

## Sığır Papillomatozisinin Tedavisinde Otolog Aşı ve Otohemoterapi Uygulamalarının Karşılaştırılması

Halil Selçuk BİRİCİK

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa - TÜRKİYE

Oktay KESKİN

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa - TÜRKİYE

İbrahim ÇİMTAY

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa - TÜRKİYE

Zeliha Füsün BABA

Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, Şanlıurfa - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.04.2002

**Özet:** Bu çalışma, papillomatozisli sığırlarda otolog aşı, otohemoterapi ve otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonunun tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Araştırmada, 1-2,5 yaşlarında 27 sığır kullanıldı. Hayvanlar otolog aşı, otohemoterapi ve otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonunun uygulandığı 9'ar başlık 3 araştırma grubuna bölündü. Otolog aşı haftada 10 ml olmak üzere toplam 4 kez uygulandı. Otohemoterapi grubunda vena jugularisten alınan kan, 3 gün aralıklarla ve her uygulamada 40 ml olmak üzere toplam 4 kez verildi. Otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonu ise diğer gruplarda belirtilen doz ve aralıklarda yapıldı. Sonuçlar 15 gün aralıklarla 3 ay süreyle kontrol edildi.

Çalışmada, otohemoterapi grubundaki sığırlardan 7'sinin 1,5-2,5 ay içinde tamamen iyileştiği, kalan 2 sığırdan ise tam bir iyileşmenin şekillenmediği görüldü. Ancak otolog aşı grubundaki hastaların tamamının 1,5-2 ay, otolog aşı-otohemoterapi kombinasyon grubundakilerin ise 1-1,5 ay içinde tam olarak iyileştikleri saptandı.

Sonuç olarak; otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonunun diğer gruplara nazaran daha hızlı bir iyileşme sağladığı, otohemoterapinin ise saha şartlarında tedavide bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Papillomatozis, otohemoterapi, aşı, sığır

### Comparison of Autogenous Vaccine and Autohaemotherapy Administrations in the Treatment of Bovine Papillomatosis

**Abstract:** The objective of this study was to compare the efficacy of autogenous vaccine, autohaemotherapy and autogenous vaccine-autohaemotherapy combinations in the treatment of bovine papillomatosis.

The study was performed on 27 cattle aged between 1 and 2.5 years. The animals were divided into three groups (nine in each group) as autogenous vaccine, autohaemotherapy and autogenous vaccine-autohaemotherapy combinations. Doses of 10 ml per animal were injected subcutaneously at weekly intervals, a total of four times in the autogenous vaccine group. In the autohaemotherapy group, blood withdrawn from the jugular vein was administered at three-day intervals, a total of four times, in 40 ml dosages. Autogenous vaccine-autohaemotherapy combinations were administered at the same doses and intervals as reported in other groups. Results were monitored for 3 months at 15-day intervals.

Cures were observed within 1.5-2.5 months in seven cattle treated with autohaemotherapy, although there was no full recovery in the other two cattle. On the other hand, all the animals fully recovered within 1.5-2 months in the autogenous vaccine group, and within 1-1.5 months in the autogenous vaccine-autohaemotherapy combination group.

In conclusion, recovery was earlier in the autogenous vaccine-autohaemotherapy combination group than in the others. Furthermore, autohaemotherapy might be an alternative method in the field.

**Key Words:** Papillomatosis, autohaemotherapy, vaccine, cattle

## Giriş

Papillomatosis; bir çok hayvan türünde görülen ve özellikle konakçı spesifik papilloma virüsleri tarafından oluşturulan bir hastalıktır (1-5). Virüs genellikle deride oluşan bir lezyondan girmekte ve 1-12 ay içerisinde klinik semptomlara neden olmaktadır (2,5-8). Sığırlarda papillomatosis yaygın olarak görülmekte ve bulaşma direkt ya da indirekt temas yolu ile olmaktadır. Ayrıca; hastalığın oluşumunda beslenme bozukluğu, hormonal dengesizlik, kalıtım ve uzun süre güneş ışığına maruz kalma gibi faktörler de rol oynamaktadır (5,7-9). Sığırlarda en sık rastlanan tümörler; squamous cell carcinoma, lenfosarkom, liposarkom, papillom, fibropapillom ve fibrom olarak sıralanmaktadır (2,10,11).

