

Endometrial biopsy sampling and interpretation of the findings in the diagnosis of subfertile mares in the veterinary practice

Literature review Part 1.

B. Vincze<sup>1,2\*</sup>

E. Angyal<sup>3</sup>

F. Baska<sup>4</sup>

A. Gáspárdy<sup>1</sup>

O. Szenci<sup>2</sup>

1. Állatorvostudományi Egyetem, Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-tudományi Tanszék, Állattenyésztési és Genetikai Osztály  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\*e-mail: Vincze.Boglarka@univet.hu

2. MTA-SZIE, Nagyállatklinikai Kutatócsoport  
H-2225 Üllő, Dóra major

3. Állatorvostudományi Egyetem, Szigorló állatorvostan hallgató

4. Állatorvostudományi Egyetem, Egzotikusállat- és Vadegészségügyi Tanszék

# Az endometrium-biopszia szerepe és alkalmazása a nem vemhesülő kancák vizsgálatában az állatorvosi gyakorlatban

## Irodalmi összefoglaló I. rész

Vincze Boglárka<sup>1,2\*</sup>, Angyal Eszter<sup>3</sup>, Baska Ferenc<sup>4</sup>, Gáspárdy András<sup>1</sup>, Szenci Ottó<sup>2</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők cikksorozatuk első részében irodalmi adatok és saját vizsgálataik alapján bemutatják az endometrium-biopszia kórszövettani vizsgálatának jelentőségét vemhesülési zavarokkal küzdő kancák esetében. A téma azért jelentős, mert a klinikai tüneteket sokszor nem mutató, de bármely okból nem vemhesülő kancák jelentős veszteséget okoznak a lótenyésztőknek.

A fizikális és ultrahangvizsgálaton túl, lehetőség van kiegészítő módszerek (mikrobiológiai vizsgálat, endometrium-biopszia) alkalmazására és az endometrium gyulladással és degeneratív elváltozásainak diagnózisához. A jelenleg elérhető szakirodalom, és a szerzők saját gyakorlati tapasztalatai alapján a nagy értékű tenyészkanccák vemhesülésének hiányában mindenképp javasolt kiegészítő vizsgálatok elvégzése.

### SUMMARY

**Background:** The management of non-pregnant, subfertile broodmares causes a significant expense in horse breeding. Beyond the routine physical and sonographic examination, advanced techniques are available for diagnosing subfertility (microbiology, endometrial biopsy) in mares for detecting inflammatory and degenerative changes of the endometrium.

**Objectives:** The aim of the authors was to summarize the available information about the usefulness of endometrial biopsy sampling in mares in connection with barrenness. Furthermore, a special attention has been paid to the recently discovered investments in the diagnosis of endometrial problems in the mare.

**Material and method:** Review and study papers have been summarized with the aim of scientific databases (www.sciencedirect.com; www.pubmed.com) from 1978 until 2017. The following keywords have been used in searching: endometrial biopsy, mare, barren mares, endometritis, endometrosis (*endometriosis*), fibrosis.

**Results and discussion:** According to our experience and the available veterinary literature, in case of infertility/subfertility of broodmares of high value, the use of advanced examination techniques is suggested in order to detect subclinical diseases; however, a single examination is not sufficiently enough to estimate the fertility of a broodmare.



A lótenyésztés gazdaságosságát alapjaiban határozza meg a nem vemhesülő kancák kiszűrése, hiszen a lovak tartása és takarmányozása költséges. A meddőség egyik leggyakoribb oka az endometrium megbetegedése, ami tenyészkancákban a szaporodási képességet átmenetileg vagy véglegesen csökkenti. A pontos diagnózis az eredményes kezelés és a sikeres tenyésztés-szervezés előfeltétele. A pontos kórmeghatározásban segítséget nyújt az endometrium-bioptátum kórszövettani vizsgálata, hiszen segítségével feltárhatóak az endometrium szövettani, kórszövettani jellegzetességei. Az endometrium-biopszia több mint 35 éve alapvető eljárás a kancák szaporodásbiológiai vizsgálata terén, amelynek segítségével elemezhető a méh egészségi állapota. 1925-ben SEABORN volt az első, aki közölte a vágóhídi ivarszervek kórszövettani elemzését (29). Később, az 1940-es évek elején HAMMOND és ANDREWS végeztek mikroszkópos vizsgálatokat pónik és lovak endometriumában, megfigyelve a sárlás alatti jellegzetességeket (1, 10). Az első, aki hivatalosan diagnosztikai eszközként említi az endometriumbiopsziát, TOBLER volt (32); azonban 1975-ben jelentek meg az első dolgozatok, amelyekben a technika diagnosztikai értékét, leírását és a kórjóslatban betöltött szerepét mutatták be (13, 23, 24). Fontos kiemelni, hogy HARASZTI JÁNOS professzor 1961-ben, kandidátusi értekezésében felhasználta a módszert a vemhesülési zavarokkal jellemezhető kancák és tehének vizsgálatához (11). Az első osztályozási rendszer, amelyet az endometrium-biopszia értékeléséhez dolgoztak ki, KENNEY-től 1978-ból származik (13). A jelenleg is nemzetközileg elfogadott, 4 skálájú osztályozási rendszert (ún. „grading system”) 1986-ban közzétették (15). Az azóta eltelt évtizedekben több összefoglaló dolgozat is megjelent (26, 28, 31), de lényeges változtatás ebben az osztályozási rendszerben nem történt. Az elmúlt két évtizedben számos új diagnosztikai módszert fejlesztettek ki, ennek ellenére leggyakrabban még mindig a hematoxylin és eozin (H.-E.) festésre alapozott kórszövettani vizsgálat használatos elsődleges módszerként az endometrium vizsgálatával kapcsolatban. A szerzők saját tapasztalata az, hogy a bioptátumok elbírálásánál nagy segítséget jelent az Azan-festés, amely a kollagénrostokat mutatja ki. Ezt helyettesítheti, a van Gieson-festés is, aminek használatakor a kollagén vörös, a méhben előforduló simaizomszövet pedig sárga színben tűnik elő.

***Az endometrium-biopszia elsősorban a diagnózis felállításában nyújt segítséget, másodsorban hasznos információt nyújthat kórjóslati szempontból is***

Az endometrium-biopszia elsősorban a diagnózis felállításában nyújt segítséget, másodsorban hasznos információt nyújthat kórjóslati szempontból is. Ez azt jelenti, hogy előre megbecsülhető, hogy milyen eséllyel lesz képes a kanca termékenyülni, a vemhességet fenntartani, és életképes csikót világra hozni. A biopsziás vizsgálat fő indikációi között szerepel a meddő kancák, a tenyésztési szempontból problémás kancák, ill. azoknak az anyaállatoknak a vizsgálata, amelyek kórtörténetében szerepel a vetélés. Meddő kanca alatt azt értjük, ha legalább egy tenyészidényen át a próbálkozások (fedeztetés vagy termékenyítés) ellenére sem vemhesült. E módszer fontos szerephez juthat még az adásvételi vizsgálatok során is abban az esetben, ha az állatot tenyésztesztési célra vásárolják.

Az endometrium-biopszia egy hatékony és biztonságos módszernek tekinthető, amely segítséget nyújt az állatorvosnak, hogy a lehető leghézszerűbb kezelési módszert válassza.

