

تأثیر مسؤولیت شغلی و تأهل بر میزان ترشح پایه ACTH در مردان

دکتر سهراب صادقی^۱ و دکتر میرظاهر شعبانی راد^۲

خلاصه

استرس‌ها از طرق مختلف فیزیولوژیک، تأثیرات متفاوتی در اندام‌های حیاتی ایجاد نموده و در صورت تداوم، بدن را در معرض خطرات بیماری‌های متفاوت قرار می‌دهند. در این مطالعه سطح پایه آدرنوکورتیکوتروپین پلازما (ACTH) به عنوان شاخصی جهت ارزیابی ارتباط احتمالی استرس‌های شغلی مردان در دو گروه پزشکی و غیرپزشکی و وضعیت تأهل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که سطح پایه (ACTH) در گروه پزشکی ($17/4 \pm 3/4$ پیکوگرم در میلی‌لیتر) به طور معنی‌داری از گروه غیرپزشکی ($15/1 \pm 3/9$ پیکوگرم در میلی‌لیتر) بالاتر بوده ($P < 0/0005$) و متأهلین ($16/7 \pm 3/7$ پیکوگرم در میلی‌لیتر) نسبت به مجردین ($15/4 \pm 3/7$ پیکوگرم در میلی‌لیتر)، دارای میانگین بالاتری از سطح پایه ACTH می‌باشند ($P < 0/0005$). پس از حذف عوامل مداخله‌گر از قبیل مصرف داروهایی نظیر کورتیکواستروئیدها و ضد افسردگی‌ها، وجود بیماری‌های سیستمیک یا اندوکراین، استعمال سیگار و الکل، فعالیت‌های استرس‌زا و کشیک شب در نمونه‌های مورد بررسی، نتیجه این مطالعه نشان داد که استرس‌های ناشی از مسؤولیت‌های شغلی یا تأهل موجب افزایش سطح پایه ACTH در مردان می‌گردد. که این فرایند می‌تواند سایر پدیده‌های پاتولوژیک ناشی از استرس را به دنبال داشته و ضرورت مطالعات بیشتر در زمینه استرس‌های مزمن را مطرح می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: ACTH، مسؤولیت‌های شغلی، تأهل، استرس

۱- استادیار جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

۲- استادیار پاتولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی رفسنجان

مقدمه

استرس‌ها از طرق مختلف بر روی سیستم‌های حیاتی بدن تأثیر می‌گذارند. در این روند هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) یا هورمون استرس حائز نقش ویژه‌ای است و می‌تواند هورمون آن را اساسی‌ترین بخش قدامی هیپوفیز برای ادامه حیات دانست. مطالعات گوناگونی که در خصوص نقش بیولوژیک و فیزیولوژیک ACTH انجام شده نمایانگر این نکته می‌باشد که ACTH جزء اولین هورمون‌هایی است که در نتیجه استرس افزایش یافته (۷) و به نوبه خود بر روی قشر آدرنال تأثیر می‌گذارد و این اثر به صورت افزایش کورتیزول که یک پاسخ فیزیولوژیک طبیعی است، نمایان می‌شود (۵،۷). آزاد شدن ACTH تحت تأثیر فاکتور هیپوتالاموسی آزادکننده کورتیکوتروپین (corticotropin releasing factor, CRF) و آزوپرسین قرار دارد. CRF، عامل اساسی در تنظیم ACTH بوده و آزوپرسین به تنهایی نقش مهمی را ایفاء نمی‌کند بلکه از طریق تأثیر CRF، سطح پایه ACTH را افزایش می‌دهد (۱،۲). هیپوتالاموس علاوه بر ترشح CRF، دارای اثرات متنوعی در سیستم اندوکرین، اعصاب مرکزی و الگوهای رفتاری انسان می‌باشد که به واسطه نوروپپتیدهای متعددی که هر کدام توانایی ایجاد یک یا چند الگوی رفتاری را دارند، انجام می‌پذیرد (۱۴). با توجه به تأثیر مستقیم هیپوتالاموس در کنترل ثبات فیزیولوژیک، حفظ حیات و تعیین الگوهای رفتاری، اکثر جانداران رفتارهای تقریباً مشابهی را در برابر محرک‌های خارجی و داخلی از خود نشان می‌دهند. سطح خونی هورمون ACTH به طور طبیعی دارای سیکل نوسانات شبانه‌روزی است که استرس‌ها می‌توانند با ایجاد پیک‌های هورمونی، تغییراتی در سیکل طبیعی روزانه ایجاد کنند (۶). افزایش ACTH ناشی از استرس با افزایش ترشح کورتیزول که در حالت فیزیولوژیک اثر پس‌گرد منفی بر ACTH دارد مهار نمی‌شود (۱۵). تأثیر استرس‌های شغلی و فشارهای روحی محیط کار در زندگی روزمره، علاوه بر ایجاد و پیشرفت بیماری‌های جسمانی (۱۳)، دارای ارتباطات شناخته شده‌ای با بعضی از بیماری‌های روانی نظیر پانیک، اضطراب، افسردگی، اسکیزوفرنی و PTSD (post traumatic syndrome disorder) می‌باشد (۴،۱۵). حرفه پزشکی با استرس قابل توجهی همراه است (۱۰) و غالباً کاهش توانایی‌های تشخیصی پزشکان پس از کشیک‌های شبانه مشاهده می‌شود (۹). از آنجا که سطح ACTH پلازما می‌تواند به عنوان شاخصی در ارزیابی میزان استرس وارد شده به افراد، مورد مطالعه قرار گیرد (۱۴)، در این بررسی سطح پایه غلظت

