مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هشتم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۹۹ ـ ۲۹۵ (پاییز ۱۳۸۵)

گزارش موردی

گزارش یک مورد تداخل در سنجش رادیوایمونواسی T3 به علت آنتی‌بادی‌های هتروفیل

دکتر مجید ولی‌زاده، دکتر فریدون عزیزی، دکتر مهدی هدایتی

چکیده

مقدمه: امروزه با توجه به شیوع بالای اختلال‌های عملکرد تیروئید و علایم غیر اختصاصی آن، آزمون‌های سنجش عملکرد تیروئید به وفور درخواست می‌شوند. مواجهه با نتایج غیر طبیعی یا عدم همخوانی نتیجه‌ی آزمون‌های تیروئید با هم دور از انتظار نیست. به علاوه، اشتباه تکنیکی ممکن است به علت نقایص ذاتی این روش‌ها باشد. هیچ روش آزمایشگاهی بی نقص نیست و تکنیک‌های سنجش هورمون‌های تیروئید از این قاعده مستثنی نیستند. با توجه به اینکه در روش‌های رایج از یک یا دو آنتی‌بادی نشان‌دار (با منشاء حیوانی، معمولاً موش) برای سنجش هورمون مورد نظر استفاده می‌شود، مواد تداخل‌گر می‌توانند با این آنتی‌بادی‌ها واکنش داده، نتایج کاذب ایجاد نمایند. این نتایج اشتباه منجر به تشخیص نادرست و در نتیجه انجام اقدام‌های تشخیصی و درمانی نا به جا می‌گردد. تا کنون موارد متعددی از این‌گونه تداخل‌ها گزارش شده است. مواد و روش‌ها: این گزارش اختصاص دارد به زنی ۴۷ ساله با شکایت غیر اختصاصی مطرح کننده‌ی پرکاری تیروئید که قبلاً به علت T_3 بیش از ۲/۵ برابر حد بالای طبیعی مورد بررسی‌های تشخیصی اضافی و انجام درمآن‌های متفاوت قرار گرفته است. یافته‌ها: پس از اثبات یوتیروئیدی وی، آزمایش‌های تکمیلی منجر به شناسایی نوعی آنتی‌بادی تداخل کننده از نوع آنتی‌بادی‌های هتروفیل و از دسته‌ی **IgG** در سرم وی شد. نتیجه‌گیری: این مورد در حد اطلاع نگارنده و با مرور مقاله‌های ارایه آمده، اولین مورد گزارش تداخل ناشی از آنتی‌بادی‌های هتروفیل در سنجش T_3 به روش رادیوایمونواسی **(RIA)** می‌باشد. قبل از این موارد متعددی از تداخل اتوآنتی‌بادی‌ها در سنجش T_4 و T_3 به روش **RIA** گزارش شده است.

واژگان کلیدی: تداخل در آزمون‌های تیروئید، آنتی‌بادی‌های ضد حیوانی، آنتی‌بادی‌های هتروفیل
دریافت مقاله: ۸۴/۴/۱۵ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۵/۳/۲۱ ـ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱

مقدمه

امروزه به دلیل شیوع بیماری‌های تیروئید (ابتلای ۵٪ افراد بالغ به ندول تیروئید و ۷-۶٪ افراد بالغ به پرکاری و کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید) و علایم غیر اختصاصی اختلال‌های عملکرد این غده، آزمون‌های تیروئید به وفور درخواست می‌شوند.[۱] قضاوت پزشک بر مبنای نتیجه‌ی این آزمایش‌ها است. از یک طرف آزمایش‌های هورمونی بسیار حساس هستند و کوچکترین بی دقتی منجر به گزارش اشتباه می‌شود[i] و از طرف دیگر هیچ روش آزمایشگاهی کامل و بدون نقص نمی‌باشد. آزمایش‌های ایمونواسی از این قاعده مستثنی نیستند. حتی در صورت انجام دقیق این آزمایش‌ها، نظارت افراد باتجربه و کارکشته و استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال حیوانی، در سنجش مولکول مورد نظر[ii] به علت

i- Technical error
ii- Analyte

بیمارستان ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی زنجان، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی زنجان، بیمارستان ولیعصر (عج)، دکتر مجید ولی‌زاده e-mail:mvalizadeh47@yahoo.com

