

بررسی اثرات برداشت رحم و تخمدان بر روی شکستگی و التیام استخوان

غلامرضا عابدی^۱، شهاب طلا^۲، رضا صداقت^۳

۱- گروه علوم درمانگاهی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران-ایران.

۲- دانشجوی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، گرمسار-ایران.

۳- گگروه آموزشی پاتوبیولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه شاهد، تهران-ایران.

* نویسنده مسئول: rezabedich@yahoo.com

The Effects of ovariectomy on bone fracture and bone healing

Abedi, Gh.¹, Tala, Sh.², Sedaghat, R.³

¹Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary University, Islamic Azad University, Sciences and Research Branch. ²Student from the Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Garmsar Branch. ³Department of Pathobiology, Faculty of Medicine, University of Shahed Tehran, Tehran-Iran.

As for ovariectomy in animals is at maturity age, if the existence of oval hasn't effect on healing of fracture, we can review about this problem, especially animals that are more disposed and are imposed bone fracture.

Experimental study statistical society and description of the procedures: Ten does apparently mature is choose from lab kind and vaccinate about rabies and they eat anti-opposite drugs. They are divided in groups that are 5 numbers. First group (witness) are inserted on tibia bone with hole to 1, 2, 3, 4 milimeter dimensions in length of bone. Second group (Test): At first the does are ovariectomy and then crus bone is sserted in length of bone to 1,2,3, dimensions. Then radiographic assessment will perform on operated legs in 0, 15, 30, 45 days. Pathologic assessment: Bone samples of operated legs after 45 days of operation will collect.

In relation to constituted callous in both groups, there are meaningful variations in 15, 30, 45 day ($P < 0/05$) and first group had more callous than second group. In histopathologic assessment, the first group had the best situation than second group about mineralization, Fibroblastic duplication and bone constitution and the difference between both groups were meaningful. *Vet. J. of Islam. Azad. Univ., Garmsar Branch. 1, 4: 35-40, 2007.*

Keywords: Ovariectomy, bone healing.

چکیده

با توجه به اینکه به طور معمول برداشت رحم و تخمدان در حیوانات قبل از بلوغ انجام می شود. اگر وجود تخمدان در التیام شکستگی تأثیر نداشته باشد، طبق روال قبل از بلوغ برداشته شود ولی اگر وجود تخمدان در التیام شکستگی مؤثر باشد بایستی در این امر تجدیدنظر کرده بویژه در حیوانی که بیشتر مستعد و در معرض شکستگی استخوان هستند.

در این مطالعه ده سر خرگوش ماده بالغ ظاهر آسالم از نوع آزمایشگاهی انتخاب نموده و بر علیه بیماری هاری واکسینه و داروهای ضد انگل خوراند می شود. و به طور تصادفی به دو گروه ۵ تایی تقسیم می شوند.

گروه اول (شاهد): روی استخوان درشت نی سوراخهایی به ابعاد ۲،۳،۴ میلیمتر در طول استخوان تعبیه می شوند. گروه دوم (آزمایش): ابتدا خرگوش ها را عقیم کرده و سپس روی استخوان درشت نی سوراخهایی به ابعاد ۲،۳،۴ میلیمتر در طول استخوان تعبیه می کنیم. ارزیابی رادیولوژیک: در روزهای صفر (بلافاصله بعد از عمل)، ۳۰، ۴۵، ۱۱۵ از پای عمل شده تهیه می شود. ارزیابی پاتولوژیک: نمونه های استخوانی از پای عمل شده در روز ۴۵ پس از عمل جمع آوری می شود.

در ارتباط با میزان کالوس تشکیل شده در دو گروه، در روزهای ۱۵ و ۳۰ و ۴۵ اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود دارد ($P < 0/05$) و گروه اول میزان کالوس بیشتری را نسبت به گروه دوم تشکیل داده بودند. در ارزیابی هیستوپاتولوژیک گروه اول به لحاظ مینرالیزه شدن، تکثیر فیبر و بلاستی و تشکیل استخوانی نسبت به گروه دوم وضعیت بهتری داشتند. و اختلاف بین دو گروه معنی دار بود. ($P < 0/05$). مجله

دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، ۱۳۸۵، دوره ۱، شماره ۴، ۳۵-۴۰.