صبحگاهی ACTH در مردان گروه پزشکی (پزشکان، کارورزان و دانشجویان پزشکی) و گروه همگن غیر پزشکی (اساتید و دانشجویان رشته‌های غیرپزشکی) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج چنین مطالعاتی می‌تواند در سنجش و طبقه‌بندی مشاغل و میزان سختی کار آنها مورد استفاده قرار گیرد و متصدیان حرفه‌های پزشکی را نسبت به ضرورت به کارگیری روش‌های تنش‌زدا آگاه سازد.

۹۱. روش بررسی

این بررسی بر روی نمونه‌ای مشتمل بر ۱۶۰ نفر که بر اساس نمونه‌گیری تصادفی نوع طبقه‌ای از میان لیست اساتید و دانشجویان گروه پزشکی و غیرپزشکی که در مجموع ۱۴۵۰ نفر را تشکیل می‌دادند به شرح ذیل انتخاب و انجام شد.

۱- پزشکان متخصص عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی
۲- دانشجویان پزشکی سال آخر (کارورز) دانشگاه علوم پزشکی
۳- دانشجویان پزشکی دوره بالینی (کارآموز) دانشگاه علوم پزشکی

۴- دانشجویان غیرپزشکی رشته‌های مختلف علوم، حقوق و مدیریت

۵- اعضای هیأت علمی غیر پزشک

گروه‌های مورد مطالعه در محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال قرار داشتند و میانگین سن آنها ۲۹/۷ سال بود. افراد انتخاب شده جهت بررسی در گروه‌های فوق‌الذکر به صورت حضوری دعوت و در جلسه‌ای مشترک با استرس و انواع آن و اهداف طرح آشنا گردیدند. از کلیه افراد مذکور خواسته شد ضمن انجام کار روزمره خود ۲۴ ساعت قبل از نمونه‌برداری از انجام فعالیت‌هایی چون جراحی، کشیک شب، شرکت در امور تنش‌زا و شرایط مداخله‌گر نظیر استعمال سیگار و الکل خودداری کنند و پس از آن فرم ویژه بررسی را تکمیل نمایند که بخشی از آن شامل مشخصات فردی، وضعیت تأهل و مسئولیت شغلی و بخش دیگر آن مربوط به سابقه مصرف داروهای ضد افسردگی، کورتیکواستروئیدها و سابقه بیماری خاص مثل افسردگی، بیماری سیستمیک، اندوکرین و استعمال سیگار یا الکل بود که به عنوان عوامل مداخله‌گر در نظر گرفته شدند (۱۱،۱۵). با توجه به ویژگی‌های بیوشیمیایی و نیمه عمر ACTH و ترشح متوالی آن در خون و همچنین زمان استاندارد توصیه شده جهت تهیه نمونه خون (۸،۱۵)، مقدار ۱۰ سی‌سی خون از ورید بازویی هر یک از افراد مورد پژوهش بین ساعت ۸-۹ بامداد توسط گروه‌های آموزش دیده گرفته شد. به

