu hiện giống suy giáp dưới lâm sàng, tức là TSH cao kết hợp với FT3 và FT4 bình thường khi không có nguyên nhân gây suy giáp, chẳng hạn như kháng thể tự miễn kháng giáp dương tính và thay đổi nhu mô tuyến giáp. Có bằng chứng cho thấy do kích thước lớn nên các macrohormon ít được thận đào thải khỏi hệ tuần hoàn một cách hiệu quả và do đó có xu hướng tích tụ trong huyết thanh, đôi khi đạt nồng độ rất cao. Mặc dù liên kết thành các phức hợp như vậy nhưng nồng độ TSH vẫn đo bằng các phương pháp đo hiện tại. Thông thường TSH của bệnh nhân có macroTSH thường trên 100 mIU/l [3].

Nkuna X và cộng sự đã báo cáo trường hợp bệnh nhân có TSH tăng cao rõ rệt với FT4 và FT3 trong khoảng tham chiếu, sau đó các tác giả xử lý mẫu bằng PEG và đưa ra kết quả sau [4]:

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm TSH trước và sau xử lý PEG

Xét nghiệm	Trước PEG	Sau PEG	Khoảng tham chiếu
TSH (mIU/l)	99,54	2,92	0,27-4,20

Tuy nhiên ở bệnh nhân có macroTSH, chúng hiếm khi liên quan đến tình trạng bệnh vì các macroTSH có chức năng sinh học kém. Khi phát hiện có macroTSH sẽ giúp cho bác sĩ lâm sàng có khả năng quản lý lâm sàng tốt tránh được làm những xét nghiệm không cần thiết và rút ngắn thời gian chẩn đoán bệnh.

2.3. MacroACTH

Hormon ACTH là một hormon hướng thượng thận được sản xuất bởi thùy trước tuyến yên và được kiểm soát bởi trục hạ đồi - tuyến yên. ACTH điều hòa sự bài tiết hormon vỏ thượng thận bao gồm cortisol và androgen. Xét nghiệm ACTH thường được sử dụng để chẩn đoán các rối loạn của tuyến yên và/hoặc tuyến thượng thận, bao gồm bệnh Cushing, hội chứng Cushing, bệnh Addison và suy tuyến yên. Vì vậy, việc đánh giá ACTH huyết tương là một bước rất quan trọng để chẩn đoán phân biệt các rối loạn chức năng trục hạ đồi - tuyến yên, tuyến thượng thận.

Khi nồng độ ACTH cao bất thường mà không có triệu chứng lâm sàng còn gọi là macroACTH. Tình trạng macroACTH là do sự hình thành phức hợp của ACTH với các globulin miễn dịch. Các phân tử macroACTH có tác dụng miễn dịch nhưng không có hoạt tính sinh học là kết quả của sự phân cắt không hoàn toàn proopiomelanocortin. MacroACTH cũng có thể hình thành do sự kết hợp với kháng thể kháng chất phân tích trong phương pháp xét nghiệm hoặc phản ứng chéo với

một số chất gây nhiễu khác trong mẫu bệnh phẩm. Do đó, tiền xử lý huyết tương bằng kết tủa PEG làm giảm đáng kể giá trị ACTH. De Oliveira đã cho tủa PEG với các mẫu bệnh phẩm có nồng độ ACTH cao bằng cách trộn huyết tương với thể tích tương đương PEG 25%, ly tâm trong vòng 5 phút với lực 3000G, sau đó hút dịch nổi bên trên để đo nồng độ ACTH. Giá trị ACTH mong đợi được tính theo công thức: (nồng độ ACTH sau điều trị) $\times$ 2/(nồng độ ACTH trước điều trị) [5]. Như vậy việc tủa PEG để loại trừ macroACTH là cần thiết khi có hiện tượng nồng độ ACTH không phù hợp với lâm sàng.