واژه های کلیدی: برداشت رحم و تخمدان، التیام استخوان.

مقدمه

در چند دهه اخیر پیشرفتهای چشم گیری در یافته های بشری از چگونگی تأثیر استروئیدی جنسی که برای رشد اسکلتی و کسب سلامت استخوان در دوره بلوغ لازم و ضروری هستند، بدست آمده است و کمبود استروژن عمده ترین عامل در پیشرفت پوکی استخوان است.

مکانیسم های تأثیرات اسکلتی استروئیدی جنسی هنوز به طور کامل شناخته شده نیست (۱۰، ۱۳).

اما در سالهای اخیر پیشرفتهای قابل ملاحظه ای در دانش ما نسبت به استروژنها و به میزان کمتری آندروژنها در بازسازی استخوان بوجود آمده است (۱۰).

بینش های جدیدی در مورد گیرنده های استروژن، کشفیات



طول استخوان تعبیه می‌کنیم.

خرگوشهای مورد نظر جهت انجام طرح دو هفته قبل از انجام آزمایش بعد از تایید سلامتی بالینی در یک شرایط استاندارد و یکسان نگهداری و واکسن‌هاری تزریق گردید.

در روز عمل خرگوش‌ها به ترتیب به سالن جراحی انتقال داده می‌شوند و مورد معاینه کامل و مجدد قرار می‌گرفتند. پس از قراردادن خرگوش روی میز جراحی با تزریق داخل عضلانی مخلوط آسپرومازین (۱/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، ویتامین (۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، حیوان را بی‌هوش نموده و پای راست حیوان به طور کامل تراشیده شده و به وسیله بتادین ضد عفونی و پس از خشک شدن ناحیه، شان‌گذاری به طوری انجام می‌گرفت که ناحیه میانی درشت‌نی پای راست در معرض دید قرار گیرد.

برش به طول حدود ۷ سانتیمتر در سطح میانی استخوان درشت‌نی با تیغ بیستوری داده می‌شد، پس از برش پوست، فاسیا، تاندون‌ها و عضلات اطراف استخوان بدون قطع کردن و آسیب رساندن به آنها با کندن کاری کناز زده می‌شود به طوریکه استخوان درشت‌نی به راحتی در معرض دید قرار می‌گرفت.

در ادامه چهار سوراخ به قطر ۳، ۲، ۱ میلی متر و به فاصله یک سانتی متر از هم در طول استخوان ایجاد می‌گردید تا کورتکس مقابل هم سوراخ شود.

سوراخها با مته یک میلی متری از پایین استخوان درشت‌نی شروع می‌شود و با مته چهار میلی متری در بالای استخوان درشت‌نی خاتمه پیدا می‌نمود.

با اطمینان از عدم ترک خوردگی استخوان درشت‌نی، محل با محلول رینگرس شستشو و ذرات استخوان باقی مانده ناشی از سوراخهای ایجاد شده، توسط مکش خارج می‌شد و به آن دنبال آن عضلات به جای اول برگردانده می‌شد و زیر پوست بوسیله نخ نایلون بصورت سرتاسری و پوست نیز با نخ نایلون به صورت تکی بخیه می‌گردید.

در مرحله بعد برای گروه دوم (آزمایش) ناحیه شکم حیوان از ناحیه ناف تا لگن که قبلاً تراشیده شده بود ضد عفونی و شان‌گذاری شده و عمل عقیم کردن انجام گردید.

ارزیابی رادیوگرافیک: در این ارزیابی روند پر شدن سوراخهای ایجاد شده در استخوان درشت‌نی به لحاظ تشکیل کالوس در روزهای صفر ۴۵، ۳۰، ۱۵، بر روی رادیوگرافهای تهیه شده مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین ترتیب که با پر شدن سوراخهای ایجاد شده در

اخیر در زمینه افزایش فعالیت استئوکلاستها و آموخته‌هایی برگرفته از جهشهای ژنتیکی در انسان و حیوان، همه و همه در افزایش درک ما از تأثیرات اسکلتی استروژن در نر و ماده دقیق هستند (۱۴، ۱۶).