نتایج

در این پژوهش، سطح پایه ACTH در گروه‌های پزشکی و غیرپزشکی با توجه به وضعیت تأهل و مسؤولیت شغلی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها در جدول‌های ۱ و ۲ آورده شده است.

در جدول ۱ میانگین سطح پایه ACTH در کل گروه پزشکی و غیرپزشکی به تفکیک زیر گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شده است و آزمون آنالیز واریانس، اختلاف معنی‌دار میانگین و انحراف معیار سطح پایه ACTH را بین گروه پزشکی و گروه غیرپزشکی نشان می‌دهد ($P < 0/005$). ولی در میانگین و انحراف معیار سطح پایه ACTH بین گروه پزشکان متخصص و گروه استادان غیرپزشک چنین اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود ($P = 0/105$). (اختلاف = $1/75$ ، 95% دامنه اطمینان $3/88$ و $-0/38$). از طرف دیگر آزمون، اختلاف معنی‌دار در میانگین سطح پایه ACTH بین پزشکان متخصص و کارورزان و دانشجویان را نیز رد می‌نماید.

جدول ۲ مربوط به میانگین و انحراف معیار مقادیر ACTH بر حسب وضعیت تأهل می‌باشد. آزمون وجود تفاوت معنی‌دار آساری را در میانگین سطح پایه ACTH بین پزشکان متخصص متأهل و مجرد نشان می‌دهد ($P < 0/025$) (اختلاف $3/27$ ، 95% دامنه اطمینان اختلاف $6/57$ تا $-0/31$). در بین سطح پایه

دلیل جذب ACTH توسط لوله شیشه‌ای و جلوگیری از هرگونه خطا در اندازه‌گیری، تمامی لوله‌های حاوی نمونه و سرنگ‌های نمونه‌گیری از نوع پلاستیکی انتخاب و هیارینه شدند. نمونه‌های خون، بدون ذکر مشخصات افراد با کدهای مطابق فرم ویژه، شماره‌گذاری گردیدند. جهت پیشگیری از تجزیه ACTH کلیه سرنگ‌های سربسته حاوی خون نمونه‌های مورد پژوهش بلافاصله در ظرف حاوی یخ در دمای $4-$ درجه سانتیگراد قرار داده شدند، سپس در اسرع وقت به آزمایشگاه منتقل و تحت $4-$ درجه سانتیگراد سانتریفوژ شدند. پلاسماهای به دست آمده تا زمان انجام آزمایش هورمونی به طریقه رادیوایمونواسی (RIA) (15)، به حالت منجمد در دمای $20-$ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. کلیه کسانی که حائز یکی از شرایط مداخله گر ذکر شده در فرم ویژه بودند از بررسی حذف شدند (مجموعاً ده نفر). آزمایش بر روی نمونه‌های آماده شده جهت اندازه‌گیری میزان سطح پایه ACTH توسط یک نفر کارشناس مجرب با دستگاه گاما کانتیر LKB و کیت رادیوایمونواسی از نوع Amersham ($6,15$) انجام پذیرفت. محدوده مقادیر مرجع ذکر شده توسط کیت $13/6-65/1$ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای مردان و $10/6-68/6$ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای زنان بود. میانگین میزان ACTH در گروه‌های مورد مطالعه، با استفاده از روش‌های آماری t -test و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار منظور گردید.

