

مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره هشتم، شماره ۴، ص ۲۳۱-۲۲۶،

۱۳۸۰

مقاله پژوهشی

تأثیر برداشتن غدد جنسی بر تفاوت جنسی آستانه حس درد حرارتی در موش صحرائی

دکتر منظومه شمسی میمندی

خلاصه

تحقیقات نشان داده است که تحمل، حساسیت و آستانه درد در زنان و مردان متفاوت است و این تفاوت تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد. در این تحقیق تأثیر گنادکتومی بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی توسط آزمون‌های پللیت در موش‌های صحرائی بررسی شد. به این منظور ابتدا زمان عکس‌العمل در دقایق ۱۵، ۳۰ و ۴۵ ثبت شد. میانگین سه مقدار مذکور به عنوان آستانه حس درد منظور گردید. سپس غدد جنسی حیوان مسدود و پاسخ تأخیری در روزهای ۲۱، ۳۵ و ۷۰ اندازه‌گیری گردید. نتایج

مربوطه بین دو جنس و در هر جنس بین روزها مقایسه شد. نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت بین دو جنس در مورد آستانه حس درد قبل از برداشتن غدد جنسی بود. پس از گنادکتومی آستانه حس درد در هر دو جنس کاهش یافت و در روز بیست و یکم به حداقل رسید و مجدداً در روزی و پنجم به مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت. با وجود این که میزان کاهش در نرها بیش از ماده‌ها بود اما اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. کاهش آستانه حس درد در نرها در روزهای هفتم و بیست و یکم با قبل از گنادکتومی معنی‌دار بود. اما در ماده‌ها کاهش مذکور از نظر آماری معنی‌دار نبود. از این رو به نظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی زنانه بر آستانه حس درد تأثیر ندارند. در حالی که کاهش تستوسترون آستانه حس درد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از آن جا که این پدیده در رت‌های نر نیز در دراز مدت از بین رفت می‌توان نتیجه گرفت که اثرات تحریکی تستوسترون که تا قبل از ۲۱ روز ظاهر می‌شوند نقش مهم‌تری نسبت به اثرات ساختاری این هورمون دارند.

واژه‌های کلیدی: آستانه درد حرارتی، برداشتن غدد جنسی، زمان عکس‌العمل، موش

صحرائی

تفاوت جنسی در تحمل درد و آستانه درد

مقدمه

مشاهده شده است. عوامل مختلفی این

در بسیاری از مطالعات

تفاوت جنسی را در انواع درد تحت تأثیر

اپیدمیولوژیک و بالینی و همچنین تحقیقات

قرار می‌دهند. سن یکی از این عوامل

تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی،

می باشد. تحقیقات Hogeweg و همکاران نشان داده است که آستانه درد مکانیکی ارتباط مستقیمی با سن بیمار دارد و با افزایش سن آستانه درد در هر دو جنس افزایش می یابد اما در کودکان در یک محدوده سنی تفاوت جنسی آستانه درد مکانیکی به محل درد بستگی دارد (۱۲). در دردهای التهابی با وجودی که بین اسیدوز و واکنش های تحریکی التهاب اثر سینرژیکی مشاهده شده ولی کاهش pH بافت عامل تعیین کننده شدت درد بوده است (۲۷). تفاوت جنسی در دردهای نوروپاتیکی به نژاد نیز بستگی دارد (۵).

تفاوت جنسی درد از عواملی است که موجب تفاوت جوابگویی بیماران به ضد دردها می شود. تحقیقات بسیاری مبنی بر تفاوت جنسی اثر ضد دردی مرفین وجود دارد (۱۳، ۱۶۸۵). در یک مطالعه بالینی زنان نسبت به درد حساس تر از مردان بوده اند، اما بروفن (یک داروی ضد