Papillomatosisin tedavisinde genellikle lezyonun operatif olarak alınması, lokal anestetik uygulamaları, koterizasyon, kriyoterapi ve aşılama gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (12-15). Papillomların kendiliğinden iyileşmesinin zor olduğu, gerileme olsa dahi bunun 1 yıl gibi çok uzun bir zaman alabileceği bildirilmektedir (2,5,7). Aşılar, otolog ya da heterolog olarak iki grupta toplanmaktadır. Otolog aşılama; hastadan alınan papillom numunesinden hazırlanan aşının yine hastanın kendisine enjekte edilmesidir. Birçok araştırmacı (4,16-19), sığır papillomatosisinde otolog aşı uygulamaları ile oldukça başarılı sonuçlar alındığını bildirmektedirler. Ayrıca; otohemoterapi, levamizol ve bazı biyolojik maddeler (BCG, *Corynebacterium parvum* vs.) gibi nonspesifik immun sistem uyarıcılarının da tedavide etkili olduğu vurgulanmaktadır (20-22). Bu uyarım ile, gerek humoral ve gerekse hücrenel bağışıklık nonspesifik olarak güçlendirilmekte ve özellikle immun yanıtın yetersiz olduğu bazı kronik hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır (23-25).

Silva ve ark. (20) ile Bajric ve ark. (21), sığırlarda papillomatosisin sağaltımında otohemoterapi uygulamaları ile yüksek oranda, Öcal ve ark. (26) ise daha düşük düzeyde bir başarı sağlandığını, birçok araştırmacı da (27-32), yine otohemoterapi uygulamalarının artrit, laminitis, ekzema, kronik süperfisiyel keratit, kronik endometrit ve nonspesifik dermatitis gibi birçok hastalıkta etkili olduğunu bildirmektedirler.

Bu çalışma, papillomatosisli sığırlarda otolog aşı, otohemoterapi ve otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonunun tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

## Materyal ve Metot

Araştırmanın materyalini, Şanlıurfa yöresindeki bir sığırcılık işletmesinde bulunan ve aşırı derecede güneş ışığına maruz kalan, 1-2,5 yaşları arasında 24'ü dişi ve 3'ü erkek olmak üzere toplam 27 adet papillomatosisli sığır (22 Holştayn, 2 Simental, 3 yerli ırk) oluşturdu.

Histopatolojik muayene amacıyla hastalardan alınan papillom örnekleri % 10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin işlemlerden geçirildikten sonra hazırlanan parafin blokları 5 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilen Eosin (H.E.) ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi (33,34).

Hastalar otolog aşı, otohemoterapi ve otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonunun uygulandığı 9 baş hayvandan oluşan 3 gruba bölündü ve aşağıdaki uygulamalar yapıldı.

1. Otolog aşı grubu: Hazırlanan otolog aşı her uygulamada 10 ml olmak üzere haftalık aralıklarla toplam 4 kez skapula gerisine deri altı olarak yapıldı (26,35).

2. Otohemoterapi grubu: Vena jugularisten steril bir enjektöre alınan 40 ml kan, hemen skapula gerisine deri altı yolla ve 3 gün aralıklarla toplam 4 kez uygulandı (6,21,26).

3. Otolog aşı-otohemoterapi kombinasyon grubu: Aşı ve otohemoterapi uygulamaları, diğer iki grupta belirtilen doz ve aralıklarda kombine olarak yapıldı (6,21,26,35).

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla hastalar ilk uygulamadan sonra 15 gün aralıklarla 3 ay süreyle kontrol edildi.