جدول ۱: میانگین سطح پایه ACTH پلاسما بر حسب مسؤولیت شغلی در مردان گروه‌های مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار سطح پایه ACTH (pg/ml)	95٪ دامنه اطمینان
پزشکان متخصص	30	$17/68 \pm 3/85$	16/5 - 19/4
دانشجویان پزشکی سال آخر (کارورز)	32	$17/01 \pm 3/14$	15/9 - 18/1
دانشجویان پزشکی (کارآموز)	30	$17/13 \pm 3/4$	15/9 - 18/4
دانشجویان غیرپزشکی حقوق و مدیریت	28	$13/87 \pm 3/48$	12/5 - 15/2
اساتید غیر پزشک	30	$16/23 \pm 4/38$	14/6 - 17/9
مجموع گروه پزشکی	92	$17/36 \pm 3/44$	16/6 - 18/1
مجموع گروه غیرپزشکی	58	$15/07 \pm 3/93$	14/0 - 16/1
جمع کل افراد شرکت‌کننده در پژوهش	150	$16/44 \pm 3/69$	15/8 - 17/0

جدول ۲: میانگین سطح پایه ACTH پلاسما برحسب وضعیت تأهل در مردان گروه‌های مورد مطالعه

اختلاف (۹۵٪ دامنه اطمینان)	میانگین \pm انحراف معیار سطح پایه ACTH (pg/ml)	تعداد مجردین	میانگین \pm انحراف معیار سطح پایه ACTH (pg/ml)	تعداد متأهلین	گروه مورد مطالعه
۳/۲۷ (-۰/۳۱) و ۶/۵۷	۱۴/۴۸ \pm ۳/۸۳	۱۳	۱۷/۷۵ \pm ۴/۷۴	۱۷	پزشکان منحص
-۰/۱۶ (-۲/۵۱) و ۲/۱۹	۱۶/۰۹ \pm ۳/۱۸	۲۰	۱۵/۹۳ \pm ۳/۱۰	۱۲	دانشجویان پزشکی سال آخر (کارورز)
۱/۱۸ (-۱/۰۴) و ۴/۶۶	۱۶/۸۶ \pm ۳/۳۴	۲۲	۱۸/۶۷ \pm ۳/۴۴	۸	دانشجویان پزشکی (کارآموز)
۲/۵۷ (-۰/۱۵) و ۵/۲۹	۱۲/۶۶ \pm ۳/۴۶	۱۵	۱۵/۲۳ \pm ۳/۵۲	۱۳	دانشجویان غیرپزشکی حقوق و مدیریت
۰/۸۶ (-۲/۴۵) و ۴/۱۷	۱۵/۶۶ \pm ۴/۳۵	۱۷	۱۶/۵۲ \pm ۴/۴۲	۱۳	اساتید غیر پزشکی
۱/۳۳ (-۰/۱۲۴) و ۲/۷۸	۱۶/۰۲ \pm ۳/۴۵	۵۵	۱۷/۳۵ \pm ۳/۴۳	۳۷	مجموع گروه پزشکی
۱/۷۴ (-۰/۱۹۹) و ۳/۶۸	۱۴/۲۲ \pm ۳/۴۰	۳۲	۱۵/۹۶ \pm ۳/۹۷	۲۶	مجموع گروه غیرپزشکی
۱/۳۸ (-۰/۱۷۴) و ۲/۵۹	۱۵/۳۶ \pm ۳/۶۸	۸۷	۱۶/۷۴ \pm ۳/۷	۶۳	جمع