2.4. MacroHCG

Human chorionic gonadotropin (HCG), một loại hormon được tiết ra trong quá trình hình thành nhau thai sau khi trứng rụng đã được thụ tinh và làm tổ. Vai trò của HCG báo hiệu cho tử cung biết hợp tử đã sẵn sàng làm tổ, ngăn trứng rụng theo chu kỳ và hình thành phản ứng của cơ thể người mẹ. Nồng độ β -HCG trong máu tăng là dấu hiệu đặc trưng để chẩn đoán việc có thai sớm, bởi vì sau khi trứng thụ tinh, nồng độ sẽ tăng gấp đôi cứ mỗi 48-72 giờ. Khi bệnh nhân mang macroHCG khiến cho kết quả HCG tăng giả tạo, nguyên nhân tương tự như hormon TSH và prolactin. Heijboer A.C và cộng sự báo cáo một trường hợp phụ nữ làm hỗ trợ sinh sản và kiểm tra β -HCG, tuy nhiên nồng độ HCG duy trì xấp xỉ 40 U/l ở 2 tháng và các tác giả đã tủa PEG cho ra kết quả dưới ngưỡng phát hiện 1,2 U/l, kết luận đưa ra là đã có macroHCG trong mẫu bệnh phẩm và gây ra yếu tố nhiễu kết quả xét nghiệm [7].

3. CÁC KỸ THUẬT PHÁT HIỆN MACROHORMON

Đo lường macrohormon trong phòng xét nghiệm hiện nay có một số phương pháp phát hiện bao gồm kết tủa PEG, sắc ký lọc gel, điện di và siêu lọc. Các phương pháp phát hiện này có chức năng phân lập hormon gắn với globulin ở dạng không liên kết hoặc dạng đơn phân.

3.1. Kỹ thuật PEG

Kết tủa PEG là phương pháp phù hợp hơn để sàng lọc thường quy vì nó rẻ và tiết kiệm thời gian. Hạn chế quan trọng nhất của việc sử dụng PEG là kết tủa đồng thời prolactin đơn phân với globulin huyết thanh. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng thậm chí có tới 25% monome có thể bị kết tủa đồng thời dẫn đến nhận diện sai lầm về sự có mặt của macroprolactin [6].

Trong xét nghiệm kết tủa PEG, macrohormon được kết tủa và hormon dạng đơn phân được giữ lại trong dịch nổi. Có hai cách báo cáo sự hiện diện của macrohormon, đó là tỷ lệ phục hồi hormon và nồng độ hormon sau khi tủa PEG. Tỷ lệ phục hồi được tính bằng cách sử dụng nồng độ hormon ban đầu và nồng độ hormon sau xử lý PEG (% phục hồi = $100 \times$ nồng độ hormon ban đầu/nồng độ hormon sau xử lý PEG).

Các bước tiến hành kỹ thuật PEG:

- Chuẩn bị: pha dung dịch PEG 25% bằng cách hòa tan

25g PEG 6000 trong khoảng 60 ml nước cất hoặc nước khử ion ở 18-25°C (máy khuấy từ, 15 phút) và thêm nước đủ 100 ml.

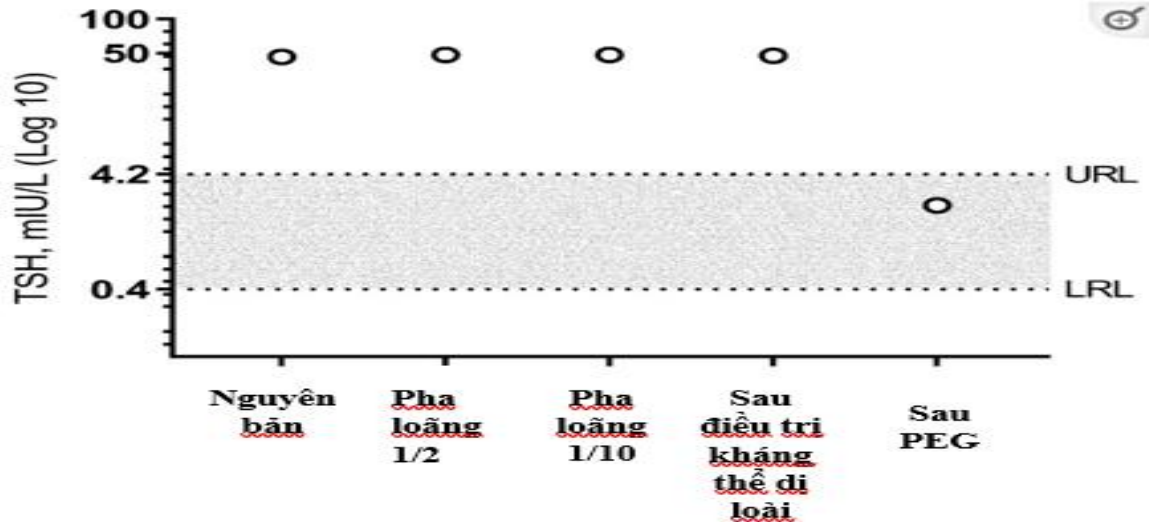
- Bước 1: Tiền xử lý mẫu (18-25°C): trộn thể tích mẫu thích hợp (ít nhất 180 µl) với dung dịch PEG 25% theo tỉ lệ 1:1; ly tâm một lượng khoảng 2200G trong 10 phút hoặc 3000G trong 5 phút.