Azonban lényeges szem előtt tartani azt, hogy a többi módszerhez hasonlóan a biopszia vizsgálata sem tud választ adni az összes kérdésre, így érdemes más diagnosztikai módszerekkel együtt alkalmazni a differenciál diagnosztikát kialakítása érdekében.

***Kancákban a meddőség egyik leggyakoribb oka az endometrium megbetegedése***

***A pontos kórhatározásban segítséget nyújt az endometrium-bioptátum kórszövettani vizsgálata***

## A MÉH SZÖVETTANI SZERKEZETE

### A méh fala 7 egymással összefüggésben levő rétegből épül fel

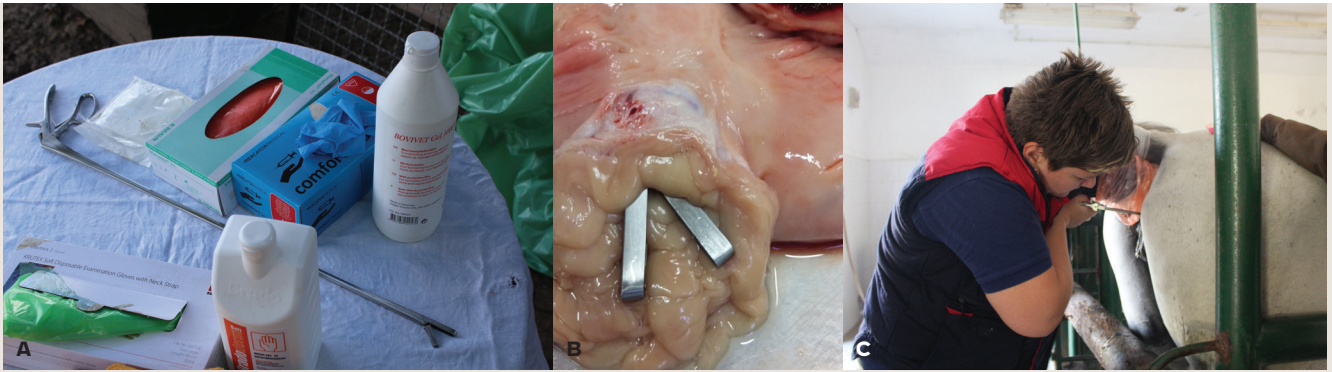
Az endometrium-biopszia révén nyert kórszövettani minták elemzéséhez elengedhetetlen a méh szerkezetének szövettani ismerete (31). A méh fala 7 egymással összefüggésben levő rétegből épül fel:

- endometrialis hám
- felületes stroma (*stratum compactum*)
- mirigyek és a mirigyek hámrétege
- stroma (középső és mély endometrium)
- erek (artériák, vénák és nyirokerek)
- *myometrium* és nagy erek
- a méh saját burka és a *peritoneum* zsigeri lemeze

Az endometrialis hám az a funkcionális felület, amely a méh falának mélyebb szöveteit elhatárolja a lumentől. A vemhesség kezdetekor ez a felszín közvetlenül hozzákapcsolódik microvillusok segítségével a placentális *trophoblast*-sejtekhez (26). A *stratum compactum* közvetlenül az hámréteg alatt helyeződik (7). Ezt a réteget *superficialis interstitium*nak is nevezik. Jól erezett, az exocytosis és a gyulladássos sejtek felhalmozódásának fontos helyszíne (26). Ennél a rétegnél mélyebben található a *stratum spongiosum*, itt lelhetőek fel a mirigyek, ill. azok ágai (7). A felszíni hámmal együtt a mirigyek hámrétege összetett váladékot termel és válszt ki (ez a méhben levő folyadék, *histotroph*). Ezek termelése függ a ciklus szakaszától és a vemhességi szakasztól. Az endometrialis stroma a parenchymalis elemek (mirigyek, erek) szövetszerkezeti váza az endometrium középső szintjeitől a legmélyebb rétegekig. Fibrotikus elváltozásai hatással lehetnek az itt lévő mirigyek működésére és a termékenységre (26). Az endometrium tápanyagokkal való ellátását a vérerek rendszere biztosítja. Ez különösen fontos az embrió fejlődésének szempontjából. Doppler ultrahangvizsgálat segítségével megállapították, hogy a méh vérellátása kancákban nem csak a vemhesség alatt, hanem az ösztroz és diösztroz során is változik (19). Az endometriumot különböző méretű artériák, vénák és nyirokerek szövik át. A luminalis hámréteg alatt terjedelmes kapilláris-hálózat található. A *myometrium* két rétegű simaizomszövetből, idegekből, nagy artériákból, vénákból, nyirokerekéből áll és vékony savóshártyaréteg borítja. A biopsziás mintákban általában csak kis mennyiségű *myometrium*-szövet található, de ettől függetlenül fontos szerepe van a megfelelő vérellátás biztosításában és a vér, valamint a nyirok hatékony elvezetésében (26).

## A BIOPSZIÁS MŰSZER HASZNÁLATA, A MINTAVÉTEL MÓDJA ÉS A MINTA FELDOLGOZÁSA

A kezdeti időkben BRANDT és MANNING az úgynevezett Tobler-féle műszert vagy a fiberoszkópos vizsgálatot részesítette előnyben (4). Az előbbit a szakemberek manapság már nem ajánlják, míg az utóbbi egyértelműen a flexibilis endoszkópok előfutára volt. YEOMAN rektális biopsziás fogója több, mint 40 évvel azelőtt jelent meg, hogy a kezdeti sikerek a kancák endometrium biopsziája terén megszülettek volna. RICKETTS ezt a biopsziás fogót részesítette előnyben. Hosszúsága 40 cm, valamivel rövidebb az optimálisnál, viszont a célnak megfelelő szöveti mintát biztosít, amely körülbelül 2 cm × 1 cm méretű (24). Ennek a felépítése nagyon hasonló a Jackson-féle biopsziás fogóéhoz, amely manapság használatos (31). Ennek hosszúsága 60 cm. RICKETTS szerint azonban ez a műszer gyengébb minőségű szövettani mintát biztosít (24). A szerzők tapasztalata szerint a jelenleg Magyarországon kereskedelmi forgalomban lévő fém biopsziás fogó (Equivet uterine biopsy forceps, Kruuse A/S, Langeskov, Dánia) alapvetően jól használható, megfelelő hosszúságú (62 cm), azonban óvatosan kell eljárni használatakor, mert ha rektális kontroll nélkül csípjük ki a szövetet, könnyen mélyebb, roncsoló sérülést, akár perforációt is okozhatunk.