از طرفی عموماً ترمیم شکستگی استخوان در یک شیوه منظم و با اجزاء تشکیل دهنده مکانیکی و بیولوژیکی مناسب که در حال حاضر موجود است دنبال می‌شود.

تکنیکهای جدید در جراحی و پیوند زدن به جراحان این اجازه را می‌دهد که شکستگی‌های استخوانی نسبتاً پیچیده را با نتیجه موفقیت آمیزی معالجه نمایند با وجود این بعضی عوارض متعاقب شکستگی‌ها در استخوان بوجود می‌آید که به دیرجوش خوردن استخوان، عدم جوش خوردن استخوان و بدجوش خوردن استخوان شکسته منجر می‌شود. هدف از این مطالعه عبارت از بهبود و افزایش قدرت مکانیکی و عمل استخوان برای وزن‌گیری بهتر و سریعتر، جلوگیری از تأخیر در جوش خوردگی و عدم جوش خوردگی و در نهایت برگشت کارایی استخوان آسیب دیده است.

مواد و روش کار

ده رأس خرگوش ماده بالغ ظاهراً سالم از نوع آزمایشگاهی با گروه وزنی ۳-۲/۵ کیلوگرم و گروه سنی ۲-۱ سال، نخ، نایلون شماره ۳/۵، تیغ بیستوری شماره ۲۵، مواد مصرفی موجود در بخش جراحی و آزمایشگاههای هیستوپاتولوژی.

داروها شامل: آسپرومازین، رامپون، کتامین، پنی‌سیلین، واکسن‌هاری، فیلم رادیوگرافی.

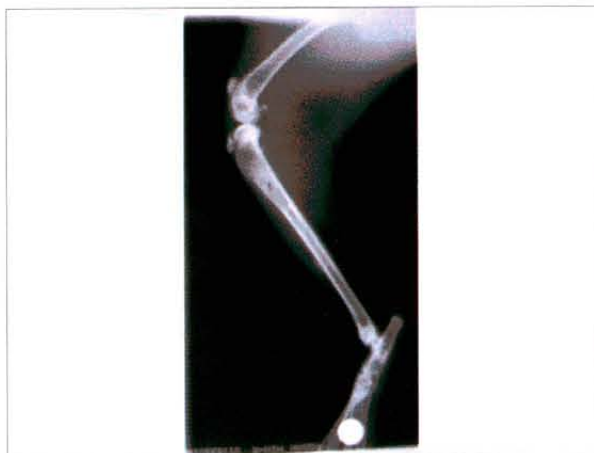
علاوه بر مجموعه لوازم جراحی معمولی، مجموعه لوازم جراحی در ارتوپدی شامل مته ارتوپدی سرمته‌های ارتوپدی شماره ۳، ۲، ۱ میلیمتری، درل، دستگاه رادیولوژی و میکروتوم استفاده گردید.

در این مطالعه ده سر خرگوش ماده بالغ ظاهراً سالم از نوع آزمایشگاهی انتخاب شده و بر علیه بیماری‌های واکیسنه و داروهای ضدانگل خورانده می‌شوند و بصورت کاملاً تصادفی به دو گروه پنج تایی تقسیم می‌شوند و در شرایط یکسان نگهداری و تغذیه‌ای شامل هو بیچ، کاهو پلیت داده می‌شود.

گروه اول (شاهد): که روی استخوان درشت‌نی سوراخهای به ابعاد ۱ و ۲ و ۳ میلیمتر در طول استخوان تعبیه می‌شوند.

گروه دوم (آزمایش): ابتدا خرگوش‌ها را عقیم کرده و سپس روی استخوان درشت‌نی سوراخهایی به ابعاد ۳، ۲، ۱ میلیمتر در





تصویر شماره - ۲: رادیوگرافی گروه دوم ۴۵ روز بعد از عمل .