- Bước 2: Phân tích lớp dung dịch nổi phía trên giống như các mẫu gốc.

- Bước 3: Tính toán kết quả.

Các ngưỡng cắt thường được sử dụng cho tỉ lệ phục hồi là $\leq 40\%$ và $\leq 60\%$. Tuy nhiên mỗi phòng xét nghiệm nên nghiên cứu tính chuyển đổi của các giá trị sinh học theo quần thể bệnh nhân của mình và nếu cần nên xác định khoảng tham chiếu riêng.

Ở nghiên cứu của Chiardi I và cộng sự, các tác giả đã sử dụng kỹ thuật PEG để khẳng định sự có mặt của macrohormon và cho ra kết quả sau [8]:

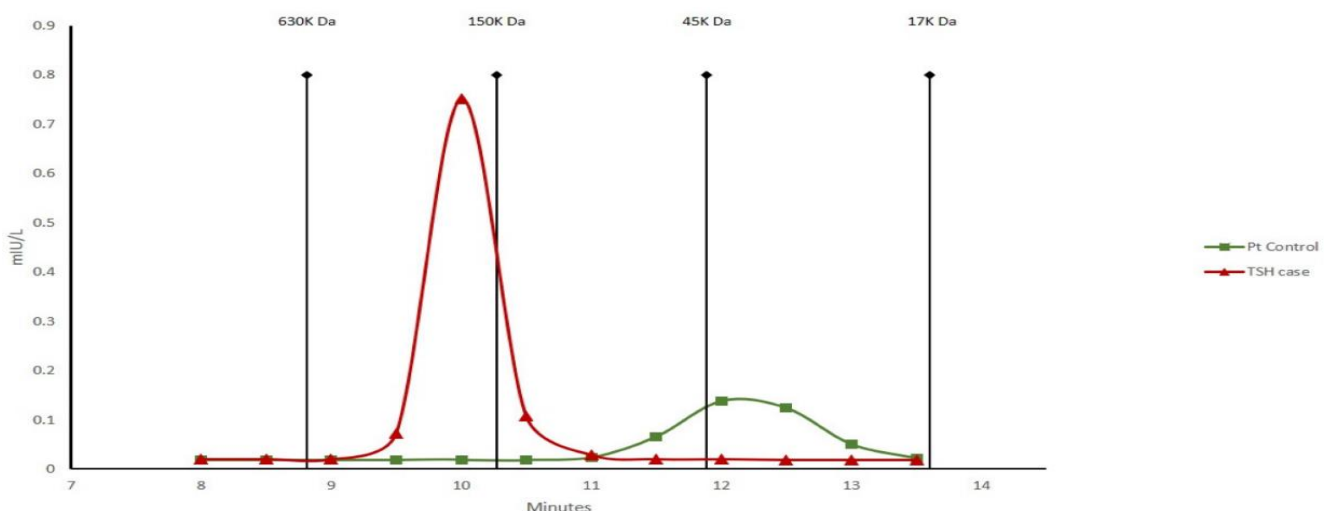


Biểu đồ 1. Giá trị TSH quan sát được khi sử dụng tủa PEG

Đầu tiên, TSH được đo sau khi pha loãng huyết thanh (tỉ lệ 1:2 và 1:10) với giá trị lần lượt là 48,4 mIU/l (phục hồi, 104,5%) và 48,3 mIU/l (phục hồi, 104,3%). Thứ hai, mẫu được xử lý để loại trừ sự hiện diện của kháng thể heterophile bằng cách chặn heterophilic dẫn đến TSH là 47,5 mIU/l (phục hồi, 102,6%). Cuối cùng, mẫu được xử lý bằng kết tủa PEG để loại bỏ các protein có trọng lượng phân tử cao, bao gồm cả macroTSH. Kết quả đạt được là giảm đáng kể nồng độ TSH xuống còn 2,22 mIU/l với tỉ lệ phục hồi là 4,76%. Do đó, các tác giả kết luận rằng tình trạng này là macroTSH.