Aşı hazırlanması: Bu amaçla hastadan alınan yaklaşık 4-5 gr'lık canlı papillom dokusu, bir havan içerisinde steril kum ile ezilerek 1/10 oranında serum fizyolojik ile karıştırıldı. Sıvı kısım, başka bir kaba aktararak son konsantrasyonu % 0,5 olacak şekilde formaldehit katılarak inaktive edildi. Oda ısısında 24 saat bekletildikten sonra filtre kağıdından süzülen solüsyona, kristal penisilin (200 000 IU/10 ml) ve streptomisin (250 mg/10 ml) ilave edildi. Daha sonra sterilite kontrolü için % 7 koyun kanlı agara (Oxoid) ekimler yapılarak 37 °C'de inkube edildi ve herhangi bir üreme olmadığı saptandıktan sonra kullanım süresince +4°C'de saklandı (15,16,26,35).

## Bulgular

Araştırma hayvanlarında papillomların lokalize olduğu bölgeler ve yüzde oranları Tablo 1’de gösterildi. Tablodan anlaşılacağı üzere, papillomlar hayvanların % 88,9’unda baş (% 55,5’i göz çevresi, % 11,1’i burun ve çevresi, % 22,2’si kulak ve çevresi, % 40,7’si alın ve % 29,6’sı çene bölgesi), % 51,8’inde boyun ve % 18,5’inde ise vücudun diğer bölgelerinde yerleştikleri görüldü ve histopatolojik incelemeler sonucu olguların tümünün papillom olduğu saptandı.

Tablo 1. Papillomların lokalize oldukları bölgelere göre dağılımı.

	n*	%
Baş bölgesi	24	88,9
- Göz çevresi	15	55,5
- Kulak ve çevresi	6	22,2
- Burun ve çevresi	3	11,1
- Alın bölgesi	11	40,7
- Çene bölgesi	8	29,6
Boyun bölgesi	14	51,8
Diğer bölgeler	5	18,5

\* Bazı hastalarda birden fazla bölgede papillom bulunmaktadır.

Araştırma gruplarında 15 gün aralıklarla yapılan kontrollerde iyileşen hayvan sayıları ve yüzde oranları ile iyileşme zamanları Tablo 2’de verildi. Bu tabloda görüldüğü gibi, otolog aşı grubundaki hastalardan 6’sının üçüncü ve kalan 3’ünün de dördüncü kontrolde tam olarak iyileştikleri saptandı. Otohemoterapi grubundaki hastalardan 2’sinin üçüncü, 3’ünün dördüncü ve 2’sinin ise beşinci kontrolde tamamen iyileştiği, kalan 2 sığırdan ise bu kontrol süresi içerisinde papillomlarda gerileme olmasına karşın tam bir iyileşmenin şekillenmediği görüldü. Otolog aşı-otohemoterapi kombinasyon grubunda ise hastaların 2’sinin ikinci ve 7’sinin ise üçüncü kontrolde tamamen iyileştikleri saptandı.

Tablo 2. Kontrol zamanlarına göre iyileşen hasta sayıları ve yüzde oranları.

Gruplar	n	1. Kontrol (15. gün)	2. Kontrol (30. gün)	3. Kontrol (45. gün)	4. Kontrol (60. gün)	5. Kontrol (75. gün)	6. Kontrol (90. gün)
Otolog aşı	9	-	-	6 (%66,7)	3 (%33,3)	-	-
Otohemoterapi	9	-	-	2 (%22,2)	3 (%33,3)	2 (%22,2)	-
Kombinasyon	9	-	2 (%22,2)	7 (%77,8)	-	-	-

## Tartışma

Papillomatozisin sığırlar arasında yaygın olmakla birlikte 2 yaşın altındakilerde daha sık görüldüğü, lezyonların genellikle baş ve boyunda olmak üzere meme, sırt ve omuz gibi vücudun diğer bölgelerinde yerleştiği bildirilmektedir (2,36-38). Bu çalışmada da, çalışmaya alınan toplam 27 sığırın 23’ünün 2 yaşın altında olması ve papillomların % 88,9 oranında baş ve % 51,8 oranında boyun bölgesinde görülmesi araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

Theilen ve ark. (9), uzun süre güneş ışığına maruz kalmanın, papillomatozis oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğunu ve lezyonların kışın gerileyip yazın yinelediğini bildirmektedirler. Benzer olarak bu çalışmada da, hastalığın yaz mevsiminde görülmesi ve hastaların özellikle güneş ışığına aşırı derecede maruz kalan bir ortamda bulunması, araştırmacının bildiriyle paralellik göstermektedir.