مولکول‌های مداخله‌گر به ویژه آنتی‌بادی‌ها گه‌گاه نتایج کاذب مشاهده می‌شود. شیوع این تداخل‌ها زیاد نیست و از ۰/۰۵ تا ۱ درصد گزارش شده است[۲-۴] ولی به علت نتایج مهمی که به بار می‌آورند بایستی این تداخلات در موارد عدم تطابق نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی با هم یا نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی با وضعیت بالینی بیمار همیشه مدنظر باشند. البته در موارد ناهمخوانی آزمون‌ها با یکدیگر بعضی آزمایشگاه‌ها نتایج را دستکاری می‌کنند و بعضی که صادقانه نتایج را گزارش می‌کنند از طرف پزشک ناآشنا با این‌گونه تداخل‌ها به بی‌دقتی متهم می‌شوند. در موارد متعددی عدم کشف تداخل در نتایج آزمایش‌های باعث تشخیص نادرست و در نهایت منجر به انجام اقداماتی با صدمات جبران ناپذیر برای بیمار شده است. به طور مثال مواردی گزارش شده که بالا بودن βhCG در اثر تداخل منجر به هیسترکتومی و انجام شیمی درمانی شده است.[۳] در مورد آزمون‌های تیروئید که بیش از یک آزمون برای ارزیابی عملکرد تیروئید انجام می‌شود (مثلاً سنجش TSH و T_3 و T_4) احتمال پی بردن به تداخل بیشتر است، چون احتمال ایجاد تداخل هم‌زمان در هر سه آزمایش زیاد نیست. در اکثر آزمایشگاه‌ها روش سنجش T_3 و T_4 با TSH متفاوت است و در حال حاضر معمولاً T_3، T_4 به روش رادیو ایمونواسی (RIA) یا به روش الیزا (ELISA)[i] و TSHبه روش ایمونورادیومتریک IRMA[ii] سنجیده می‌شوند.

مواد و روش‌ها

خانم ۴۷ ساله‌ای با شکایت افزایش تحریک‌پذیری، تعریق و تپش قلب مراجعه کرد. علایم وی از یک‌سال قبل شروع شده و طی مدت مذکور ۳ کیلوگرم کاهش وزن داشته است. عادت ماهانه‌ی بیمار منظم بود و سابقه‌ی کم‌کاری تیروئید را در خواهر خود ذکر می‌کرد.

در معاینه تیروئید حدود ۲ برابر اندازه‌ی طبیعی (۴۰ گرم) با قوام لاستیکی داشت. ضربان قلب ۹۵ در دقیقه و انتهاها مرطوب نبود.

در آزمایش‌های به عمل آمده مقادیر TSH ،T_3RU، و T_4 طبیعی ولی در روش RIA میزان T_3 حدود ۲/۵ برابر حد طبیعی بود. پس از تکرار آزمایش‌ها نیز، نتایج مشابهی به دست آمد. حتی اندازه‌گیری مقادیر آزاد T_3 (FT_3) نشان‌دهنده‌ی بالا بودن FT_3 بود. بیمار قبلاً با تشخیص پرکاری تیروئید ۳ ماه تحت درمان با داروهای آنتی‌تیروئید قرار گرفته بود که عدم رفع علایم و شکایت‌ها و افزایش TSH منجر به قطع دارو شده بود. هم‌چنین پس از آن قرص لوتیروکسین دریافت کرده بود که پس از مشاهده‌ی افزایش بیشتر T_3 و سرکوب TSH لوتیروکسین قطع شده بود. در زمان مراجعه‌ی بیمار، دو سؤال مطرح بود:

۱) آیا بیمار یوتیروئید است و نتیجه‌ی T_3 اشتباه است یا بیمار با توجه به شکایت‌های غیر اختصاصی هیپرتیروئید است و نتیجه‌ی TSH اشتباه است؟

۲) در صورت اشتباه در هریک از آزمون‌های T_3 و TSH با توجه به اینکه نتیجه آزمایش در چند آزمایشگاه تکرار شده است، علت آن چیست؟ بنا بر این دو اقدام زیر برای بیمار انجام شد:

۱- اثبات یوتیروئیدی بیمار

۲- شناسایی عامل مداخله گر در سنجش T_3

در وهله‌ی اول با اندازه‌گیری جذب ۲۴ ساعته‌ی یدرادیواکتیو و آزمون تحریکی TRH، یوتیروئید بودن بیمار اثبات شد. سپس صحت[iii] آزمون‌های T_3و TSH با استفاده از آزمون‌های بازیافت و توازی[iv] بررسی شد. با توجه به عدم کاهش T_3 مطابق انتظار در رقت‌های مختلف (از ۱/۲ تا ۱/۶۴) و هم‌چنین عدم تحقق مقادیر مورد انتظار T_3، در آزمون Recovery که مقادیر مشخصی T_3 به سرم بیمار اضافه و سپس آزمایش شد، مطرح کننده‌ی تداخل در روش اندازه‌گیری بود. لذا سنجش T_3 با روش RIA از صحت لازم برخوردار نمی‌باشد و عامل مداخله گر در این قسمت وجود دارد و منجر به گزارش نتایج نادرست می‌شود.

جدول۱ـ نتیجه‌ی آزمون توازی با روش رادیوایمونواسی بر سرم بیمار با غلظت T_3 پایه ۳۰۰ ng/dL

درصد	اندازه‌گیری شده (ng/dL)	مورد انتظار (ng/dL)	نسبت رقت
۹۲/۶	۱۳۹	۱۵۰	۱:۲
۱۱۳/۳	۸۵	۷۵	۱:۴
۱۰۹/۳	۴۱	۳۷/۵	۱:۸
۱۴۹/۳	۲۸	۱۸/۷۵	۱:۱۶
۲۲۴/۵	۲۱	۹/۳۵	۱:۳۲
۳۸۵/۴	۱۸	۴/۶۷	۱:۶۴

i- Enzyme Linked Immunosorbent assay
ii- Immunoradiometric assay
iii- Accuracy
iv- Recovery and Parallelism Test

قدم بعدی شناسایی عامل مداخله‌گر بود. علت اصلی که منجر به تداخل در روش سنجش RIA می‌شوند عبارتند از:

۱) پروتئین‌های باند کننده[i] غیر طبیعی از نظر غلظت، مانند TBG effect، تغییر مقادیر تام هورمون‌ها در اثر تغییر غلظت پروتئین‌های باند کننده و یا از نظر تمایل یا افینیته مانند دیس آلبومینیمی.[۵-۷]

۲) اتوآنتی‌بادی علیه T_3 که ممکن است طی بیماری‌های اتوایمیون تیروئید مانند هاشیماتو علاوه بر Anti–TPO ایجاد شوند. این اتوآنتی‌بادی‌ها به جز موارد نادر غلظتشان به حدی نیست که در سنجش T_3 تداخل ایجاد نماید.[۸،۹]

بنا بر این ابتدا غلظت آلبومین و سایر پروتئین‌های باند کننده با روش‌های کمی و نیمه کمی[ii] مانند اندازه‌گیری، رنگ سنجی و کمی آلبومین (روش اتصال رنگ یا روش بروموکرزول سبز)، الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید در حضور سدیم دودسیل سولفات[iii] و رنگ آمیزی با نیترات نقره سنجیده شد که نتیجه‌ی این اندازه‌گیری‌ها، طبیعی بود.

نتیجه‌ی آزمایش Anti-TPO در سرم بیمار نیز منفی گزارش شد. در مرحله‌ی بعد سرم بیمار با T_3 نشان‌دار (I^{125}) (T_3 انکوبه و سپس الکتروفورز به روی کاغذ استات سلولز و یکبار نیز به روش SDS PAGE انجام شد. ولی در کمال تعجب در هیچ‌یک از باندهای پروتئین، گاماکانتر رادیواکتیویتی بیشتری را نسبت به سرم شاهد تشخیص نداد و در تکرار آزمایش‌ها نیز نتایج مشابهی به دست آمد، یعنی پروتئین اتصالی با تمایل غیر طبیعی در سرم بیمار یافت نشد. بنا بر این فرضیه‌ی تداخل به سبب حضور یک پروتئین با تمایل اتصال بالا (آلبومین، گاماگلوبین یا آلفاگلوبولین) نسبت به T_3 نیز مردود شد.