غیرپزشکی، در پایان کار روزانه و در گروه پزشکی در پایان شیفت کاری آنان اندازه گیری شود، پیشنهاد می‌گردد، زیرا ویژگی شغلی در گروه پزشکی، برخورد با بیماران، مسئولیت‌های قانونی و اخلاقی در مقابل بیمار و به طور کلی بالابودن سطح تنش روزمره در اثر عوامل تنش‌زای روانی - اجتماعی می‌تواند موجب افزایش سطح پایه ACTH شود (۸،۹) به طوری که نتایج بعضی بررسی‌های دیگر مؤید وجود اختلاف معنی‌داری در سطح پایه ACTH در حین کار و استراحت کارکنان می‌باشد (۳). از طرفی با توجه به تأثیرات بیولوژیک استرس بر روی اندام‌های حیاتی (۹،۱۲،۱۳) می‌توان استنباط نمود که سطوح بالای استرس‌های متفاوت در گروه پزشکی می‌تواند مجموعاً خطراتی نظیر افزایش شیوع بیماری‌های قلبی و عروقی، تضعیف سیستم ایمنی و اختلالات روانی و ... را به دنبال داشته باشد (۹،۱۰). در نتیجه، انجام مطالعاتی در خصوص مقایسه شیوع بیماری‌های مختلف در گروه پزشکی و جمعیت شاهد ضروری است تا بتوان استنباط‌های ناشی از این مطالعه را به طور جدی در بررسی‌های کارشناسانه مد نظر قرار داد.

بررسی تأهل به عنوان یک معیار نشان می‌دهد که میزان سطح پایه ACTH افراد متأهل نسبت به افراد مجرد بالاتر می‌باشد (P < ۰/۰۰۵) که مؤید این نکته است که افراد متأهل به دلیل مسئولیت‌های خانوادگی دارای استرس‌های بیشتری در مقایسه با افراد مجرد می‌باشند (۷) و علیرغم کاهش بعضی از تنش‌های روانی و جسمی، به دلیل جایگزینی مسئولیت‌های جدید، در

ACTH مجردین گروه پزشکی و غیرپزشکی اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P = ۰/۰۲۵) (اختلاف = ۱/۷، ۹۵٪ دامنه اطمینان اختلاف ۳/۲ و ۰/۱) در حالی که این اختلاف در بین متأهلین گروه پزشکی و غیرپزشکی معنی‌دار نمی‌باشد. ضمناً آزمون تفاوت معنی‌دار آماری را در میانگین سطح پایه ACTH افراد متأهل و مجرد در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد (P = ۰/۰۰۵) (اختلاف = ۱/۳۸، ۹۵٪ دامنه اطمینان اختلاف ۰/۱۷، ۲/۵۹).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از بررسی نشان می‌دهد با توجه به همسانی سنی و جنسی گروه‌های مورد مطالعه، اختلاف سطح پایه ACTH گروه پزشکی و غیرپزشکی (P < ۰/۰۰۱) و حذف موارد مداخله‌گر از مطالعه می‌توان، موضوع استرس‌های مزمن نظیر شغل و تأهل را مورد توجه قرار داد.

علیرغم اختلافاتی که در میزان ACTH گروه‌های مورد مطالعه وجود داشت، مقادیر اندازه‌گیری شده در تمامی گروه‌ها در محدوده طبیعی بود که این امر احتمالاً ناشی از نیمه عمر کوتاه این هورمون است. به همین دلیل احتمالاً اختلاف بسیار بیشتری در سطح ACTH در هنگام کار بین دو گروه پزشکی و غیرپزشکی وجود دارد و این مسأله خطرات ناشی از سطح بالای ACTH در گروه پزشکی را افزایش خواهد داد. برای اطمینان از این امر، انجام مطالعه دیگری که در آن میزان ACTH در گروه

به منظور نتیجه گیری‌های جدی و کارشناسی با توجه به کوچکی نمونه و قدرت کم آزمون‌های آماری مورد استفاده برای کشف اختلافات جزئی، پیشنهاد می‌شود جهت تأیید یافته‌های این مطالعه، بررسی دیگری با حجم نمونه کافی و بزرگ تکرار گردد و ضمناً بررسی‌های تکمیلی از قبیل مقایسه بیماری‌های مرتبط با استرس در هر گروه شغلی را نیز مد نظر قرار داده و با توجه به تأثیرات فیزیولوژیک استرس و ارتباط مسائل شغلی با آن، برنامه‌ریزی‌های جدی در جهت استرس‌زدایی تدوین گردد.