**1A-C. ÁBRÁK.** Biopszia-mintavevő (A), a mintavétel modellezése vágóhídi, dorsalis falán megnyitott méhből (B), a mintavétel, amely rektális tapintással, vakon történik (C)

**FIGURES 1A-C.** Endometrial biopsy forceps (A), biopsy sampling from a slaughtered, dorsally opened uterine specimen (B), the sampling procedure performed blindly with rectal palpation (C)

**A mintavétel előtt a külső ivarszerveket háromszor le kell mosni**

**A mikrobiológiai mintát célszerű a biopszia előtt levenni**

**Általában dorsalisan történik a mintavétel**

A kancát a biopsziavétel előtt célszerű kalodába állítani, hogy az esetleges bal-eseteket megelőzzük. A farok bepólyálása és félrehúzása után következik a végbélben levő bélsár kézzel való eltávolítása. Legelőször el kell végezni az állat fizikális vizsgálatát, majd a belső ivarszervek ellenőrzése következik transzrektális tapintás révén. Meg kell bizonyosodni arról, hogy nincs-e a méhben tapintható elváltozás. Ezt követően a külső ivarszervek alapos lemosása szükséges, amelyet háromszor kell megismételni, majd ezt a tájéket le kell öblíteni meleg vízzel. A vizsgáló a következőkben steril kesztyűvel mikrobiológiai vizsgálatához tamponmintát vesz az endometrium felszínéről a mikrobiológiai tenyésztéshez. Ezt a mintavételt egybe lehet kötni a biopszia vételével, de a szerzők saját tapasztalata és gyakorlata az, hogy a mikrobiológiai mintát külön, erre a célra gyártott egyszer használatos, duplán fedett mintavevő tamponnal vesszük, és csak ezt követi a biopsziavétel. Egy vizsgálatban, ahol a szubklinikai endometritist kimutató vizsgálati módszereket hasonlították össze (mikrobiológiai tampon-minta, citológiai kefe, biopszia), azt találták, hogy bár a tamponmintát néhány forrás alkalmannak találta citológiai minta kinyerésére is, OVERBECK és mtsai vizsgálatában nem adott értékelhető eredményt (20). A biopsziavétel során a biopsziás fogó végét először zárt helyzetben kell tartani, majd ilyen módon közelíteni vele a méhnyak külső szájához és az ujjak segítségével tovább kell irányítani a méhnyakon keresztül, és ezután továbbtolni a műszert mélyebben a méhbe. Ezt követően a vizsgáló kezét a hüvelyből kihúzza, majd a rectumba helyezi, amelyen keresztül tapintható a műszer és a kívánt helyzetbe mozdítható. Az eszközt úgy kell irányítani a mintavétel előtt, hogy az a nyitott végével párhuzamosan helyezkedjen az endometrium redőivel. A mintavételt az 1a-c. ábrák mutatják be. Helytelen használat esetén az eszközzel lehetséges a méhből teljes vastagságú mintát venni, ami kontraindikált (perforáció veszélye), mert akár hashártya-gyulladás is vezethet, amely az állat elhullásával is járhat. A mintavétel helyét tekintve a szakértők véleménye megoszlik. Egyesek szerint, ha tapintással helyi rendellenesség nem észlelhető, akkor a legjobb hely a mintavételre a bifurkáció, ahol a méhszarvak kapcsolódnak a méhtesthez (31). RICKETTS (24) és KENNEY (13) szerint viszont érdemesebb az egyik méhszarv felénél végezni a minta gyűjtését, ez az esetek többségében reprezentatív az egész endometriumra nézve. Általában dorsalisan történik a mintavétel, de ettől függetlenül a ventralis mintagyűjtés is teljesen megfelelő. A szakfolyóiratok szerint egyetlen kórszöveti minta reprezentálja az egész méh egészségi állapotát, annak ellenére, hogy egyetlen biopsziás minta az endometrium teljes felületének 0,1 vagy esetleg 0,2%-át teszi ki (6, 21, 31).

**A mintagyűjtés után a szövetdarabot rögzítőfolyadékba kell helyezni**

A mintagyűjtés után a szövetdarabot finoman el kell távolítani a biopsziás fogóból (leggyakrabban) egy steril tű segítségével, majd vagy Bouin-féle oldatba vagy 10%-os pufferolt formalinba kell helyezni (7). A legkorábbi leírásokban általános fixálóként a 10%-os pufferolt formalin szerepel. Ezzel kapcsolatban ma megoszlik a szakemberek véleménye. KENNEY a koncentráció és só-összetétel változékonysága miatt nem ajánlja a formalin használatát, mivel az eltérések az összetételben hátrányosan befolyásolhatják a minta értékelését (14). A legtöbb szakember (jellemzően az USA-ban) a Bouin-féle fixálószer ajánlja, amely pikrinsavat tartalmaz. Ez megkeményíti a szöveteket és jobban megőrzi a sejt-es elemeket. A Bouin-féle módszer esetén 24 órán belül meg kell történnie a szövet eltávolításának, valamint vagy 70%-os alkoholba vagy 10%-os formalinba kell helyezni, azért, hogy meg lehessen előzni a szövetek túlkeményedését. Minthogy ezen fixálószernek egészség-károsító hatása lehet, használat után a veszélyes hulladékokra vonatkozó szabályoknak megfelelően kell eljárni, ezért körültekintően kell használni (31). A fixálást követi a paraffinba való beágyazás, majd a metszés folyamata (7). Az endometriumból vett szövettani mintákat rutinszerűen hematoxilinnal és eozinnal festik meg. Ez a módszer kellőképpen kontrasztos és részletgazdag képet biztosít a minták túlnyomó részénél. A PAS-reakció és az alciankék-festés a mirigyek lumenében és az extracelluláris mátrixban előforduló poliszacharidban gazdag anyagokat emeli ki (31). SCHLAFER (2007) cikkében összefoglalta a 1980-as évek közepétől napjainkig kidolgozott és kipróbált festési eljárásokat; a leggyakrabban használt festési eljárások a már említetteken kívül a következők: Kossa-féle ezüstimpregnáció, trikróm, pikroszírriuszvörös (26). Immunhisztokémiai eljárással további szövet-, sejtalkotókat is lehet vizsgálni, mint pl. endometrialis fehérjék, kollagén, vimentin, dezmin; vagy akár ösztrogén-, progeszteron-, oxytocin-kötő receptorokat is, ezek azonban kutatási célra használt eljárások (26). Helytelen mintakezelés esetén károsodhat a luminalis hámréteg, a mirigyek tubulusai pedig invaginálódhatnak (24).

**Az endometriumból vett szövettani mintákat rutinszerűen hematoxilinnal és eozinnal festik meg**

## JAVALLAT ÉS ELLENJAVALLAT

A lovak endometrium-biopsziájának két fő javallata ismeretes. Az egyik magába foglalja minden olyan kóros elváltozás részletes vizsgálatát, amely érinti az endometriumot vagy az endometrium sérülésének következménye. A másik pedig a termékenyülési képesség meghatározása. Az egyedüli eddig ismert ellenjavallat a vemhesség. Ritkán, de előfordulhat olyan eset is, amikor a méhnyak olyan bővérű, hogy a legkisebb manipuláció is vérzéshez vezethet, pl. béta-hemolizáló *Streptococcus spp.* fertőzés esetén. Ilyenkor a vérzés miatt a mintavétel meg is hiúsulhat, és a szövettani mintát a vér be is szennyezheti. RICKETTS szerint a biopszia egy egyszerű és biztonságos eljárás, ezért érdemes minden olyan esetben elvégezni a nem vemhes állaton, amikor a méh elváltozása feltételezhető (24). Ajánlatos elvégezni genitális műtéteket megelőzően, amikor gátszakadás fordult elő, hiszen ilyen esetekben az endometrium sérülése is bekövetkezhet. Akkor is célszerű elvégezni ezt a vizsgálatot, ha a kanca nem sárlik a tenyész-szezon alatt (7).

KENNEY 1978-as publikációjában a kancák endometrialis biopsziájának során kapott eredményeit 3 kategóriába sorolta (I, II és III) a gyulladás és a fibrózis mértéke alapján (14).