پس ماهیت عامل تداخل کننده چه بود؟

از آنجایی که افزودن پلی‌اتیلن گلیکول[iv] با جرم مولکولی ۶۰۰۰ دالتون (روش رسوب گاماگلوبولین‌ها) موجب تصحیح نتیجه‌ی سنجش T_3 در سرم بیمار شده بود، به نظر می‌رسید عامل مداخله گر از گروه گاماگلوبولین‌ها می‌باشند (جدول ۲).

جدول ۲) میزان T_3 سرم بیمار و شاهد قبل و بعد از افزودن پلی‌اتیلن گلیکول

T_3 (ng/dL)	قبل از افزودن PEG	بعد از افزودن PEG
بیمار	۲۹۹	۱۸۰
کنترل	۱۷۲	۱۶۵

سپس این فرضیه مطرح شد که عامل تداخل کننده، آنتی‌بادی از رده‌ی آنتی‌بادی‌های هتروفیل است که با آنتی‌بادی به کار رفته در کیت RIA برای سنجش T_3 تداخل می‌کند ولی نسبت به خود T_3 تمایلی ندارد. ابتدا با منفی بودن نتیجه‌ی آزمون فاکتور روماتوئید در سرم بیمار، تداخل فاکتور مذکور منتفی شد. پس از اینکه انکوباسیون سرم بیمار با سرم موش و سایر حیوانات (خرگوش، بز و گاو) نتوانست منجر به رفع تداخل شود، برای حذف آنتی‌بادی‌های IgG و IgM تداخل کننده، از چند مرحله انکوبه کردن نمونه‌ی سرم بیمار با IgG و Anti-human IgM متصل به چاهک‌های الایزا استفاده شد. این عمل منجر به رفع تداخل در صورت استفاده از میکروتیوب‌های Coat شده با Antihuman IgG Rabbit شد. به طوری که غلظت T_3 سرم بیمار از ۳۸۵ ng/dL به ۱۵۰ ng/dL رسید در حالی که Goat Antihuman IgM تغییر قابل ملاحظه‌ای در نتیجه‌ی اندازه‌گیری ایجاد نکرد.

بنا بر این عامل مداخله‌گر می‌بایست یک آنتی‌بادی هتروفیل از دسته‌ی IgG باشد. کسب نتایج یکسان از تکرار این روش نشان‌دهنده‌ی دقت[v] بررسی بود.

بحث

در بیمار مورد بررسی با توجه به عدم همخوانی آزمون‌های تیروئید با یکدیگر[vi]، طبیعی بودن مقادیر TSH، T_4 بالا بودن میزان T_3 و اثبات یوتیروئیدی بیمار، تجسس در مورد عامل مداخله‌کننده منجر به شناسایی آنتی‌بادی‌های هتروفیل از دسته‌ی IgG به عنوان مسئول ایجاد تداخل شد. آنتی‌بادی‌های هتروفیل اصطلاحی است که اولین بار برای توصیف آنتی‌بادی IgG در منونوکلئوز عفونی به سبب آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز گوسفند به کار برده شد. این آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین با پروتئین‌های گلبول قرمز گونه‌های مختلف (rat، گوسفند، اسب، خرگوش، خوکچه‌ی هندی و گاو)

i- Binding Proteins
ii- Semi quantitative
iii- SDS PAGE
iv- PEG

v- Reproducible
vi- Internal Inconsistency

واکنش نشان می‌دهند. با گذشت زمان، از آنجایی که در تکنیک‌های ایمونواسی، شناسایی مولکولی با کمک آنتی‌بادی‌هایی با منشاء حیوانی (عمدتاً موش) انجام می‌شود، تعریف آنتی‌بادی‌های هتروفیل گسترده‌تر شد و گاه به جای آن از اصطلاح ضدآنتی‌بادی حیوانی یا آنتی‌بادی انسانی علیه آنتی‌بادی موش (HAMA) استفاده می‌شود.[۱۰-۱۲]