التهاب غیر استروئیدی) در مردان مؤثرتر واقع شده است (۲۷). بررسی فرکانس و شدت دردیین دو جنس نشان داده است که زنان در مقایسه با مردان علائم درد بیشتری نشان می دهند و دلیل آن فعالیت فیزیکی کمتر آنها بیان شده است (۲۸). بیماری ها و حالات پاتولوژیک نیز بر تفاوت جنسی آستانه درد مؤثر می باشند. در زنان افزایش فشار خون حساسیت به درد را کاهش می دهد اما در مردان تغییرات فشار خون تأثیری ندارد (۱۹). هم چنین برخی از بیماری های قلبی عروقی تفاوت جنسی درد حرارتی (Thermal pain threshold) را کاهش می دهند (۴). وجود درد حاد تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی را خنثی می کند (۶)، در حالی که درد مزمن حساسیت به درد را افزایش می دهد (۱۸). فعالیت جنسی نیز بر آستانه درد حرارتی مؤثر است. در رت های نر قادر به تولید مثل (Copulator) حساسیت به درد حرارتی

نسبت به بقیه رت‌های نر بیشتر است (۲۲). هم چنین برخی رفتارهای جنسی مانند انزال آستانه این نوع درد را افزایش می‌دهد (۲۱). اغلب تحقیقات بالینی و یا اپیدمیولوژیک انجام شده، در مورد بررسی تفاوت جنسی درد در انسان می‌باشد. Vallerand پس از جمع‌بندی تحقیقات مربوطه از سال ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۴ نتیجه گرفت که جهت شناسایی مکانیسم تفاوت جنسی درد مدل‌های حیوانی بیشتری بایستی بررسی شوند (۲۶). از این رو در این تحقیق تأثیر گنادکتومی (اثر حذف هورمون‌های جنسی) بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی در رت بررسی گردید.

روش کار

تعداد ۲۲ سر موش صحرایی بالغ از نژاد Wistar (۱۱ نر و ۱۱ ماده) با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم تهیه شد و نرها و ماده‌ها به‌طور جداگانه در قفس‌های

استاندارد، تحت شرایط سیکل ۱۲ ساعته روشنایی، تاریکی قرار گرفتند. دمای محیط ۲۱×۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذای فشرده فراهم شد. ابتداتمام حیوانات تحت آزمون درد Hot plate قرار گرفتند. در این آزمون حیوان بر روی صفحه داغی با دمای (۵۵×۰/۵) قرار داده شده و زمان عکس‌العمل (RT=reaction time) یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرک درد جواب دهد برحسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شود (۲۰). این زمان در واقع به مدت زمانی اطلاق می‌شود تا حیوان پنجه‌های خود را بلیسد و یا از محفظه پلاستیکی که روی صفحه داغ قرار دارد به بیرون بپرد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی پاسخ تأخیری بیش از ۲۰ ثانیه Cutoffpoint در نظر گرفته شد (که در هیچ یک از موارد به ۱۹ ثانیه نرسید). سپس ۶ نر و ۶ ماده گنادکتومی شدند و مجدداً در روزهای

۲۱، ۷ و ۳۵ بعد از گنادکتومی تحت

آزمون Hot plate قرار گرفتند.

گنادکتومی: جهت ایجاد بیهوشی

۶۰ mg/kg تیوپنتال به روش داخل صفاقی

به حیوان تزریق شد. در موش‌های نر

برشی به طول ۲-۳ سانتی‌متر بین اسکروتوم

و پوست شکم ایجاد شد. مجرا و پایه

عروقی از ناحیه پروکسیمال با نخ جراحی

کاتکوت شماره ۴ مسدود و از ناحیه

دیستال قطع شد. سپس غشای بین دو بیضه

رابریده و همین عمل در مورد بیضه دیگر

تکرار شد. در انتها پوست اسکروتوم بخیه

و محل با محلول بتادین ضد عفونی شد.