Az I-es kategória klinikailag jelentéktelen változásokra utal, míg a III-as fokozatnál jelentős patológiás elváltozás tapasztalható. Ez az osztályozási rendszer függ a gyulladás mintázatától, típusától, kiterjedésétől és súlyosságától, valamint a fibrózistól, ugyanakkor figyelembe veszi az ösztrozt, az állatorvos fizikális, mikrobiológiai és endokrinológiai vizsgálatának eredményeit is a minta szövettani értékelése előtt. Napjainkban a nemzetközileg elfogadott osztályo-

**Fő indikációi az endometrium kóros elváltozásainak vizsgálata, ill. a termékenyülési képesség meghatározása**



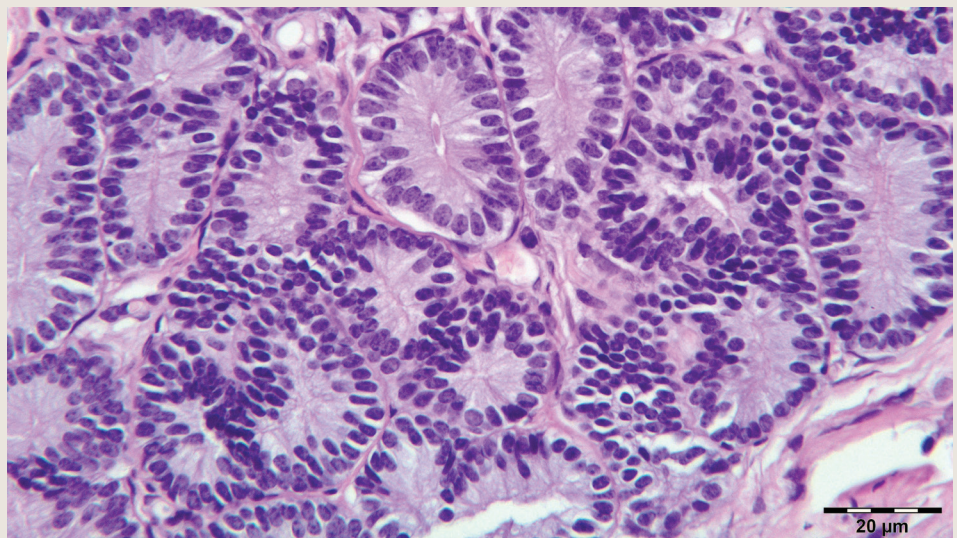
**Napjainkban a módosított KENNEY-DOIG-féle rendszert használják a kórszövettani értékeléshez**

zás a módosított KENNEY-DOIG-féle rendszer (Táblázat), amelyet először 1986-ban publikáltak (15). Ebben megőrizték a KENNEY által előzőleg meghatározott I-es és III-as kategóriát, de végrehajtottak módosításokat is. Az egyik fontos eltérés az, hogy a II-es kategóriát felosztották IIA és IIB kategóriákra. Tisztázták a specifikus sérülések additív hatását. Hozzáadták a meddón töltött éveket a nem szövettani paraméterekhez, valamint a tenyészidény alatt bekövetkező endometrialis sorvadást belefoglalták a IIA kategória kritériumai közé. A legfőbb változtatásnak a II-es kategória felosztása tekinthető. Feltehetőleg ez KENNEY javaslata volt, hiszen az általa 1978-ban javasolt 3 kategóriás rendszerben széles rés volt a II-es és III-as fokozatok között a kórjóslati százalékokat tekintve. Két dolgot érdemes még kiemelni a módosított KENNEY-DOIG-féle rendszerből. Az egyik az, hogy a kórelőzményben szereplő 2 éves terméketlenség a következő gyengébb kategóriába való besorolást vonja maga után. A másik pedig, hogy az előzőleg felfedezett sérülések javulása eggyel jobb kategóriába sorolást eredményez.

Kategória	Ábra	Kórszövettani elváltozások	Várható csikószaporulat valószínűsége (%)
I	2.	egészséges endometrium, gyulladás vagy fibrózis elszórtan látható (nincs atrófia, nincs mirigyhypolasia)	80-90
IIA	5.	enyhe, disszeminált gyulladás, enyhe fibrózis; gyakran előforduló fibrotikus „fészkek” a mirigyvégkamrák körül; endometrialis sorvadás lehet a kései tenyészszезонban; ha gyulladás és fibrózis jelei is előfordulnak, IIB-re kell módosítani	50-80
IIB	6.	közepesen súlyos disszeminált gyulladás és közepesen súlyos fibrózis, több rétegből álló (2-4) fibrotikus „fészkek” a mirigyvégkamrák körül; gyakori a tisztás mirigytágulat, a mirigyvégkamrák sovadásával	10-50
III	3., 4.	súlyos, irreverzibilis elváltozások gyulladással (kiterjedt, diffúz gyulladással és sejtinfiltráció) és fibrózissal, 5 vagy annál is több rétegből álló fibrotikus fészkek a mirigyvégkamrák körül; súlyos mirigysorvadás	<10

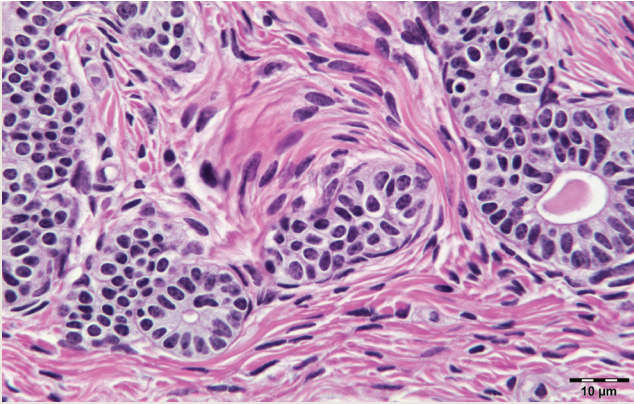
**TÁBLÁZAT.** Endometrialis biopszia-kategóriák és prognózisok kancákban (KENNEY és DOIG után, 1986), és a szemléltetésként mellékelt saját vizsgálatból származó szövettani ábrák számai

**TABLE.** Summary of the KENNEY-DOIG (1986) endometrial biopsy categories and prognoses for uterine biopsies in mares; and the number of histopathologic figures as examples (own cases)



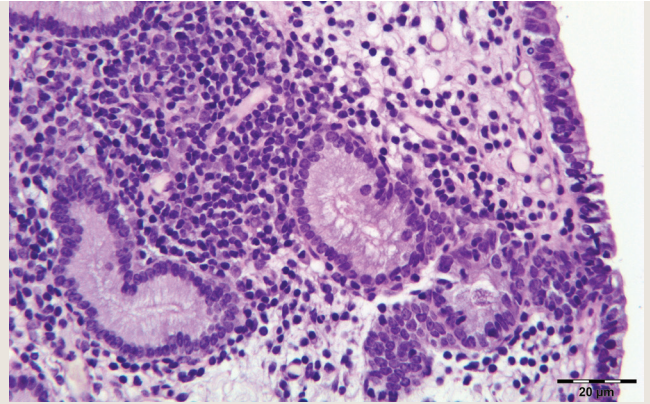
**2. ÁBRA.** Elváltozásmentes endometrialis mirigyek és stroma a stratum spongiosumban H.-E., 400×, Bar = 20 µm (DR. JAKAB CSABA felvétele)