گروهی از محققان فاکتور روماتوئید را نیز جزو آنتی‌بادی‌های هتروفیل در نظر می‌گیرند اما عده‌ای دیگر این فاکتور را مستقل قلمداد می‌کنند.[۴] بدون در نظر گرفتن فاکتور روماتوئید، شیوع آنتی‌بادی‌های هتروفیل در ۲ تا ۱۵٪ جمعیت گزارش شده است. حضور آنتی‌بادی‌های هتروفیل در سرم به معنی تداخل نیست چون معمولاً تمایل کمی برای واکنش با آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در ایمونواسی‌ها دارند. به هر حال حداقل در ۰/۵-۰/۰۵ درصد موارد تداخل در تصمیم‌گیری بالینی تأثیرگذار می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها بیشترین تداخل را در ایمونواسی‌های دو جایگاهی[i] دارند. در روش‌های مذکور از دو آنتی‌بادی، به نام‌های آنتی‌بادی گیرنده[ii] و آنتی‌بادی علامت‌دهنده (Signal یا Detection) برای ساندویچ نمودن مولکول مورد نظر استفاده می‌شود.[۱۳]

آنتی‌بادی‌های هتروفیل قادرند در طیف وسیعی از ایمونواسی‌ها مانند سنجش آلفافیتوپروتئین، آنتی‌ژن‌های ویروسی، فریتین، β-hCG، پرولاکتین، CEA،FSHو LH تداخل کنند.

در مورد تداخل آنتی‌بادی‌های هتروفیل در آزمون‌های عملکرد تیروئید گزارش‌های متعددی وجود دارد که تقریباً همه‌ی آن‌ها تداخل در سنجش TSHبا روش دو جایگاهی صورت گرفته است.

تنها گزارش اختلال در تمام آزمون‌های تیروئید (T_4 تام و آزاد، T_3 تام و TSH) با آنتی‌بادی‌های هتروفیل توسط فیاد و همکاران[۱۴] در سال ۱۹۹۴ صورت گرفت انجام شد وجود آنتی‌بادی‌هایی که هم‌زمان در بیش از یک سنجش تداخل می‌کنند و منجر به الگوی هورمونی غیر طبیعی می‌شوند بسیار نادر است. در گزارش مورد بحث، آنتی‌بادی‌های هتروفیل مسئول ایجاد تداخل بودند اما تداخل مذکور بر خلاف معمول در سنجش به روش رادیوایمنواسی (RIA) اتفاق افتاده است. در روش RIA معمولاً از یک آنتی‌بادی با تمایل بالا بر علیه مولکول مورد اندازه‌گیری استفاده می‌شود، مثلاً در سنجش T_3، از یک آنتی‌بادی با تمایل بالا علیه T_3 استفاده می‌شود. عامل تداخل کننده باید غلظت بالا یا تمایل بالایی برای مولکول مورد بررسی داشته باشد. در گزارش فوق، احتمال غلظت بالای عامل تداخل‌کننده منتفی شد چرا که روش الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید به صورت SDS-PAGE و رنگ‌آمیزی با نیترات نقره قادر به شناسایی پروتئین‌ها در حد نانوگرم در لیتر می‌باشد که در این مورد هیچ پروتئینی با غلظت بالا یافت نشد. تداخل به دلیل عاملی با تمایل بالا برای اتصال به مولکول مورد بررسی معمولاً در وضعیتی مانند حضور آنتی‌بادی ضد T_3 دیده می‌شود. یعنی آنتی‌بادی تداخل‌کننده به طور اختصاصی در برابر مولکول مورد سنجش در بدن ساخته می‌شود. استفاده از هورمون نشان‌دار و عدم اتصال آن به عامل تداخل‌کننده، امکان حضور عامل تداخل‌گر با تمایل بالا را نیز منتفی نمود. درحالی که آنتی‌بادی‌های هتروفیل به جز در موارد آنتی‌بادی‌های ضد حیوانی، تمایل کمی برای ترکیب با آنتی‌بادی مورد استفاده در سنجش دارند. با توجه به اینکه در این گزارش فرد مورد بررسی، سابقه‌ی تزریق آنتی‌بادی‌های منوکلونال با مقاصد تشخیصی یا درمانی نداشت. علت پیدایش چنین آنتی‌بادی‌های در سرم وی مشخص نیست. به هرحال در مرور مقالات منتشر شده تا سال ۲۰۰۵ این تنها مورد گزارش شده تداخل در سنجش T_3 با روش رادیوایمونواسی در اثر آنتی‌بادی‌های هتروفیل است.