Kako (10) ve Naghshineh ve ark. (11), sığırlarda en fazla görülen tümör tiplerini sırasıyla; squamous cell carcinoma, lenfosarkom, liposarkom, papillom, fibropapillom ve fibrom olarak bildirmektedirler. Bu çalışmada ise yapılan histopatolojik muayenede, olguların tamamı papillom olarak tespit edildi. Benzer olarak Taşal (15) da, sığırlarda meme papillomatozisi üzerine yaptığı bir çalışmada, histopatolojik inceleme sonucunda 50 olgudan 49’unun papillom olduğunu bildirmektedir.

Papillomatozisin sağaltımında; koterizasyon, parsiyel ya da total eksizyon, kriyoterapi ve lokal anestetik uygulaması gibi çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte, otolog ya da heterolog aşı uygulamaları ve immun sistemi nonspesifik olarak uyaran otohemoterapi uygulamalarının da etkili bir iyileşme sağladığı vurgulanmaktadır (12-14, 20,21).

Öcal ve ark. (26), meme papillomatozisli 8 sığırdan 10 gün arayla iki kez otohemoterapi uygulaması ile sadece 3 sığırın iyileştiğini, Bajric ve ark. (21), 7-10 gün aralıklarla

3-4 kez yaptıkları otohemoterapi uygulaması ile 27 hastanın 21'inin iyileştiğini, Silva ve ark. (20) da, yine papillomatosisli siğirlerde otohemoterapi uygulamaları ile başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada ise, otohemoterapi uygulanan 9 siğirdan 2'sinin üçüncü, 3'ünün dördüncü ve 2'sinin beşinci kontrolde iyileştiği saptanırken, 2 hastada ise kontrol süresi boyunca tam bir iyileşme sağlanamadı.

Bazı araştırmacılar (18,19), siğir papillomatosisinde otolog aşı uygulamalarının etkili olduğunu bildirmiştir. Bezerra ve ark. (16), bir hafta arayla iki kez (ilk uygulamada 15, ikinci uygulamada 10 ml), Taşal (15), iki hafta arayla iki kez (20'şer ml), Öcal ve ark. (26), 10 gün arayla iki kez (15'er ml) ve Makay (35) ise, bir hafta aralıklarla 4 kez (10'ar ml) deri altı yolla otolog aşılama yaptıklarını ve başarılı sonuçlar aldıklarını belirtmektedirler. Bu çalışmada da, otolog aşı uygulanan 6 siğirda üçüncü ve kalan 3 siğirda ise dördüncü kontrolde tam bir iyileşmenin olduğu saptandı. Benzer şekilde, Ndarathi ve Mbutia (4), otolog aşılama ile 2-4,

Bajric ve ark. (39) ise 2-3 ay içerisinde iyileşme şekillendiğini vurgulamaktadırlar.

Öcal ve ark. (26), otohemoterapi ve otolog aşıyı kombine olarak uyguladıkları 8 hastanın 2 ay, kalan 2 siğirin ise 3 ay içinde tam olarak iyileştiklerini belirtmektedirler. Bu araştırmada da, otolog aşı ile otohemoterapinin kombine olarak uygulandığı grupta, 9 siğirdan 7'sinin üçüncü kontrolde, 2'sinin ise henüz ikinci kontrolde tamamen iyileşmesi, en hızlı ve etkili tedavi sonuçlarının bu grupta alındığını göstermekte ve bu sonuç Öcal ve ark. (26)'nın papillomatosisin sağaltımında kombine tedavinin çok daha etkili olduğu şeklindeki görüşlerini doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; otolog aşı-otohemoterapi kombinasyonu ve sadece otolog aşı uygulamasından başarılı sonuçlar alınabileceği, kombine tedavinin daha hızlı bir iyileşme sağladığı, otohemoterapinin ise saha şartlarında ve aşı hazırlanamadığı durumlarda tedavide bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