3.2. Sắc ký lọc gel

Trong sắc ký lọc gel hay còn gọi sắc ký rây phân tử, protein được phân tách theo trọng lượng phân tử. Pha rắn là các hạt tạo mạng lưới. Các protein trọng lượng thấp chảy qua khe các hạt theo hướng của dòng dung môi. Các protein có trọng lượng phân tử cao chảy quanh các hạt mà không tương tác với chất nền. Do đó, chúng qua cột chậm hơn đối với protein nhỏ. Kết quả được phân tách theo kích thước của chúng. Dựa vào nguyên lý của sắc ký lọc gel có thể phân tách các hormon dạng tự do và macrohormon. Đây được coi là tiêu chuẩn vàng để khẳng định trong mẫu bệnh phẩm có chứa macrohormon.



Biểu đồ 2. Phân tích sắc ký lọc gel về TSH của mẫu chứng và mẫu bệnh nhân

TSH của mẫu bệnh nhân đối chứng được rửa giải trong khoảng từ 48 kDa đến 23 kDa theo trọng lượng phân tử lý thuyết là 28 kDa, trong khi mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu trường hợp được rửa giải trong khoảng từ 223 kDa đến 152 kDa theo tổng của immunoglobulin và TSH (lý thuyết là 178 kDa) [8].

3.3. Điện di

Điện di là phương pháp phân tách các phức hợp globulin miễn dịch theo kích thước và điện tích. Điện di là một kỹ thuật phân tích hiệu quả và kỹ thuật này được sử dụng tăng lên trong những năm gần đây. Các phương pháp điện di chính để tách phức hợp globulin miễn dịch khỏi protein chủ yếu là: điện di mao quản trên gel và điện di mao quản dung dịch tự do.

4. KẾT LUẬN

Macrohormon có thể gặp ở những người có kết quả xét nghiệm nồng độ hormon tăng. Sự hiện diện của các macrohormon có thể dẫn đến kết quả nồng độ hormon tăng giả tạo và gây khó khăn cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị. Khi có tình trạng tăng nồng độ hormon không phù hợp lâm sàng thì bác sĩ lâm sàng nên theo dõi có thể là người mang macrohormon và phòng xét nghiệm cần xử lý các kỹ thuật phát hiện macrohormon bằng phương pháp xử lý PEG, sắc ký lọc gel hoặc điện di... để đưa ra kết quả chính xác cho việc chẩn đoán và điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] CDC, Strengthening Clinical Laboratories. Division of Laboratory Systems, <https://www.cdc.gov/csels/dls/strengthening-clinical-labs.html>. Accessed Aug 11, 2024.
- [2] Smith T.P, Suliman A.M, Fahie-Wilson M.N, McKenna T.J, Gross Variability in the Detection of Prolactin in Sera Containing Big Big Prolactin (Macroprolactin) by Commercial Immunoassays, J Clin Endocrinol Metab, 2002 Dec 1, 87 (12): 5410-5.
- [3] Larsen C.B, Petersen E.R.B, Overgaard M, Bonnema S.J, Macro-TSH: A Diagnostic Challenge, Eur Thyroid J, 2021 Mar, 10 (1): 93-7.
- [4] Nkuna X, Dire Z, Khoza S.A Macro-TSH: A Clinical Diagnostic Dilemma, EJIFCC, 2022 Dec 12, 33 (4): 317-24.
- [5] Luis Jesuino de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveir, Vinhaes Bittecourt Am, Matos De Oliveira L, Correia Matos De Oliveira G, "Incidentalormones" - Macrohormon, RAEM, 2021 September 22, 59 (1): 80-5.
- [6] Sharma L.K, Dutta D, Sharma N, Kulshreshtha B, Lal S, Sethi R, Prevalence of Macroprolactinemia in People Detected to Have Hyperprolactinemia, J Lab Physicians, 2021 Jul 12, 13: 353-7.
- [7] Heijboer A.C, Martens F, Mulder S.D, Schats R, Blankenstein M.A, Interference in human chorionic gonadotropin (hCG) analysis by macro-hCG, Clin Chim Acta, 2011 Nov 20, 412 (23): 2349-50.
- [8] Chiardi I, Rotondi M, Cantuf M, Keller F, Trimboli P, MacroTSH: An Uncommon Explanation for Persistent TSH Elevation That Thyroidologists Have to Keep in Mind, J Pers Med, 2023 Oct 8, 13 (10): 1471.