در موش‌های ماده قسمت تحتانی شکم را

تراشیده و برش افقی به طول ۳-۴ سانتی

متر ایجاد شد. سپس پوست، فاسیا و

عضلات شکم باز شده و چربی‌ها و روده

کنار زده شد تا رحم و لوله‌های آن دیده

شوند. لوله رحم و پایه عروقی تخمدان با

نخ کاتکوت ۴ در ناحیه پروکسیمال

مسدود و از ناحیه دیستال قطع شد و

همین عمل در مورد تخمدان دیگر تکرار

شد. در انتها ۱-۲ ml محلول سرم

فیزیولوژی داخل شکم ریخته و عضلات و

پوست به روش پیوسته بخیه گردید. محل

زخم با محلول بتادین ضد عفونی

شد. حیوانات تا دو ساعت تحت مراقبت

ویژه قرار گرفتند. هیچ یک از حیوانات

طی گنادکتومی نمردند. در گروه Sham

(۵ نر و ۵ ماده) عمل جراحی انجام ولی

مجرا و پایه عروقی مسدود نگردید. زمان

عکس‌العمل در دقایق ۱۵، ۳۰ و ۳۰ ثبت و

میانگین جبری این سه عدد

۳۳۰+RT+۱۵RT+RT به عنوان آستانه

حس درد حرارتی

(ThermalpainThreshold) هر

حیوان منظور گردید (۱، ۱۴، ۲۴). مقادیر

آستانه حس درد حرارتی بین دو جنس با

آزمون آماری Unpaired t-test مقایسه

گردید. مقایسه تغییرات آستانه حس درد

حرارتی در هر جنس در طول زمان با

آزمون آماری Post hoc Tukey,

ANOVA انجام گردید. نرم افزار

مورد استفاده Spss و اختلاف $P < 0.05$ »

معنی دار تلقی شد.

نتایج

الف - تفاوت جنسی آستانه درد

حرارتی:

مقایسه زمان عکس العمل (RT) رت‌ها

قبل از گنادکتومی اختلاف معنی داری بین

دو جنس نشان نداد (نمودار ۱). بعد

از گنادکتومی در هر دو جنس، آستانه درد

حرارتی تا روز بیست و یکم روند نزولی

داشته و در روز سی و پنجم مجدداً به

مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت. در

هیچ یک از روزهای ۲۱، ۷ و ۳۵ اختلاف

معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد

(نمودار ۱).

در گروه Sham نیز مقایسه آماری

میانگین آستانه درد حرارتی هیچ اختلاف

معنی داری بین دو جنس نشان نداد (جدول

۱).

ب - تأثیر گنادکتومی بر آستانه

حس درد حرارتی

در رت‌های نر آستانه حس درد در

روز ۷ و ۲۱ گنادکتومی به طور معنی داری

نسبت به قبل از گنادکتومی کاهش یافت

(به ترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.001$). کمترین

مقدار آستانه حس درد در روز بیست و

یکم گنادکتومی مشاهده شد که

اختلاف معنی داری با قبل از گنادکتومی و

با روز سی و پنجم داشت. در رت‌های ماده

مانند رت‌های نر کمترین آستانه حس درد

حرارتی، در روز ۲۱ گنادکتومی مشاهده

شد و در روز ۳۵ مجدداً آستانه حس درد

افزایش یافته و به مقادیر قبل از

گنادکتومی بازگشت اما در ماده‌ها آنالیز

واریانس هیچ اختلاف معنی داری بین

روزهانشان نداد (نمودار ۱).

جدول ۱: آستانه حس درد

حرارتی (mean (SE) × در رت‌های

گروه Sham بر حسب ثانیه

جنس	روز	۷	۲۱	۳۵
نر		۴/۱۱±۰/۰۱	۴/۷۷±۰/۴۴	۳/۹۹±۰/۲۹
ماده		۳/۹۸±۰/۰۱	۳/۹۱±۰/۰۲	۴/۲±۰/۲۰

در رت‌های نر و ماده Sham که

فقط تحت عمل جراحی بدون گنادکتومی

قرار گرفتند هیچ تغییر معنی‌داری در طول

زمان در متغیر مذکور ایجاد نگردید (جدول

۱). عمل جراحی در هیچ یک از دو جنس

موجب تغییر آستانه حس درد حرارتی

نگردید.