## Kaynaklar

1. Uzal, F.A., Latorraca, A., Ghodusi, M., Horn, M., Adamson, M., Kelly, W.R., Schenkel, R.: An Apparent Outbreak of Cutaneous Papillomatosis in Merino Sheep in Patagonia, Argentina. *Vet. Res. Comm.*, 2000; 24: 197-202.
2. Milli, Ü.H., Hazıroğlu, R.: *Veteriner Patoloji*. Medipres, Malatya, 2000.
3. Meischke, H.R.C.: A Survey of Bovine Teat Papillomatosis. *Vet. Rec.*, 1979; 104: 28-31.
4. Ndarathi, C.M., Mbutia, P.G.: Individual Bovine-Specific and Species-Specific Autogenous Vaccine in Treatment of Bovine Cutaneous Papillomatosis. *Indian J. Anim. Sci.*, 1994; 64: 218-221.
5. Blood, D.C., Radostits, O.M.: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. Seventh Edition, Bailliere Tindall, London, 1989.
6. Aytuğ, C.N., Görgül, S., Tuncer, Ş.D., Alaçam, E., Gökçen, H., Yılmaz, K.: *Siğir Hastalıkları*. 2. Baskı, Tüm Vet Hay. ve Vet. Hiz. San. Tic. Ltd. Yayın No: 3, İstanbul, 1991.
7. Rosenberger, G.: *Krankheiten des Rindes*. Blackwell Wissenschafts Verlag, Berlin, 1994.
8. Fenner, F., Bachmann, P.A., Gibbs, E.P.J., Murphy, F.A., Studert, M.J., White, D.O.: *Veterinary Virology*. Academic Press Inc., London, 1987.
9. Theilen, G., Wheeldon, E.B., East, N., Madewell, B., Lancaster, W.D., Munn, R.: Goat Papillomatosis. *Am. J. Vet. Res.*, 1985; 46: 2519-2526.
10. Kako, M.D.: A Survey of Neoplasms in Farm Animals Diagnosed Histologically in the Department of Pathology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul from 1983-1993. *Iraqi J. Vet. Sci.*, 1999; 12: 91-96.
11. Naghshineh, R., Hagdoost, I.S., Mokhber-Dezfuli, M.R., Soghrahi-Hagdoost, I.: A Retrospective Study of the Incidence of Bovine Neoplasms in Iran. *J. Comp. Pat.*, 1991; 105: 235-239.
12. Amin, D.M., Salem, S.A.H., Ahmed, M.H., Karim, I.A.: Pathological and Virological Studies on Bovine Papillomatosis in Cattle. *Egyptian J. Comp. Pat. Clin. Pat.*, 1997; 10: 1-11.
13. Ssenyonga, G.S.Z., Onapito, J.S., Nakasala-Situma, J., Omara-Opyene, A.L.: Therapeutic Value of Partial Excision of Lesions Combined with Administration of an Autogenous Vaccine during an Episode of Cutaneous Papillomatosis in Cattle of Uganda. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990; 197: 739-740.
14. Abu-Samra, M.T., Aziz, M.A., Homeida, A.M.: Clinical Observations on Bovine Papillomatosis (Warts). *Br. Vet. J.*, 1982; 138: 138-144.
15. Taşal, İ.: İneklerde Meme ve Meme Başında Rastlanılan Papillomların Tedavisi Üzerine Çalışma. Doktora Tezi, S.Ü. Sağ. Bil. Enstitüsü, Konya, 1995.
16. Bezerra, M.J.G., Soares, P.C., Bezerra, R.: Evaluation of Immunization against Bovine Papillomatosis Using Attenuated or Inactivated Vaccines. *Rev. Brasileira Med. Vet.*, 1994; 16: 98-101.