معرض استرس‌های جدی‌تری قرار می‌گیرند (۴) که مشکلات اقتصادی و اجتماعی می‌تواند توجه‌گر قسمتی از این رویداد باشد. به هر حال تأثیرات فیزیولوژیک استرس و عواقب ناشی از آن (۱۳) بیانگر این است که افراد متأهل در معرض خطرات بیشتری قرار دارند. از آنجا که یافته‌های بررسی نشان می‌دهد میزان سطح پایه ACTH در افراد مجرد و متأهل گروه پزشکی و گروه غیرپزشکی دارای تفاوت معنی‌داری است، تأهل به عنوان یک عامل جدای از شغل در افزایش تنش‌ها مؤثر بوده است.

Summary

The Effect of Occupational Responsibility and Marital Status on Basal Level of Plasma ACTH in Males

S. Sadeghi, MD;¹ and MT. Shaabani rad, MD²

1. Assistant Professor of Neurosurgery, Shahid Beheshty University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

2. Assistant Professor of Clinical Pathology, Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, Rafsanjan, Iran

Life organs would be affected by different physiological pathways caused by stress. Continuous stress could render the body vulnerable to various diseases. In this study the basal level of plasma ACTH was measured as probable indicator of stress in different occupational groups, namely medical and non-medical professionals. The findings indicated that basal level of plasma ACTH was significantly higher in medical professionals (17.4 ± 3.4 pg/ml) compared with non-medical participants (15.1 ± 3.9 pg/ml) ($P < 0.005$) and also between married and unmarried groups ($P < 0.005$) (16.7 ± 3.7 , 15.4 ± 3.7 pg/ml respectively). After the elimination of intervening factors such as administration of drugs like corticosteroids and antidepressants, presence of systemic or endocrine diseases, smoking, alcoholism, and stress causing activities, such as being on call at night, the results pointed to the chronic stresses, such as occupational stress or marital stress, as the reason for the increase in basal level of plasma ACTH. It is worth noting that this phenomenon can cause other pathologic complications of stress, therefore further studies about chronic stresses is warranted.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1996; 3(4): 175-180

Key Words: ACTH, Occupational responsibilities, Marital status, Stress

References

1. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *front Neuroendocrinol* 1994; 15(4): 321-350.
2. Assenmacher I, Barbanel G, Gaillet S, et al. Central regulation of ACTH release in stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 41-45.
3. Arnetz BB and Berg M. Melatonin and ACTH levels in VDU Workers. *JOEM* 1996; 38(11): 1108-1110.
4. Brenner HM: Influence of the social environment on psychobiology; the historical prospective in society, stress and disease. 1st ed., Oxford, Oxford university press, 1979; pp249-267.
5. Glaser R, Pearl DK, Kiecolt-Glaser JK and Malarkey WB. Plasma cortisol levels and reactivation of latent Epstein - Barr

- virus in response to examination stress. *psychoneuro- endocrinology* 1994; 19(8): 765-772.
6. Henry J. Clinical diagnosis & managment by lab. methods, 18 th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1991; pp323-329.
 7. Henry J and Stephen PM: stress, health and social environment: a sociobiologic approach. 1st ed., New York, Springer-Verlage, 1977; pp170-183.
 8. Lingenfelser T, Kaschel R, Weber A, Zaiser - Kaschel H, Jakober B and Kuper J. Young hospital doctors after night duty: their task-specific cognitive status and emotional condition. *Med Educ* 1994; 28(6): 566-572.
 9. Mckay DA. Stress, illness and the physician. *Arch Fam Med* 1995; 4(6): 497-498.
 10. Pickering TG. Occupational stress and blood pressure in physicians. *Am J Hypertens* 1994; 7(5): 483-484.
 11. Schurmeyer TH. Exogenous effects on ACTH and cortisol secretion. *Fortschr Med* 1995; 113(1-2): 34, 37-38.
 12. Shapiro AP, Benson H, Chobanian AV, et al. The role of stress in hypertension. *J Human stress* 1979; 5(2): 7-26.
 13. Stratakis CA, Gold PW and Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress: implications for growth and development. *Horm Res* 1995; 43(4): 162-167.
 14. Titz N: Fundamental clinical chemistry. 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; pp343, 631-632.
 15. Weiner H: Psychobiology and human disease. New York, Elsevier, 1977; pp130-148.