نمودار ۱: آستانه حس درد

حرارتی (mean (SE) × در رت‌های نر و

ماده قبل از گنادکتومی (روز صفر) و

روزهای ۷، ۲۱ و ۳۵ پس از گنادکتومی

× و ×× به ترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.001$

اختلاف معنی‌دار با قبل از گنادکتومی و با

روز ۳۵ بعد از گنادکتومی

آستانه حس درد حرارتی (ثانیه)

بحث

در این بررسی سطح پایه آستانه

حس درد حرارتی در رت‌های نر و ماده

اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

در حالی که در اغلب پژوهش‌های بالینی

حساسیت به درد در زنان بیش از مردان

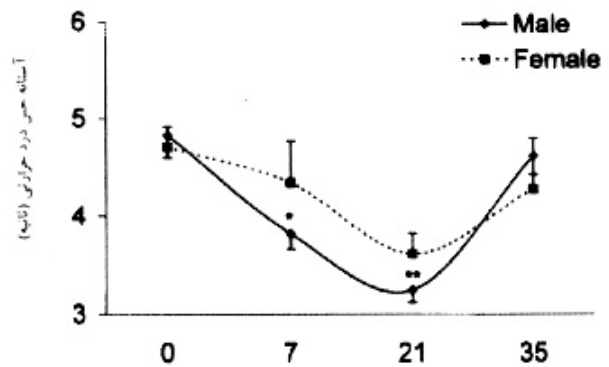
بوده است (۲۸، ۲۷، ۱۷، ۸). این یافته از

طرفی اهمیت فاکتورهای اجتماعی و

فرهنگی را در حساسیت به درد

نشان می‌دهد و از طرف دیگر تأثیر

فاکتورهای مداخله‌گری مانند فعالیت



فیزیکی، سن، وجود بیماری‌ها را مهم‌تر از اختلافات جنسی قلمداد می‌کند (۵، ۱۱، ۱۲، ۱۸، ۲۵، ۲۸). در این مطالعه‌رت‌های مورد آزمون از بسیاری جهات از جمله: سن، تغذیه، نژاد و شرایط محیطی با هم تطابق کامل دارند. بنابراین فاکتورهای مداخله‌گر مذکور نقش تعیین‌کننده‌ای ندارند و احتمالاً به این دلیل اختلاف جنسی در آستانه درد مشاهده نمی‌شود. گنادکتومی که یکی از روش‌های رایج حذف هورمون‌های جنسی می‌باشد، نیز موجب بروز هیچ اختلاف معنی‌داری در جواب گویی بین نرها و ماده‌ها نشد. بنابر این احتمالاً تفاوت جنسی که در انسان نسبت به درد حرارتی مشاهده شده است (۶، ۸، ۲۱) به طور مستقیم به هورمون‌های گناد ارتباط ندارد. در واقع *Fillingim* و همکاران نیز بر این عقیده هستند که طی سیکل ماهانه حساسیت به درد حرارتی تحت تأثیر تغییرات هورمون‌های جنسی قرار نمی‌گیرد (۷) اما رفتارهای جنسی

مانند انزال و قابلیت تولید مثل، حتی در حیوانات نیز موجب بروز تفاوت جنسی درد شده‌اند. در این رابطه برخی از محققین مکانیسم‌های دیگری مانند فعالیت سیستم‌اپیوئیدی و سیستم گابانرژیک را به عنوان حلقه گمشده این ارتباط مطرح کرده‌اند (۲۲، ۲۳). در این مطالعه یافته‌ها در سه مرحله جمع‌آوری شده‌اند. در روز هفتم گنادکتومی، به علت افت یک باره هورمون‌های جنسی، اثرات تحریکی (*Activational effect*) آنها بررسی می‌شود. پس از سی و پنج روز تفاوت‌های ساختاری (*Organizational effect*) بین دو جنس مطرح می‌شوند. تفاوت‌های ساختاری در مراحل ابتدایی رشد جنینی و یا بلافاصله پس از تولد ایجاد می‌شوند و تحت تأثیر هورمون‌های جنسی می‌باشند (۴، ۲۷، ۲۸). شواهد زیادی مبنی بر تفاوت جنسی توزیع و تمایل گیرنده‌ها در مناطق مختلف مغز وجود دارد