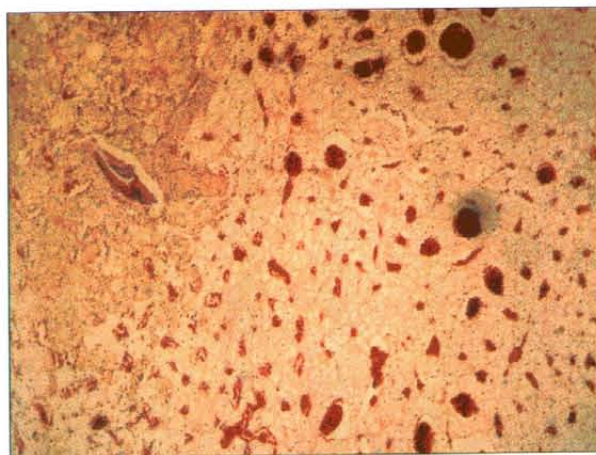
دارد ($p < 0.05$) و گروه اول میزان کالوس بیشتری را نسبت به گروه دوم تشکیل داده بودند (تصویر ۲ و ۳).

ارزیابی بافت شناختی مقاطع تهیه شده از خرگوشهای گروه اول و دوم بیانگر وقوع ترمیم و تشکیل کالهای استخوانی در هر دو گروه بود، اما به طور مقایسه ای گروه اول به لحاظ مینرالیزه شدن بیشتر از گروه دوم بودند (تصویر ۳ و ۴).

به عبارتی به لحاظ تشکیل استخوانی گروه اول کالهای وسیعتر و حجیم تری را نسبت به گروه دوم تشکیل دادند و به لحاظ کیفی تشکیل کالهای استخوانی در خرگوشهای گروه اول وسیعتر و حجیم تر بوده و اساساً کل روند ترمیم استخوان مرحله پیشرفته تری را نسبت به حیوانات گروه دوم نشان داد.

بحث و نتیجه گیری

در سیستم اسکلتی در حال رشد، کمبودهای تخمدانی بر روی استخوان سازی داخل غشایی (intramembranous) و



تصویر شماره - ۴: مقطع هیستوپاتولوژیک گروه دوم.



تصویر شماره - ۱: رادیوگرافی گروه اول ۴۵ روز بعد از عمل .

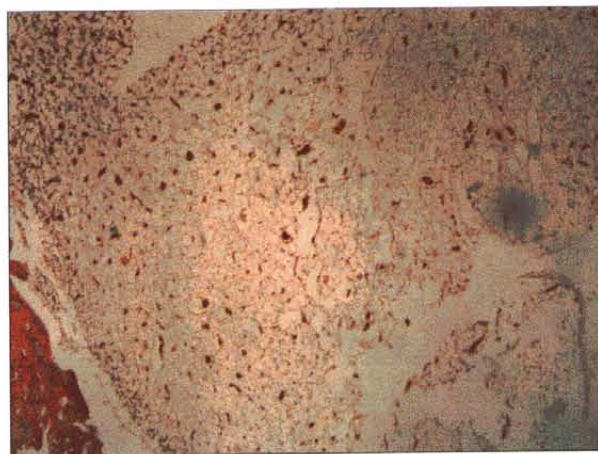
فواصل زمانی مختلف، بدین نحو میزان تشکیل کالوس در روزهای مختلف بعد از عمل تعیین می گردید.

ارزیابی پاتولوژیک: در این بررسی ۴۵ بعد از عمل تمامی حیوانات توسط تزریق داخل شکمی با ریتوراتها با دوز بالا کشته و محلهایی از استخوان که کالوس تشکیل شده بود، از محل چسبندگی به بافتهای اطراف جدا و برداشت گردید، پس نمونه ها در محلول فرمالین ۱۰ درصد به آزمایشگاه پاتولوژی انتقال یافت.