**FIGURE 2.** Intact endometrial glands and stromal cells in the stratum spongiosum (courtesy of DR. CSABA JAKAB)



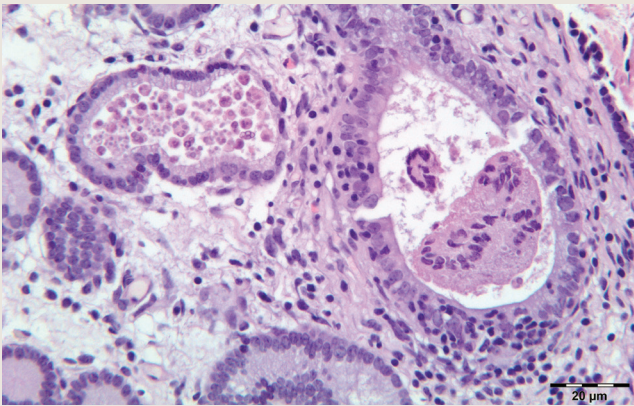
**3. ÁBRA.** Súlyosfokú periglandularis fibrózis  
H.-E., 600×, Bar = 10 µm  
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

**FIGURE 3.** Histopathological picture about severe periglandular fibrosis  
(courtesy of DR. CSABA JAKAB)



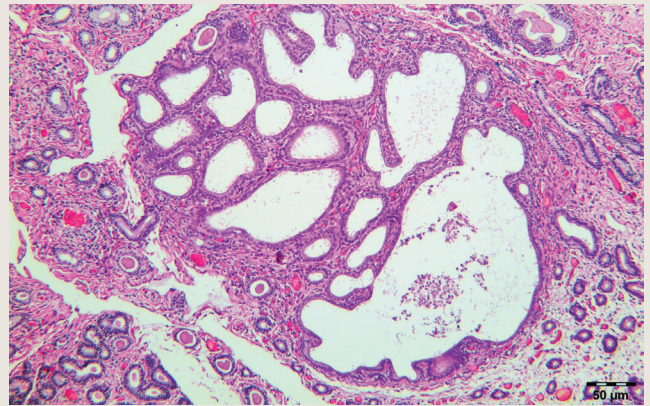
**4. ÁBRA.** Súlyos fokú lymphocytás endometritis  
H.-E., 400×, Bar = 20 µm  
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

**FIGURE 4.** Histopathological picture about severe lymphocytic endometritis  
(courtesy of DR. CSABA JAKAB)



**5. ÁBRA.** Az endometrialis mirigyhám károsodásával kísért mérsékelt lymphocytás gyulladás, enyhefokú periglandularis fibrózis  
H.-E., 400×, Bar = 20 µm  
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

**FIGURE 5.** Histopathological picture about severe periglandular fibrosis  
(courtesy of DR. CSABA JAKAB)



**6. ÁBRA.** Gócos mikrocisztás endometrialis mirigyhyperplasia  
H.-E., 100×, Bar = 50 µm  
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

**FIGURE 6.** Focal endometrial gland microcystic hyperplasia  
(courtesy of DR. CSABA JAKAB)

## A BIOPSZIAVÉTEL LEHETSÉGES KÖVETKEZMÉNYEI ÉS IVARI CIKLUSRA GYAKOROLT HATÁSA

Az endometrium-biopszia sebbel járó, invazív mintavételi eljárásnak számít; lehetnek nem kívánatos következményei, amelyek közül a vérzés a leggyakoribb (31). Az méhfolyadék-minta, a citológiai, valamint a tenyésztésre küldendő minta vételét éppen ezért a biopszia elvégzése előtt kell végrehajtani (6). A kanca termékenyítését/fedeztetését követően elvégzett biopszia nem gyakorol számottevő káros hatást a szaporodási teljesítményre. Az endometrium-biopszi-



**A mintavétel leggyakoribb szövődménye a vérzés, de hatással lehet az ivari működésre is**

ának különböző, bonyolult szabályozású hormonális hatása is lehet a kancára. A naponként, két héten át végzett mintavétel ivarzási viselkedés megjelenését eredményezte (31). Ovariectomián átesett kancák esetében a biopsziát követően szintén az ivarzás jeleit fedezték fel. Ezek a megfigyelések azt támasztják alá, hogy a progeszteron ezekben az esetekben nem petefészek, hanem méh eredetű volt (31). Az ovulációt követő negyedik napon végzett biopszia heveny gyulladáshoz vezet, amelynek hatására idő előtti *luteolysis* következhet be. A *luteolysis* a plazma progeszteronszintjének hirtelen csökkenésén keresztül lehet kimutatni, valamint ilyenkor korai sárlás is megfigyelhető (22). A szerzők saját tapasztalata, hogy a diösztruszban történt mintavétel néhány nap múlva sárlást váltott ki, valószínűleg a méhnyakat érintő manipuláció – következményes prosztaglandin-felszabadulás és *luteolysis* – miatt.

### AZ ÉLETKOR ÉS AZ ELLÉSEK SZÁMÁNAK HATÁSAI AZ ENDOMETRIUM SZÖVETI SZERKEZETÉRE

**Összefüggés van az előrehaladott életkor, a csökkenő termékenység, valamint az endometrialis fibrózis között**

Az időskori szaporodási szenilitás lovakban is észlelhető, amelynek vannak az endometrium szerkezeti változását érintő következményei is (31). Párhuzam vonható az előrehaladott életkor és a csökkenő termékenység, valamint az idősebb kor és az endometrialis fibrózis között. GORDON és SARTIN kutatásai rávilágítanak arra, hogy az idős kor, a körelőzményben szereplő vetélés, a kedvezőtlen gáttájéki konformáció, ill. a fibrózis mértéke is összefüggésben áll a termékenység csökkenésével (8).

KENNEY és DOIG (14) megfigyelései alapján elmondható, hogy a vemhességi veszteségek (korai embrionális mortalitás, vetélés) számának növekedése közvetlenül kapcsolatban áll az endometrialis fibrózis súlyosbodásával. Egy másik tanulmány eredményei azt bizonyítják, hogy az életkorhoz köthető változások a korábbi ellések számától függetlenül játszódnak le, valamint a korai vetélés sem hozható összefüggésbe az ellések számával. Kimutatták, hogy a korai embrionális veszteségek és a biopszia kedvezőtlen eredménye között összefüggés volt (30). WAELCHLI kísérletei alapján azt a következtetést vonták le, hogy önmagában az idős kor nem, de az életkorral összefüggésbe hozható endometrialis elváltozások felelőssé tehetőek a csökkent termékenységért (33). Az öregedés elmaradhatatlan következménye a mirigyek degeneratív elváltozása és a stromalis fibrózis kialakulása, amelyek előbb-utóbb endometrialis sorvadáshoz vezetnek (26). RICKETTS szerint az endometrium évek során bekövetkező „elhasználódása” a természetes fedeztetéskor és elléskor a fertőző ágenseknek való ismételt kitételnek köszönhető (24). Ennek a folyamatnak a következtében alakulnak ki különböző típusú sérülések az endometriumban (33). Az életkornak az endometrium egészségére és működésére gyakorolt hatása jobban megérthető az endometrium érhálózatának vizsgálata révén (25). Nem csak az idős kor, hanem a fiatal endometrium is jellemző szerkezetet mutat a 2 éves vagy annál fiatalabb kancákban (25). A versenyelőnyértében a két éves kancák már versenyeznek, és előfordul, hogy már 3 évesen tenyésztésbe kerülnek. Ez a tenyésztés szempontjából kifogásolható abban az esetben, ha az állatok nem kellően fejlettek. Ezekben a fiatal állatokban gyakori az endometrium éretlensége, amely az aktív mirigyek csökkent számában és fejletlenségében, differenciálatlanságában nyilvánulhat meg. Ilyen elváltozás a szezonátmeneti időszakban is előfordul, ezért a kora tavaszi vagy késő őszi mintavételek szövettani eredményét fenntartásokkal kell kezelni (25).