(۹،۳،۲) که منجر به

Dimorphism ساختمانی در سیستم

اعصاب مرکزی و در نتیجه ایجاد

تفاوت جنسی حس درد می‌شوند (۱۰). در

روز بیست و یکم گنادکتومی (یا مرحله

بینابینی) نقش اثرات تحریکی یا مهاری

هورمون‌ها کاهش یافته در حالی که تفاوت

اثرات ساختاری بین نر و ماده بیشتر نمایان

می‌شود. در رت‌های ماده کاهش استروژن

و پروژسترون که مهم‌ترین هورمون‌های

گناد می‌باشند باعث کاهش معنی‌داری در

آستانه حس درد حرارتی نشده است

(نمودار ۱). لذا می‌توان نتیجه گرفت که

این هورمون‌ها نقش مستقیم

و تعیین‌کننده‌ای در آستانه درد حرارتی

ندارند. اما در رت‌های نر پس از

گنادکتومی کمبود تستوسترون به طور

خاصی بر آستانه حس درد حرارتی تأثیر

می‌گذارد (نمودار ۱). پس اثرات تحریکی

تستوسترون در افزایش آستانه درد نقش

تعیین‌کننده‌ای داشته است اما در روز سی

و پنجم گنادکتومی مجدداً آستانه حس درد

به مقادیر قبل از گنادکتومی باز می‌گردد

(نمودار ۱). پس اثرات ساختاری

تستوسترون که پس از سی و پنج روز

گنادکتومی مشاهده می‌شود نقش تعیین

کننده‌ای در آستانه درد حرارتی رت‌های نر

ندارد. در انتها به نظر می‌رسد که تفاوت

آستانه حس درد که در انسان‌ها مشاهده

می‌شود و ظاهراً به تفاوت جنسی نسبت

داده شده است در مورد رت صدق

نمی‌کند. اما در عین حال افت تستوسترون

در رت‌های گنادکتومی شده آستانه

حس درد را کاهش می‌دهد و در این رابطه

تستوسترون نقش تعیین‌کننده‌ای دارد.

جهت اثبات این نظریه بایستی اثر

تحریکی تستوسترون بر آستانه درد در

رت‌های ماده و هم‌چنین در رت‌های نر

پس از گنادکتومی دیررس بررسی شود.

سپاسگزاری

occurred in response to thermal stimulus) at zero, 15 and 30 minutes was registered. Mean of those 3 values was respected as thermal pain sense threshold. Then the gonads were occluded and the pain sense threshold at 7th, 21st and 35th days was measured. The results were compared between sexes and also in each sex in different days. The results showed no gender differences before gonadectomy. However after gonadectomy the thermal pain threshold was decreased in both sexes and reached to its minimum value on 21st day and returned to basal value on day 35 in both sexes. Although this reduction was more dominant in males, no significant difference was observed between sexes. Gonadectomy in males caused a significant reduction of pain threshold in 7th and 21st days. Gonadectomy in females had no effect. In conclusion it seems that female sex

بدین وسیله از حوزه معاونت

پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تشکر و قدردانی می شود.

Summary

Effect of Gonadectomy on Gender Differences of Thermal Pain Sense Threshold in Rat

M. Shamsi Meymandi, Farm.D.

1. Department of Physiology and Pharmacology and Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services; Kerman, Iran

The previous studies have been suggested that tolerance, sensitivity and pain threshold are different between men and women. These differences can be affected by various factors. In this study, the effect of gonadectomy on gender differences in thermal pain threshold was tested by hot plate method in rats. Therefore the reaction time (the delay

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(4): 226-231

Key words: *Gonadectomy, Thermal pain threshold, Reaction time, Rat*

References:

1. Barrett T, Kent S and Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone and pain threshold? *Life Sci* 2000; 66(6): 467-476.