ارزیابی های آزمایشگاهی نیز با روش T-test و آنالیز واریانس در سطح معنی دار ۰/۰۵ انجام گردید و در نهایت ارزیابی های بیومکانیک و هیستوپاتولوژیک نیز از T-test و آنالیز واریانس در سطح معنی دار ۰/۰۵ استفاده گردید.

نتایج

در ارتباط با میزان کالوس تشکیل شده در دو گروه، در روزهای ۱۵، ۳۰، ۴۵ اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود



تصویر شماره - ۳: مقطع هیستوپاتولوژیک گروه اول.



(bone reabsorption) بر استخوان سازی (osteogenesis) غالب است، تغییرات استئوپروتیکی رخ می دهد و التیام شکستگی از نظر کیفی ضعیف می شد (۸،۱۴).

در یک بررسی در خرگوش های ۱۲-۵ ماهه، حیوانات به مدت ۴۲ روز با ترکیبی از دو استروئید جنسی مورد بررسی قرار گرفتند، به این صورت که حیوانات عقیم شدند (ovariohysterectomy) و با استرادیول (۴/۸ میکروگرم در روز) و پروژسترون (۴/۸ میلی گرم در روز) مورد بررسی قرار گرفتند نتایج نشان می دهد که استرادیول و پروژسترون هر کدام به وسیله مهار کاهش تعداد تراپکولها و کالهای استخوانی مانع از دست رفتن استخوان می شوند، استرادیول قطر تراپکولها را زیاد کرده، اما پروژسترون تأثیری بر ضخامت تراپکولها نداشت. استرادیول تعداد استئوکلاستها را کاهش می دهد اما پروژسترون نمی تواند استئوکلاستها را تحت تأثیر قرار دهد، همچنین مشخص شد که استروژن مهار کننده میزان باز جذب استخوانی می باشد (۴،۹،۱۵).

استروژن یک فاکتور مؤثر در زود شکستگی (تردی) استخوان درشت نی، شناخته شد در این مطالعه، ۶۱ رت انتخاب شدند که ۳۶ عدد آنها برداشت تخمدان شدند و ۲۵ عدد هم گروه کنترل بودند و به مدت ۵۰ روز مورد بررسی قرار گرفتند، قبل از مرگ عکس های سه بعدی گرفته شد که میزان و ضخامت کالهای استخوانی بررسی شد، نتایج تحقیق نشان می دهد که پس از مرگ التیام و پر شدن شکستگی ها در گروه تخمدان برداری شده ۲۴ درصد کمتر از گروه شاهد بود، تست های بیومکانیک انجام شده نیز نشان دادند که استحکام استخوان زانودر گروه تخمدان برداری شده ۲۲ درصد کاهش یافته بود، به طوریکه این اطلاعات نشان دادند که قسمت های بیومکانیک در استخوان درشت نی رت های می تواند قبل از مشاهده اثرات ساختاری و اسکلتی استروژن در سایر قسمتهای بدن مثل مهره های کمری و استخوانه جناغ، انجام شده و اثرات کمبود استروژن بررسی شوند (۱۲،۱۳).

در تحقیق دیگری برای ارزیابی رادیوگرافیک دانسیته استخوانی در اطراف کاشت تیتانیومی (Titanium implant)، ۳۸ رت ماده در داخل استخوان درشت نی، تحت عمل کاشت قرار گرفتند، بعد از دوره التیام ۸ هفته ای حیوانات به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروه شاهد (کنترل) که ۱۸ عدد بودند و گروه آزمایش که ۲۰ عدد بودند و در آنها تخمدانها برداشته شد، بعد از ۱۲ هفته از قرار گرفتن کاشتها، حیوانات کشته شدند و مطالعه توسط اشعه X و باروش (dual - energy x-Ray absorptiometry) به

داخل غضروفی (Endochondral) تأثیر می گذارند. به طوریکه تشکیل کالوس در آنها عقب مانده است، مناطق رشد اپی فیزی دیرتر از زمان طبیعی بسته می شوند و مراکز استخوان سازی دیرتر پدیدار می شوند و همچنین قطرهای لگنی کوتاه تر می باشند (۱،۵).

