

Sığır Papillomatozisinin Sağaltımında Farklı Aşılama Yöntemlerinin Etkinliği Üzerine Karşılaştırmalı Araştırmalar

İbrahim ÇİMTAY

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D., Şanlıurfa - TÜRKİYE

Halil Selçuk BİRİCİK

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi A.B.D., Şanlıurfa - TÜRKİYE

Oktay KESKİN

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji A.B.D., Şanlıurfa - TÜRKİYE

Zeliha Füsün BABA

Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Şanlıurfa - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.04.2002

Özet: Bu çalışma, papillomlu sığırlarda, otolog, tür spesifik ve sürü spesifik aşı uygulamalarının tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Araştırmada, aynı sürüye ait olan 8-17 aylık, toplam 24 adet Holştayn ırkı dişi sığır kullanıldı. Hayvanlar; otolog, tür ve sürü spesifik olmak üzere 8'er başlık üç aşılamaya grubuna bölündü. Hazırlanan aşılama, 10 gün aralıklarla ve her uygulamada 10 ml olmak üzere toplam 3 kez deri altı olarak yapıldı ve 15 gün aralıklarla 3 ay süreyle iyileşme durumu kontrol edildi.

Çalışmada, otolog ve sürü spesifik aşılamaya grubunda 1,5-2 ay, tür spesifik aşı grubunda ise 1,5-3 ay içinde tüm hayvanlarda tam olarak iyileşme saptandı.

Sonuç olarak; her üç aşılamaya da sığır papillomatozisine karşı etkili bulundu. Ancak, otolog ve sürü spesifik aşılamaya gruplarındaki iyileşme, tür spesifik aşılamaya grubundan daha erken meydana geldi.

Anahtar Sözcükler: Papillomatozis, aşı, sığır

Comparative Studies on the Efficacy of Different Vaccination Methods in the Treatment of Bovine Papillomatosis

Abstract: The aim of this study was to compare the efficacy of autogenous, species-specific and herd-specific vaccination in the treatment of bovine papillomatosis.

This study was performed on 24 female Holstein cattle aged between 8 and 17 months in the same herd. The animals were divided into three vaccination groups (eight cattle in each group) as autogenous, species-specific and herd-specific. A dose of 10 ml per animal was inoculated subcutaneously every 10 days, for a total of three times. The recovery status of the animals was checked for 3 months at 15-day intervals.

In this study, all the animals fully recovered within 1.5-3 months in the species-specific group, and 1.5-2 months in the autogenous and herd-specific groups.

In conclusion, all the vaccines were found to be successful against bovine papillomatosis. However, recovery in the autogenous and herd-specific vaccination groups occurred earlier than in the species-specific vaccination group.

Key Words: Papillomatosis, vaccine, cattle

Giriş

Papillomatozis, sığır, at, koyun ve keçi gibi bir çok hayvan türünde görülen ve deride epiteliyal proliferasyonla karakterize bir hastalıktır (1-6). Papillomların çoğu konakçı spesifik papillomvirüsleri

tarafından oluşturulur. Sığırlarda hastalık yaygın olarak görülmekte ve bu hayvanların virüsün ana kaynağı ve doğal taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir (6-9).

Virüs genellikle deride oluşan bir lezyondan girmekte ve 1-12 ay içerisinde klinik semptomlara neden

olmaktadır (6,10-13). Papillomatozisin oluşumunda, direkt temas önemli bir bulaşma yolu olmakla birlikte, ortak kullanılan ve potansiyel bir enfeksiyon kaynağı oluşturan ip, yular ve kaşağı gibi malzemelerin yanısıra, kalıtım, beslenme bozukluğu, hormonal dengesizlik, mutasyon ve güneş ışığına aşırı derecede maruz kalma gibi faktörler de rol oynamaktadır. Ayrıca, hayvanlarda tetavür ve kulak küpesi takma işlemleri hastalığın oluşumu için önemli bir nedendir (11-15). Siğirlerde çeşitli organlarda en sık rastlanan tümör tipleri squamous cell carcinoma, lenfosarkom, papillom, fibropapillom ve fibrom olarak sıralanmaktadır (6,16,17).

Papillomların kendiliğinden iyileşmesinin zor olduğu, gerileme olsa dahi bunun bir yıl kadar bir zaman alabileceği bildirilmektedir (6,11,12). Papillomatozisin tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları; parsiyel ya da total eksizyon, ligatür uygulaması, lokal anesteziğin yüksek dozda damar içi ya da siğil dibine enjeksiyonu, gümüş nitrat gibi bazı maddelerle koterizasyon, anthiomalin ve alkirom gibi ilaç uygulamaları, kriyoterapi, nonspesifik immün sistem uyarıcıları ve papillom materyalinden hazırlanan aşı uygulamalarıdır (1,2,4,5,18-20).