بنا بر این، زمانی که نتیجه‌ی آزمون‌های عملکرد تیروئید با یکدیگر یا با وضعیت بالینی بیمار تطابق ندارند، پزشک علاوه بر اشکال تکنیکی آزمایشگاه، باید احتمال تداخل در سنجش را نیز مد نظر داشته باشد. ارتباط بیشتر پزشک با آزمایشگاه در تصمیم‌گیری صحیح برای اجتناب از آزمایش‌ها پیچیده‌تر و انجام درمآن‌های نا به جا ضروری است.

آزمایشگاه باید آزمایش مشکوک را تکرار کند تا یافته‌ی به دست آمده اثبات شود. اگر یافته‌ی قبلی تکرار شد:

الف: یافته‌های بالینی مانند وضعیت بیمار و درمان مجدداً مرور شوند و اطلاعات مربوط به نمونه مانند وضعیت نمونه، شرایط و زمان نگهداری آن و نتایج سایر آزمایش‌ها به ویژه ایمونواسی‌های انجام شده روی همان نمونه کنترل شوند.

ب: اندازه‌گیری مذکور با یک روش قابل مقایسه دیگر مانند LLSA مجدداً تکرار شود.

---

i- Two-site
ii- Capture

در نهایت چنان‌چه برای مقادیر تام هورمون‌های TSH، T_4 و T_3 در آزمون توازی (رقت‌های متوالی)، رابطه‌ی خطی مشاهده نشد، باید به تداخل شک کرد. این کار در مورد سنجش مقادیر آزاد هورمون‌ها صدق نمی کند.

سپاسگزاری

نگارندگان مراتب قدردانی خود را از همکاری و زحمات آقای دکتر محمد جواد رسائی، استاد دانشگاه تربیت مدرس و سرکار خانم قدس، کارشناس ارشد بیوشیمی مرکز پژوهش‌های ابن‌سینای دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و سرکار خانم صنم سلیمی کارشناس آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی ابراز می‌دارند.

References

۱. حیدریان پیمانه، عزیزی فریدون. بررسی بیماری‌های تیروئید بالغین در تهران. پایان نامه فوق تخصصی غدد درون‌ریز و متابولیسم، تهران: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی ۱۳۸۰.

2. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Bormer OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem. 2002;48: 613-21.
3. Krahn J, Parry DM, Laroux M, Dalton J. High percentage of false positive cardiac troponin 1 results in patient with rheumatoid factor. Clin Biochem 1999; 32: 477-80.
4. Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. Clin Chem 2002; 48: 2008-16.
5. Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000. p. 105-115.
6. Refetof S. Thyroid Hormone serum Transport proteins. In: DeGroot LJ, Hennemann G. (editors). Thyroid Disease Manager. South Dartmouth, Mass: Endocrine Education, 2002.
7. Sunthornthepvarakul T, Likitmaskul S, Ngowngarmratana S, Angsusingha K, Kitvitayasak S, Scherberg NH, et al. Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia: a new, dominantly inherited albumin defect. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1448-54.
8. Sugenoya A, Mizuno E, Haniuda M, Fujimori M, Masuda H, Kasuga Y, et al. Anti-triiodothyronine autoantibodies in a euthyroid woman: confirmation of immunoglobulin G antibodies employing protein A column chromatography. Acta Endocrinol (Copenh). 1991; 124: 115-20.
9. Ginsberg J, Segal D, Ehrlich RM, Walfish PG. Inappropriate triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) radioimmunoassay levels secondary to circulating thyroid hormone autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 1978; 8: 133-9.
10. Kaplan IV, Levinson SS. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When it is an antibody against a specific immunogen. Clin Chem 1999; 45: 616-8.
11. Frost SJ. More on heterophile and human anti-animal antibodies. Clin Chem 1999; 45: 2042-3.
12. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. Clin Chem 1999;45:942-56.
13. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. Clin Chem 1998; 44: 440-54.
14. Fiad TM, Duffy J, McKenna TJ. Multiple spuriously abnormal thyroid function indices due to heterophilic antibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41: 391-5.