17. Mates, N., Muste, A., Oana, L., Meculoiu, D.: Observations on Papillomatosis in Animals. *Rev. Romana Med. Vet.*, 1994; 4: 363-368.
18. Prasad, C.B., Singh, M.P., Deokiuliyar, U.K.: A Note on Successful Treatment of Generalised Cutaneous Papillomatosis with Autogenous Vaccine in Cross-Bred Cattle. *Indian Vet. J.*, 1980; 57: 950-952.
19. Lesnik, F., Bires, J., Suli, J., Korim, P., Posivak, J., Mattova, J., Svrcek, S., Sevcikova, Z., Kvokačka, V., Gaspar, V., Levkut, M., Buleca, J.: Autovaccination and Metabolic Profiles at Bovine Papillomatosis. *Slovensky Vet.*, 1999; 24: 290-294.
20. Silva, L.A.F., Jayme, V.S., Oliveira, M.A.B., Eurides, D., Fioravanti, M.C.S., Dias-Filho, F.C.: Cutaneous Pedicle Implant of the Papilloma and Autohaemotherapy in the Treatment of Bovine Papillomatosis. *Vet. Noticias*, 1998; 4: 83-88.
21. Bajric, A., Jevtic, S., Ozegovic, T., Dugalic, N.: Autohaemotherapy of Bovine Papillomatosis. *Vet. Yugoslavia*, 1983; 32: 79-83.
22. Siwicki, A.K.: Immunostimulating Influence of Levamisole on Nonspecific Immunity in Carp (*Cyprinus carpio*). *Develop. Comp. Immunology*, 1989; 13: 87-91.
23. Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M., Diker, K.S.: *Immunoloji. Medisan Yayın Serisi, No: 13. Ankara, 1994.*
24. Tizard, I.R.: *Veterinary Immunology: An Introduction. Fifth Edition, W.B. Saunders. Co., Philadelphia, 1996.*
25. Halliwell, R.E.W., Gorman, N.T.: *Veterinary Clinical Immunology. W.B. Saunders. Co., Philadelphia, 1989.*
26. Öcal, H., Yıldız, A., Apaydın, A.M., Kaygusuzoğlu, E.: İnek ve Düvelerde Meme Papillomatosisinin Tedavisi ve Etiyolojisi Üzerine Çalışma. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 2001; 15: 23-26.
27. Ogata, A., Shimizu, H., Sashiki, S., Yamaguchi, A.: Effect of Applied Ozonated Autohaemotherapy on Ananastasia and Dystasia in Dairy Calves. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.*, 1999; 52: 231-234.
28. Aichinger, O.: Sweet itch (Summer Eczema) in Horses: Successful Treatment by Injections of Animal Tissue Preparations and Autohaemotherapy. *Tierarzt. Umschau*, 1999; 54: 322-324.
29. Gratz, H.: Chronic Superficial Keratitis. Biological Therapy (Dog; Autohaemotherapy). *Pract. Tierarzt.*, 1982; 63: 56.
30. Chervyakov, L.N., Mikitas, P.M.: Treatment of Chronic Endometritis in Calves (Using Autohaemotherapy). *Vet. Moscow*, 1980; 6: 52-53.
31. Siemens, J:W.: Laminitis. A Clinician's Report. *Equine Pract.*, 1979; 1: 8-12.
32. Prasad, J., Majumdar, A.B., Rekib, A.: Studies on Some Biochemical and Therapeutic Aspects of Nonspecific Dermatitis in Cross-Bred Calves. *Indian Vet. J.*, 1977; 54: 319-322.
33. Luna, L.G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Mc. Graw-Hill Book Co., New York, 1970.*
34. Penneys, N.: Diseases Caused by Viruses. *Lever's Histopathology of the Skin. Elder, D. (Ed)., Eighth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 569-589, 1997.*
35. Makay, B.: Results from Use of a Herd-Specific Inactivated Vaccine against Bovine Papillomatosis. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 1989; 44: 231-232.
36. Dinç, D.A.: *Evcil Hayvanlarda Memenin Deri Hastalıkları, Dolaşım Bozuklukları ve Operasyonları. Ülkü Matbaası, Konya, 1995.*
37. Howard, J.L.: *Current Veterinary Therapy 2. Food Animal Practice. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.*
38. Nouriddin, M., Das, J.G.: Bovine Cutaneous Papillomatosis. *Agri. Pract.*, 1984; 5: 33.
39. Bajric, A., Ibrovic, M., Begovic, I., Smrcek, Z.: Bovine Papillomatosis with Particular Reference to Vaccine Therapy and Prophylaxis. *Vet. Yugoslavia*, 1974; 23: 529-534.