Aşılar; otolog veya heterolog (tür ya da sürü spesifik) olarak hazırlanmaktadır. Otolog aşılama; hastadan alınmış papillom numunesinden hazırlanan aşının, yine hastanın kendisine enjekte edilmesidir. Tür spesifik aşı uygulaması ise, sürüdeki bir hastadan alınan materyalden hazırlanan aşının diğer hastalara verilmesidir. Sürü spesifik aşılama yöntemi de, sürüdeki tüm hastalardan alınan papillom örneklerinin karıştırılmasıyla hazırlanan tek bir aşının yine hastaların tamamına uygulanmasıdır (5,21-25).

Ndarathi ve Mbutia (8), papillomlu buzağılarda tür spesifik aşı uygulamalarının kısmi bir etkisi olmasına rağmen, otolog aşı ile tam bir iyileşmenin görüldüğünü, Lesnik ve ark. (23), siğirlerde otolog aşının % 93,5, Öcal ve ark. (26) ise, % 70 oranında başarılı olduğunu vurgulamaktadırlar. Makay (22) da, papillomatozisli siğirlerde denediği sürü spesifik aşı uygulamaları ile 14-16. hafta arasında tam bir iyileşmenin görüldüğünü bildirmektedir. Ancak, literatür verilerde adı geçen aşı uygulamalarının karşılaştırmalı olarak araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada, vücutlarının değişik bölgelerinde papillom bulunan siğirlerde, otolog, tür spesifik ve sürü

spesifik aşı uygulamalarının tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Araştırmanın materyalini, aynı sürüye ait ve yaşları 8-17 aylar arasında değişen, toplam 24 adet Holştayn ırkı dişi siğir oluşturdu.

Histopatolojik muayene amacıyla, hastalardan alınan biyopsi örnekleri % 10'luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin işlemlerden geçirildikten sonra, hazırlanan parafin blokları 5 mikron kalınlıkta kesilerek Hematoksilen Eosin (H.E.) ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi (27,28).

Hastalar; otolog, tür ve sürü spesifik olmak üzere 8'er başlık üç aşılama grubuna ayrıldı ve çalışmanın bitimine kadar sağlamlardan ayrı olarak barındırıldı. Hazırlanan aşılar, 10 gün aralıklarla ve her uygulamada 10 ml olmak üzere toplam 3 kez skapula gerisine deri altı olarak yapıldı ve ilk aşılama sonrası 15 gün aralıklarla 3 ay süreyle iyileşme durumu kontrol edildi (22).

Gruplarda kullanılan aşılar aşağıdaki şekillerde hazırlandı (22,24,26,29).

1. Otolog aşı: Hasta hayvandan alınan yaklaşık 4-5 gr canlı papillom dokusu, bir havan içinde steril kum ile ezilerek 1/10 oranında serum fizyolojik ile karıştırıldı. Sıvı kısım başka bir kaba aktarılarak son konsantrasyonu % 0,5 olacak şekilde formaldehit katılarak inaktive edildi. Solüsyon oda ısısında 24 saat bekletildikten sonra filtre kağıdından süzülerek kristal penisilin (200 000 IU/10 ml) ve streptomisin (250 mg/10 ml) eklendi. 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.

2. Tür spesifik aşı: Araştırmanın yapıldığı sürüde bulunan, ancak çalışmaya alınmayan papillomlu bir hayvandan alınan yaklaşık 40-45 gr canlı papillom dokusunun, yukarıda belirtilen işlemlerden geçirilmesiyle hazırlandı.

3. Sürü spesifik aşı: Bu gruptaki 8 hayvanın her birinden alınan yaklaşık 4-5 gr'lık canlı papillom örneklerinin karıştırılması ve yine aynı işlemlerden geçirilmesiyle hazırlandı.

Bulgular

Araştırma hayvanlarında papillomların lokalize olduğu bölgeler ve % oranları Tablo 1'de gösterildi. Tablo 1'de görüldüğü gibi, papillomlar hayvanların % 83,3'ünde baş (% 54,2 göz çevresinde, % 20,8 burun ve çevresinde, % 45,8 kulak ve çevresinde, % 29,2 alında ve % 33,3 çene bölgesinde), % 79,2'sinde boyun ve % 29,2'sinde ise diğer bölgelerde bulunmaktaydı. Yapılan histopatolojik muayenelerde ise olguların tümünün papillom olduğu saptandı.