### AZ IVARZÁSI CIKLUS ÉS AZ ÉVSZAKOK HATÁSA A SZAPORODÁSI TELJESÍTMÉNYRE

Számos vizsgálat igazolta a rendes ivari ciklus és az éves ciklikusság hatását az endometrium szöveti szerkezetére. Az 1970-es években jelentős kutatások foly-



**A rendes ivari ciklus és az éves ciklikusság is befolyásolja az endometrium szöveti szerkezetét**

tak a ciklus során bekövetkező szövettani változásokkal kapcsolatban. Jól látható különbségek voltak az endometrialis sejtek között a ciklus szakaszától függően (31). Az hámsejtek rétege és a mirigyek szerkezete is visszatükrözi azt, hogy a kanca a ciklus mely szakaszában van, ill. hogy az év melyik időszakában történt a mintavétel. A luminalis epithelium magassága 30-tól 40 µm-ig terjed az ösztrozis korai szakasza során, majd később, a diösztrozis elején 15-20 µm-re csökken. A téli anösztrozis alatt a luminalis hámot sorvadot és kocka alakú sejtek, valamint egyenes lefutású mirigyek jellemzik (15). Habár biopsziás minta bármikor gyűjthető, RICKETTS javaslata szerint lehetőség szerint diösztrozisban történjen a mintavétel, mivel a normális ösztrozis során bekövetkező változások megnehezíthetik a szövettani elemzést (23). SHIDELER és mtsai szerint nagyobb esély van a hibázásra a biopsziás minták elemzésekor, ha a mintavétel nem a tenyészszezon kezdetekor, hanem anoestrus alatt történik. A téltől tavaszig terjedő átmeneti időszak alatt elkezdődhet az ivari aktivitás növekedése, ám ilyenkor is előfordulhat endometrialis sorvadás (30). RICKETTS szerint ezt az állapotot a mirigyek inaktivitása és a periglanduláris mononuclearis sejtes infiltráció és fibrózis miatti állapot jellemez (24).

Az endometrium-biopszia segítségével azonosíthatók azok a mikroszkopikus (akár szubklinikai) endometrialis elváltozások, amelyek a csökkent fogamzóképeséggel hozhatóak kapcsolatba. Ide tartoznak a gyulladásos, fibrotikus és degeneratív elváltozások, csakúgy, mint a mirigyek differenciációjának rendellenességei (24).

## ELŐREJELZÉS A VÁRHTÓ CSIKÓSZAPORULATRÓL

Bár az endometrium-biopszia diagnosztikai értékét soha nem vonták kétségbe, az 1970-es és 1980-as években néhány kutató elkezdte vizsgálni a módszer prognosztikai alkalmasságát a várható csikószaporulattal összefüggésben. Először RICKETTS vont le pontos és mennyiségi kórjólati következtetéseket az endometrium-biopszia alapján a kanca termékenységevel kapcsolatban (22). Számos kutató leírta, hogy a III-as kategóriába sorolt kancák, amelyek endometriumában súlyos kóros elváltozások figyelhetők meg, bizonyos esetekben vemhesülnek, de körükben gyakori az embrió korai elhalása. A csikózási arányok a következőképpen alakultak KENNEY 1978-as rendszere alapján: az I-es kategóriánál 70-92%, a II-esnél 50-67%, a III-asnál pedig 10%. Egy idő után azonban rájöttek arra, hogy a KENNEY által megalkotott II-es kategória túl tág volt és hogy 10-től 50%-ig terjedő „rés” volt a II-es és III-as kategória között. Ezért KENNEY, DOIG segítségével átírta az osztályozási rendszert. Ez az új rendszer jobban összhangban volt a várható csikószaporulattal (14). A módosított 1986-os, ma is használt KENNEY-DOIG-féle rendszerben a várható csikószaporulati valószínűségek a következők: I-es kategóriánál 80-90%, IIA kategória 50-80%, IIB kategória 10-50%, III-as kategória < 10% (Táblázat). KENNEY kutatásai során jobb százalékokat kapott azokban az esetekben, amikor a tenyésztési menedzsment jobb volt (12, 13). Ennek az volt az oka, hogy a kancák szaporodási teljesítménye nem csak az ivarszervek és ezen belül a méhnek az egészségétől, hanem számos menedzsmenti tényezőtől is függ, amelyek igen heterogének lehetnek és nem szabad elfeledkezni a mén szerepéről sem! Különbözhetnek az istállózásban, a tenyésztés szezonális jellegében, a próbáltatás módszerében, a vemhességi vizsgálatban. Fontos szempont még az állatorvosi ellátás és a termékenyítés módja is. A csikózási arány azoknál a mesterségesen termékenyített kancáknál, amelyeket szigorú állatorvosi felügyelet alatt tartottak, és amelyek esetében antibiotikumot (gentamicint) tartalmazó spermahígítót használtak, jóval nagyobb volt, mint azoknál a kancáknál, amelyeket hagyományosan fedezetttek és átlagos menedzsmenti körülmények között tartottak (2). RICKETTS és BARELETT (1997) egy rendkívül nagyszámú mintát retrospektíven összegző tanulmányban (n = 4241) alá tudta támasztani a KENNEY és DOIG rendszer jó használhatóságát a klinikai diagnosztikában. Fertőzések következtében leggyakrabban heveny endometritist mutattak ki. Fiatal kancákban (2 éves kor körüli) gyakori volt az

**A legsúlyosabb, III-as kategóriába tartozó biopátium esetén a várható csikószaporulati valószínűség <10%**

**A mirigyek degeneratív elváltozásai és a stromalis fibrózis az idősebb kancákra jellemző**

endometrium hypoplasiája, amely idővel magától megoldódott. Mononuclearis sejtes infiltráció leggyakrabban az ondó hatására, ellés után és szennyeződések hatására alakult ki a méhben. Endometrialis hyperplasia a fiatal kancákban ellés után, a megkésett méhinvolúció következményeként volt megfigyelhető (24). A mirigyek degeneratív elváltozásai és a stromalis fibrózis (krónikus degeneratív endometrosis) az idősebb kancákra volt jellemző, a korosodással összefüggésben; ez általában az endometrium sorvadásához vezet a kanca idősebb korában (25). Az idős korral vagy idült gyulladás következtében kialakuló fibrózis a tudomány jelenlegi állása szerint nem kezelhető, bár a kémiai vagy mechanikai módon végzett kürettázs az esetek egy részében segíthet. Kémiai kürettázshoz a méhbe infundálnak kis térfogatú kerozint, amely az endometrium felületének difteroid gyulladását okozva gyulladásos választ indukál, és ennek következtében a szervezetben megindulnak a regenerációs folyamatok. Idülten meddő, sok módon kezelt, nem sárló kancák 60%-ban tudtak újra ivarzást kiváltani a módszerrel, és ezek az állatok egy része vemhesült is (3). A mechanikai kürettázs (speciális fém eszközzel történő endometrium felső rétegének ledörzsölése) módszerével HARASZTI JÁNOS ért el a 1960-as években 60%-os vemhesülési eredményeket hasonlóan régóta meddő tehenek és kancák kezelésével; ez a módszer nem terjedt el a gyakorlatban; a részletekről kandidátusi értekezésében számolt be (11).