2. Breedlove SM. Sexual dimorphism in the vertebrate nervous system. *J Neurosci* 1992; 12(11): 4133-4142.

3. Breedlove SM. Sexual differentiation of the human nervous system. *Annu Rev Psychol* 1994; 45: 389-418.

4. Cooke BM, Tabibnia G and Breedlove SM. A brain sexual dimorphism

hormones have no effect on thermal pain threshold, but testosterone was effective. Since pain sense threshold was also returned to basal value in male rats, we concluded that stimulatory effect of testosterone (up to day 21) may be more important than its organizational effect that appear after 30th day.

controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13):538-7540.

5. Deleo JA and Rutkowski MD. Gender differences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain. *Neurosci Lett* 2000; 282(3): 197-199.

6. Edwards RR, Fillingim RB, Yamauchi S, *et al.* Effects of gender and acute dental pain on thermal pain responses. *Clin J Pain* 1999; 15(3): 233-237.

7. Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, *et al.* Ischemic but not thermal

- pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1997; 59(5): 512-520.
8. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S and Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998; 75(1): 121-127.
9. Hammer RP JR. The sex hormone -dependent development of opiate receptors in the rat medial preoptic area. *Brain Res* 1985; 360(1-2): 65-74.
10. Hammer RP JR. Mu-opiate receptor binding in the medial preoptic area is cyclical and sexually dimorphic. *Brain Res* 1990; 515(1-2): 187-192.
11. Heft MW, Cooper BY, O'Brien KK, Hemp E and O'Brien R. Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging* 1996; 8(1): 35-41.
12. Hogeweg JA, Kuis W, Ostendrop RA and Helders PJ. The influence of site of stimulation, age and gender on pain threshold in healthy children. *Phys Ther* 1996; 76(12): 1331-1339.
13. Islam AK, Cooper ML and Bodnar RJ. Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. *Physiol Behav* 1993; 54(1): 45-53.
14. Jensen TS and Yaksh TL. Comparison of antinociceptive effect of morphine and glutamate and coincidental sites in eriaqueductal gray and medial medulla in rats. *Brain Research* 1989; 4(6): 1-9.
15. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Pasternak GW, Kest B and Bodnar RJ. Gender effects and central opioid

analgesia. *Pain* 1991; 45(1): 87-94.

16. Krzanowska EK and Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res* 1999; 821(1): 224-230.

17. Liou JT, Lui PW, Lo YL, *et al.* Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1999; 62(7): 431-437.

18. Maixner W, Fillingim R, Booker D and Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995; 63(3): 341-351.

19. Nyklicek I, Vingerhoets AJ and Van Heck GL. Hypertension and pain

sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity. *Biol Psychol* 1999; 50(2): 127-142.

20. Plone MA, Emerich DF and Lindner MD.

Individual differences in the hot plate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain* 1996; 66(2-3): 265-270.

21. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD and Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta analysis. *Pain* 1998; 74(2-3): 181-187.

22. Rochford J and Chatigny S. Male rats classified as copulators and noncopulators respond differentially on hot plate test. *Physiol Behav* 1993; 53(2): 409-411.

23. Saldivar-Gonzalez A and Fernandes-Guasti A. Ejaculation induced

changes in escape latency in the hot plate test: Pharmacological analysis of anxiolytic versus analgesic effect. *Behav Brain Res* 1994; 60(2): 191-198.

24. Spinella M, Cooper ML and Bodnar RJ. Excitatory amino acid antagonists in rostral ventromedial medulla inhibits mesencephalic morphine analgesia in rats. *Pain* 1996; 64(3): 545-552.

25. Steen KH, Steen AE, Kreysel HW and Reeh PW. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain* 1996; 66(2-3): 163-170.

26. Vallerand AH. Gender differences in pain. *Image J Nurs Sch* 1995; 27(3): 235-237.

27. Walker JS and Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: Gender differences in

nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86(6): 1257-1262.

28. Zeichner A, Loftin M, Panopoulos G, Widner S and Allen J. Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics. *Psychol Rep* 2000; 86(1): 129-133.