Tablo 1. Papillomların lokalize oldukları bölgelere göre dağılımı.

	n*	%
Baş bölgesi	20	83,3
- Göz çevresi	13	54,2
- Kulak ve çevresi	11	45,8
- Burun ve çevresi	5	20,8
- Alın bölgesi	7	29,2
- Çene bölgesi	8	33,3
Boyun bölgesi	19	79,2
Diğer bölgeler	7	29,2

* : Bazı hastalarda birden fazla bölgede papillom bulunmaktadır.

Aşılama gruplarında 3 aylık bir periyot boyunca yapılan kontrol zamanlarına göre, iyileşen hayvan sayıları ve % oranları ile iyileşme zamanları Tablo 2'de gösterildi. Tablo 2'den anlaşılacağı üzere, otolog aşı grubundaki hastalardan 7'sinin üçüncü ve kalan 1 hastanın ise dördüncü kontrolde tam olarak iyileştiği saptandı. Tür spesifik aşı grubundaki hastalardan 4'ünde üçüncü, 2'sinde dördüncü, 1'inde beşinci ve yine 1 hayvanda ise altıncı kontrolde tam bir iyileşme görüldü. Sürü spesifik aşılama grubunda ise, hastalardan 6'sının üçüncü ve kalan 2'sinin de dördüncü kontrolde tamamen iyileştiği tespit edildi.

Tablo 2. Kontrol zamanlarına göre iyileşen hasta sayıları ve % 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	8	-	-	7 (%87,5)	1 (%12,5)	-	-
Tür spesifik aşı	8	-	-	4 (%50)	2 (%25)	1 (%12,5)	1 (%12,5)
Sürü spesifik aşı	8	-	-	6 (%75)	2 (%25)	-	-

Tartışma

Papillomatozis; sığırlarda yaygın olarak görülen ve tedavi edilmeyen durumlarda kronikleşip kondüsyon ve canlı ağırlık kaybı gibi istenmeyen durumlara neden olarak ekonomik kayıplara yol açan bulaşıcı bir hastalıktır (4,12,13,30). Hastalığa tüm yaştaki sığırlar duyarlı olmakla birlikte, en fazla 2 yaşın altındaki genç sığırlarda rastlanmaktadır (6,11,31). Bu çalışmada da, olguların tamamının 8-17 aylık sığırlar olması bu bulguyu destekler niteliktedir.

Bu araştırmada kullanılan hayvanlardaki papillomların baş (% 83,3) ve boyun (% 79,2) bölgelerinde daha yoğun olarak lokalize oldukları görüldü. Nitekim birçok araştırmacı da (1,13,30-32), papillomların genellikle baş ve boyunda olmak üzere, meme ve meme başlarında, omuz, sırt ve vücudun diğer bölgelerinde görüldüğünü bildirmektedirler.

Virüsün, genellikle deride oluşan bir lezyondan girerek 1-12 ay içinde klinik semptomlara neden olduğu, hayvanlarda yaralanmaya neden olan her türlü alet, dikenli tel, yular ve ip gibi malzemelerin bulaşmada rol oynadığı, özellikle de tetavür ve kulak küpesi takma işlemleri sırasında oluşan bulaşmalarda, papillomların genellikle kulaktan baş ve boyun bölgesine yayıldığı bildirilmektedir (6,10-12,14,15). Bu çalışmada da, lezyonların büyük oranda baş ve boyun bölgesinde görülmesi ve hayvanların tümünde kulak küpesi olması bu bulguyu desteklemektedir.

Bazı araştırmacılar (16,17), sığırlarda en yaygın görülen tümör tiplerini; squamous cell carcinoma, lenfosarkom, papillom, fibropapillom ve fibrom olarak sıralarken, Taşal (29), meme papillomatozisi görülen 50 sığırdan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesi sonucunda 49'unun papillom olduğunu, Öcal ve ark. (26) ise, yine meme papillomatozisli sığırlarda bu oranı % 36,7 olarak saptadıklarını bildirmektedirler. Bu çalışmada da, histopatolojik muayene sonucunda Taşal (29)'ın

bildirimine benzer olarak olguların tümünde papillom saptanması, aynı sürüye ait bu hastalarda muhtemelen etiyolojideki faktörlerin de aynı olabileceğini düşündürmektedir.