**A legtöbb kanca esetében érdemes elvégezni egy második biopsziát is a kezelések és a pihentetést követően**

RICKETTS és ALONSO javaslata az, hogy az első endometrium-biopszia elsődlegesen diagnosztikai segítségként szolgáljon. Ez alapján el kell dönteni, hogy indokolt-e a specifikus kezelési előírás. Tehát az első biopsziás vizsgálat alapján bölcs döntés óvatos kórjóslatot felállítani. A legtöbb kanca esetében érdemes elvégezni egy második biopsziát is a kezelések és a pihentetést követően. A kórszövettani elváltozások tükrözni fogják a kanca válaszkészségét a kezelésre (23).

## A KÖRELŐZMÉNY ÉS A KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK HATÁSA AZ ENDOMETRIUM ÁLLAPOTÁRA

Az 1986-os KENNEY-DOIG-féle osztályozási rendszer részletes leírásából tudjuk, hogy pontos sémáról van szó, de fontos kiemelni, hogy van egy lényeges szempont a kórszövettani leletek értékelésekor: az endometriumra nagyon sok körülmény hatással van. A kanca kora az egyik legfontosabb körülmény; a túl fiatal vagy túl idős kancákban a korábban leírtaknak megfelelően az endometrium hypo-, hyperplasiája, sorvadása vagy fibrotikus elváltozása fordulhat elő az életkor miatt. Általánosságban a 11 évnél idősebb kancák endometriuma mutatja az időskori elváltozásokat, pl. endometrialis degeneráció (31).

Szintén fontos az időtartam, amióta a kanca meddő, ugyanis az ilyen esetekben az esetleges krónikus folyamatok mellé sorvadás is társulhat, így súlyosbítva a kórképet és csökkentve az esélyt a vemhesülésre (31).

OKAWA és mtsai mutattak rá az endometrium ereinek a biopszia elemzésében betöltött szerepére 1993-as tanulmányukban. Felhívták a figyelmet arra, hogy az erek rétegeinek patológiája (sclerosis, megvastagodás, angiostosis) kiemelt jelentőségű az endometrium állapotában (18). Azóta ezt a jelenséget több vizsgálat is leírta és összefüggésbe hozta a kancák meddőségével, és több laboratórium beépítette a vizsgálati protokolljába az erek állapotának jellemzését (9, 27, 28).

Az ivari ciklus és a tenyészidény is hatással van az endometrium állapotára (1, 8, 17, 31). A sárlás idején az oedéma, a bővérűség, és a neutrophil granulocyták megnövekedett száma jellemző élettaniilag is, a legkisebb változékonyság a szövetben a diösztrusz idején figyelhető meg; progeszterontúlsúly esetén következtetni lehet arra az állapotra, amely a vemhesség alatt is jellemző a szövetben (13). A szezonátmeneti időszakban (kora tavasz és késő ősz) vett mintákban gyakran megfigyelhetők a sorvadás (atrófia) jelei, amelyek azonban átmenetiek (25).

SNIDER kiemeli a kórszövettani feldolgozás és a fixálás során keletkező műtermékek

**Az erek rétegeinek patológiája kiemelt jelentőségű az endometrium állapotában**

jelentőségét; túlfixálás, letöredezés, mirigyvégkamrák invaginációja bekövetkezhet, ennek a lelet elemzésekor van kiemelt jelentősége (31).

## A BIOPSZIÁS VIZSGÁLAT HASZNÁLHATÓSÁGA SPORTCÉLRA TARTOTT LOVAKBAN

A kancák endometrium-vizsgálatának fejlődésében döntő tényező volt az, hogy azok, akik az úttörő munkát végezték alapos háttértudással rendelkeztek mind a patológia, mind a lovak szaporodásbiológiájának terén. A minta tanulmányozását a klinikai összbemérés és az addigi szaporodási teljesítmény egyidejű elemzésével együtt végezték. A mai világban meglehetősen nehéz a legtöbb állatorvos és patológus számára megfelelő jártasságra szert tenni a biopsziaminták értelmezése terén, hacsak nincs elég nagy esetszámuk. Ez elkerülhetetlenül határt szab az endometrium-biopszia hasznosságának és igényt támaszt a specializáltabb laboratóriumok alapítására (28).

Kétségek merültek fel az osztályozási rendszer hasznosságával kapcsolatban sportlovak esetében. Az állatorvosok gyakran tapasztalták azt, hogy azoknál a sportlovaknál, amelyek hosszú ideig részt vettek a versenysportban, a kezdeti tenyésztési eredmények elég gyengék voltak. Ez egy régóta ismert tapasztalat az állattenyésztésben, vagyis, a jobb teljesítményű állatok általában rossz szaporodási képességűek. Érdeemes megemlíteni, hogy abban az esetben, ha egy versenyzéstől visszavonult, nehezen és többedjére vemhesülő sportló végül vemhesül, a következő alkalommal, nagy valószínűséggel nehézségek nélkül fog termékenyülni. Egy vizsgálatban ezt a jelenséget próbálták megmagyarázni, és 189 versenyzéstől visszavonult sportló méhének endometriumát vizsgálták biopsziával. Azt tapasztalták, hogy az endometriumban a periglandularis fibrózis előfordulása jóval gyakoribb volt idősebb kancákban, és ez független volt az ellések számától. Megfigyelték, hogy a sporttól visszavonult, még szűz kancák jobb biopsziás kategóriába kerültek, mint a többi vizsgált csoportba tartozó kancák. A kutatók ebből arra a következtetésre jutottak, hogy ez az osztályozási rendszer nem bizonyult megfelelő eszköznek a sportlovak esetében a fertilitási problémák előrejelzésében (16). Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy a KENNEY és DOIG (14) által kidolgozott osztályozási rendszer nem foglalja magába azokat a tényezőket, amelyek a visszavonult sportlovaknál a csökkent vemhesülési arány fő okai lehetnek. Az angiopátiák, a rossz irányba haladó endometrialis differenciáció és a kanca életkora mind olyan szempontok, amelyek összefüggésben állnak a romló vemhesülés, ám az előbb említett osztályozási rendszerrel ezeket nem veszik figyelembe (16).

***Az osztályozási rendszer nem megfelelő a sportlovak esetében a szaporodási problémák előrejelzésében***

## A BIOPSZIÁS VIZSGÁLAT KORLÁTAI

Annak ellenére, hogy KENNEY eredeti és módosított osztályozási rendszerét is hosszú évek óta folyamatosan használják, az aktuális KENNEY-DOIG-rendszer retrospektív értékelése eddig csak egyszer történt meg (5). Noha a technika és az osztályozási séma is széleskörben alkalmazott manapság, egyetlen felülvizsgálat nem tűnik elégségesnek.