استوآتریت در حیواناتی که تخمدان آنها برداشته شده نسبت به آنهایی که تخمدانها برداشته نشده است، بیشتر مشاهده می شود (۶).

متابولیسم استخوان به میزان زیادی به متابولیسم مواد معدنی مرتبط می باشد، بنابراین تأثیرات اسکلتی استروئیدها الزاماً با عمل این مواد بر روی تعادل مواد معدنی مرتبط می باشد. استروئیدها نسبت کلسیم به فسفر را در حدود ۱۰ درصد افزایش می دهند، در حالیکه درصد کلی کلسیم الزاماً بدون تغییر باقی می ماند، بنابراین اصلاح نسبت کلسیم به فسفر دراز دست رفتن فسفات از استخوان شرکت می کند که با افزایش در کربناتها مرتبط است، این نظریه توسط مطالعه شکستگی استخوانهای موش های درمان شده با استروژن که الگوی کربنات در آنها مشخص بود، ارائه گردید (۳،۶).

در یک مطالعه بر روی رت های ماده به منظور تشخیص اثرات برداشت رحم و تخمدان بروی التیام استخوان ران، ۳۶ رت ۶ ماهه به دو گروه تقسیم شدند به طوریکه در گروه اول تخمدانها برداشته شد و گروه دیگر که گروه کنترل بود و تخمدانها دست نخورده باقی ماند، استخوان ران (Femur) در هفته ۴ بعد از عقیم سازی شکسته شد، و در نهایت در هفته هشتم بعد از عقیم سازی حیوانات کشته شدند نتایج این تحقیق نشان می دهد که دانسیته استخوانی در گروه اول به طور واضح و مشخصی کاهش می یابد و خط شکستگی در این گروه دیده می شود، ولی در گروه کنترل خط شکستگی غیرشفاف و غیر واضح مشاهده می شود، در گروه اول غضروف در مراحل ابتدایی تشکیل کالوس قرار دارد و استئوبلاستها (osteoblaste) با سایز کوچک و افزایش در تعداد استئوکلاستها (osteoclaste) در سطح کالوس های استخوانی وجود دارد. به طور مقایسه ای در گروه اول تراپکولهای استخوانی نازکتر باریکتر و در هم گسیخته (نامنظم)، اما در گروه کنترل تراپکولهای استخوانی فشرده تر و ضخیم تر و به تدریج بسته ترمی شوند، به لحاظ اندازه نیز تراپکولهای گروه کنترل حجیم تر از گروه اول بود.

به طور کلی بعد از برداشت تخمدانها باز جذب استخوان ها



- 1- Bords, Horner A, Hem bry RM, Reynolds jj., compston JE.(1996) Production of collagenase by human osteoblasts and osteoclasts in vivo. Bone, pp: 35-45.
- 2- Braidman IP, Daven port LK, Carter DH, Selby PL, Mawer EB, and Freemont Aj.(1995) Preliminary in sita identification of estrogen target cells in bone. JBone Moner Ros, pp: 74-92.
- 3- Brubaker KD, and Gray CV. (1997). Evidence for plasma membrane estrogen receptors and rapid signaling events in osteoclasts (Abstract). J Bone Miner Res, **12**, p:134.
- 4- Cuenin MF, Bill man MA, Kudryk VL, Hanson BS. (1997). Estrogenic hormones and dental implant therapy: the effect of estrogen and progesterone level on osseo integration of dental implants, **162**, pp:582-591.
- 5- Cummings SR, Nevitt MD, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrudk, Genant HK, Palermol, scott J, and vogt TM. (1993). Bone density at various sites for prediction of hip fracture. Lanct, **341**, pp: 72-85.
- 6-Dempster DW, Birchman R, XUR, Lindsay R, and shen u.(1995). Temporal Changes in cancelous bone structure immediately after ovariectomy. Bone, **16**, pp: 157-163.
- 7- Edwards MW, Bain SD, Bailey MC, Lantry MM, and Howard GA. (1992). 17-Estradiol stimulation of endosteal bone formation in the ovariectomized mouse: am animal model for the evaluation of bone-targeted estrogens. Bone, **13**, pp: 29-34.
- 8- Eriksen EF, Mosekilde L, and Melsen F. (1985). Trabecular bone resorption depth decreases with age: differences between normal males and females. Bone, **6**, pp: 141-146.
- 9- Gallagher JC, Kable WT, and Goldgar D. (1991). Effect of Progestin therapy on cortical and trabecular bone: Comparison with estrogen. Am. J.Med, **90**, pp:171-178.
- 10-Lotz JC, Kroeber MW, Heilmann M, Pericherla K, Kimmel D, Kinney JH, Lane NE. (2000). Tibial plateau fracture as a measure of early estrogen-dependent bone fragility inrats, **18**, pp: 326-332.
- 11- Saka Kura CE, Giro G, Goncalves D, Pereira RM, orrico SR, Mar Cantnio E (2006). Radiographic