Bár az endometrium-biopszia sok hasznos információval szolgálhat, számos hiányossága is van. A tüszők növekedéséről és a méh tónusáról nem kapunk adatokat, ezek transzrektális ultrahanggal vizsgálhatók. Nem kapunk információt az esetleges folyadék mennyiségéről és a nagyméretű ciszták jelenlétéről sem. A kórokozók pontos azonosítása sem lehetséges biopszia alapján, erre a mikrobiológiai eljárások alkalmasak.

Figyelembe kell venni azt is, hogy az endometrium megbetegedésén kívüli egyéb okok is vezethetnek a vemhesülés elmaradásához. Így lehetséges az is, hogy egy kanca méhe egészségesnek nyilvánítható a biopsziás vizsgálat alapján, ám mégsem vemhesül. Ennek számos oka lehet, például az, ha a ciklus valódi szakaszát rosszul határozták meg. De problémát okozhat a petevezető elzáródása vagy elégtelen

hormonális működés is. Összefoglalva tehát, az endometrium biopszia fontos információkat nyújt, ám ahogy ezt KENNEY és DOIG (14) is hangsúlyozta, más diagnosztikai eszközökkel együtt kell használni.

## IRODALOM

1. ANDREWS, F. N. – MCKENZIE, F. F.: Estrus, ovulation, and related phenomena in the mare. University of Missouri, Agricultural Experiment Station, Columbia, MO. 1941.
2. BLANCHARD, T. L. – GARCIA, M. C. et al.: Investigation of the representativeness of a single endometrial sample and the use of trichrome staining to aid in the detection of endometrial fibrosis in the mare. *Theriogenology*, 1987. 28. 445–450.
3. BRACHER, V. – NEUSCHLAFFER, A. – ALLEN W. R.: The effect of intra-uterine infusion of kerosene on the endometrium of mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 1991. 44. 706–707.
4. BRANDT, G. W. – MANNING, J. P.: Improved uterine biopsy technics for diagnosing infertility in the mare. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1969. 64. 977–983.
5. BRANDT, G. W.: The significance and interpretation of uterine biopsy in the mare. *Proc. Ann. Conv. Amer. Assoc. Eq. Prac.*, 1970. 279–293.
6. CARD, C. E. – EATON, S. et al.: How to perform a hysteroscopically assisted endometrial biopsy and foreign body retrieval in mares. *Theriogenology*, 2010. 56. 328–330.
7. CARLETON, C. L.: Clinical examination of the nonpregnant equine female reproductive tract. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*: 2<sup>nd</sup> ed., 2006. 74–90.
8. GORDON L. R. – SARTIN, E. M.: Endometrial biopsy as an aid to diagnosis and prognosis in equine infertility. *J. Equine Med. Surg.*, 1978. 2. 328–336.
9. GRUNINGER, E. – SCHOON, H. A. et al.: Incidence and morphology of endometrial angiopathies in mares in relationship to age and parity. *J. Comp. Pathol.*, 1998. 119. 293–309.
10. HAMMOND, J. – WODZICKI, K.: Anatomical and histological changes during the oestrous cycle in the mare. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1941. 130. 1–23.
11. HARASZTI J.: Szarvasmarhák és lovak idősült méhburujának curettage útján való gyógykezelése. Kandidátusi értekezés, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia Tudományos Minőség Bizottság, 1961. 107. 7
12. KATILA, T.: Evaluation of diagnostic methods in equine endometritis. *Reprod. Biol.*, 2016. 16. 189–196.
13. KENNEY, R. M. – DOIG, P. A.: Equine endometrial biopsy, *Current therapy in theriogenology* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986. 723–729.
14. KENNEY, R. M.: Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1978. 172. 241–262.
15. KENNEY, R. M.: Prognostic value of endometrial biopsy of the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 1975. 347–348.
16. KILGENSTEIN, H. J. – SCHÖNIGER, S. et al.: Microscopic examination of endometrial biopsies of retired sports mares: An explanation for the clinically observed subfertility? *Res. Vet. Sci.*, 2015. 99. 171–179.
17. KOZDROWSKI, R. – SIKORA, M. et al.: Effects of cycle stage and sampling procedure on interpretation of endometrial cytology in mares. *Anim. Reprod. Sci.*, 2015. 154. 56–62.
18. OIKAWA, M. – KATAYAMA, Y. et al.: Microscopical characteristics of uterine wall arteries in barren aged mares. *J. Comp. Pathol.*, 1993. 108. 411–415.
19. OTZEN, H. – SIEME, H. et al.: Equine endometrial vascular pattern changes during the estrous cycle examined by Narrow Band Imaging hysteroscopy. *Anim. Reprod. Sci.*, 2016. 166. 80–89.
20. OVERBECK, W. – JÄGER, K. et al.: Comparison of cytological and histological examinations in different locations of the equine uterus – an in vitro study. *Theriogenology*, 2013. 79. 1262–1268.
21. OVERBECK, W. – WITTE, T. S. – HEUWIESER, W.: Comparison of three diagnostic methods to identify subclinical endometritis in mares. *Theriogenology*, 2011. 75. 1311–1318.
22. RICKETTS, S. W. – ALONSO, S.: Assessment of the breeding prognosis of mares using paired endometrial biopsy techniques. *Eq. Vet. J.*, 1991. 23. 185–188.
23. RICKETTS, S. W. – ALONSO, S.: The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease. *Eq. Vet. J.*, 1991. 23. 189–192.
24. RICKETTS, S. W. – BARRELET, A.: A retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK thoroughbred mares over a 25 year period. *Pferdeheilkunde*, 1997. 13. 525–530.
25. RICKETTS, S. W.: Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 1975. 341–345.
26. SCHLAFFER, D. H.: Equine endometrial biopsy: Enhancement of clinical value by more extensive histopathology and application of new diagnostic techniques? *Theriogenology*, 2007. 68. 413–422.
27. SCHÖNIGER, S. – GRÄFE, H. – SCHOON, H. A.: Expression of Toll-like receptors 2, 4 and 6 in different cell populations of the equine endometrium. *Vet. Imm. Immunopath.*, 2017. 185. 7–13.
28. SCHOON, D. – SCHOON, H. A. – KLUG, E.: Angioses in the equine endometrium – pathogenesis and clinical correlations. *Pferdeheilkunde*, 1999. 15. 541–546.
29. SEABORN, E.: The oestrus cycle in the mare and some associated phenomena. *Anat. Rec.*, 1925. 30. 277–287.
30. SHIDELER, R. K. – MCCHESENEY, A. E. et al.: Relationship of endometrial biopsy and other management factors on fertility of broodmares. *Eq. Vet. Sci.*, 1982. 1. 5–10.
31. SNIDER, T. A. – SEPOY, C. et al.: Equine endometrial biopsy reviewed: Observation, interpretation, and application of histopathologic data. *Theriogenology*, 2011. 75. 1567–1581.
32. TOBLER, E. E.: Collection of uterine fluid and uterine biopsy. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1966. 61. 779–788.
33. WAELCHLI, R. O.: Endometrial biopsy in mares under nonuniform breeding management conditions: Prognostic value and relationship with age. *Can. Vet. J.*, 1990. 31. 379–384.

Közlésre ér.: 2017. febr. 13.