DXA در ۶ نقطه مختلف در دو سطح کاشت مورد بررسی قرار گرفت، نتایج این تحقیق نشان داد که توده استخوانی اطراف کاشتها در گروه تخمدان برداری شده پر نشده است و یک کاهش قابل توجه در دانسیته استخوانی در کالهای گروه تخمدان برداری شده ملاحظه شد، میانگین کالوس تشکیل شده در گروه تخمدان برداری شده ۷۷/۴۸ ۲۳/۳۹ بود که گزارش شد در حالیکه در گروه شاهد (کنترل) که برداشت تخمدان نشده بودند میانگین کالوس تشکیل شده، ۱۰۲/۵۷ ۳۲/۵۰ بود که نشان دهنده تأخیر در التیام استخوانی بعد از برداشت تخمدانها در گروه آزمایش و تأثیر هورمونهای جنسی بر افزایش دانسیته استخوانی اطراف کاشتها در گروه کنترل می باشد (۴، ۱۰، ۱۱، ۱۲).

در مطالعه‌ای خرگوش‌ها به دو گروه آزمایش که تخمدان برداری شده بودند و گروه کنترل تقسیم شدند، ۳۰ روز پس از عقیم‌سازی، بررسی نمونه‌های استخوان درشت نی با اشعه X و روش DXA نشان دادند که دانسیته استخوانی در خرگوش‌های تخمدان برداری شده ۱۲۵ کاهش یافته بود، در مرحله بعدی این تحقیق یک کاشت تیتانیومی در داخل درشت نی هر دو گروه وارد گردید نتایج نشان می دهند که تشکیل استخوانی جدید (New bone formation) در اطراف کاشت تیتانیومی در گروه کنترل ایجاد شده است به طوری که سطح کاشت پس از ۸ هفته به طور کامل توسط استخوان جدید پوشیده شده است و در مقابل تشکیل استخوان جدید در گروه آزمایش به تأخیر افتاده بود و توده استخوانی در اطراف کاشت بعد از ۱۲ هفته‌گی قابل مشاهده بود، که نشان دهنده سرعت بیشتر تشکیل جدید استخوانی در گروه کنترل نسبت به گروه تخمدان برداری شده می باشد (۴، ۷، ۱۳).



- assessment of bone density around integrated titanium implant after ovariectomy in rats, **17**, pp: 134-146.
- 12- Schmidt Iu, wakley GK, Turner RT. (2000). Effect of estrogen and progesterone on tibia histomorphometry in growing rats. *Calcif Tissue Int*, **67**, pp:47-52.
- 13- Sichuan Da xue, Yi xue Ban. (2005). Effect of ovariectomy on fracture healing in female rats. *Bone*, **36**, pp: 92-118.
- 14- Toombs JP. (1985). Evaluation of key's hypothesis in the feline tibia: An experimental model for augmented bone healing studies. *Am. J. Res*, **46**, p:512.
- 15- Zechin KG, Pereira MC, Coletta RD, Graner E, Jorge J. (2004). Ovariectomy reduces the gelatinolytic activity and expression of matrix metallo proteinases and collagen in rat molar extraction wounds. **76**, pp:136-145.