Papillomatosisin tedavisinde birçok yöntem uygulanmakla birlikte, en etkili yöntemlerden biri aşılamadır. Bu amaçla, otolog, tür ya da sürü spesifik aşılar kullanılmaktadır (8,22,23,33). Mates ve ark. (2) ile Prasad ve ark. (25), papillomatosisli sığırlarda, Rajguru ve ark. (5) da keçilerde otolog aşı uygulamalarının çok başarılı olduğunu, Lesnik ve ark. (23), otolog aşılama ile % 93,5 oranında tam bir iyileşme sağladıklarını bildirmektedirler. Yine Ndarathi ve Mbuthia (8), otolog aşılama ile 2-4, Bajric ve ark. (21) ise 2-3 ay içerisinde iyileşme şekillendiğini vurgulamaktadırlar. Bu çalışmada da, otolog aşı uygulanan 8 hastanın 7'sinde üçüncü, 1'inde ise dördüncü kontrolde tam bir iyileşmenin saptanması, araştırmacıların bildirimleriyle uygunluk göstermektedir.

Ndarathi ve Mbuthia (8), iki ayrı çiftlikte bulunan papillomlu buzağılarda yaptıkları bir çalışmada, tür spesifik aşı uyguladıkları iki çiftlikten birinde 4 hayvanda 2,5 ay içinde ve kalan 12 hayvanda 4 ay sonra tam bir iyileşmenin sağlandığını, diğerinde ise sadece aşı hazırlanan buzağıda 2 ay sonra iyileşmenin görüldüğünü, kalan 10 hayvanda ise herhangi bir gerilemenin olmadığını, Bajric ve ark. (21) da, otolog aşı uygulamalarının heterolog aşılamadan daha iyi sonuç verdiğini bildirmektedirler. Tablo 2'den anlaşılacağı üzere bu çalışmada, tür spesifik aşı grubunda bulunan 8 hastadan 4'ünde üçüncü, 2'sinde dördüncü, 1'inde beşinci ve 1'inde de altıncı kontrolde tam bir iyileşme

saptanmasına karşın, bu uygulamanın sürü spesifik ve otolog aşıya göre daha uzun sürede etkili olduğu görülmektedir. Bununla beraber, tür spesifik aşı uygulanan hastalardaki iyileşme sürelerinin, araştırmacıların (8) bildirdiği iyileşme sürelerinden çok daha kısa olduğu dikkati çekmektedir. Ndarathi ve Mbuthia (8)'nin sığırlarda papillomatosis'e sebep olan virüsün farklı antijenik varyantlarının olabileceği ve ikinci çiftlikteki tür spesifik aşı uygulamalarından başarısız sonuçlar alınmalarının, muhtemelen bu nedenden kaynaklanabileceği şeklindeki görüşleri dikkate alındığında, çalışmamızdaki tür spesifik aşı grubunda tam bir iyileşmenin görülmesi, hastalığa aynı antijenik yapıdaki bir virüsün neden olabileceğini düşündürmektedir.

Makay (22), papillomlu sığırlarda 10 ml dozda ve haftalık aralıklarla 4 kez uyguladığı sürü spesifik aşı uygulamaları ile papillomların 4-6 hafta içinde gerilediğini ve 14-16 haftalık bir sürede ise tamamen iyileştiğini bildirmektedir. Bu çalışmada da, sürü spesifik aşı uygulanan hayvanların 6'sının üçüncü ve kalan 2'sinin ise dördüncü kontrolde tam olarak iyileştiği ve bu iyileşme zamanının, araştırmacının bildirdiği süreden çok daha kısa olduğu görüldü.

Sonuç olarak; her üç aşılamadan da tam bir iyileşme sağladığı, otolog ve sürü spesifik aşılamadan tür spesifik aşıya oranla daha kısa sürede sonuç verdiği, otolog ve sürü spesifik aşılamalardaki iyileşme sürelerinde dikkate değer bir farkın olmadığı ve hazırlanışı daha kolay olan sürü spesifik aşı uygulamasının özellikle hasta sayısının fazla olduğu durumlarda daha pratik olabileceği kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. 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.
2. Mates, N., Muste, A., Oana, L., Meculoiu, D.: Observations on Papillomatosis in Animals. Rev. Romana Med. Vet., 1994; 4: 363-368.
3. Wadhwa, D.R., Prasad, B., Rao, V.N., Mohinder, S., Singh, M.: Efficacy of Auto-Immunization in Bovine Cutaneous Papillomatosis. Indian Vet. J., 1995; 72: 971-972.
4. Wadhwa, D.R., Prasad, B., Rao, V.N., Dhaliwal, A.S.: Clinico-Therapeutic and Histopathologic Studies on Bovine Cutaneous Papillomatosis. Indian J. Dairy Sci., 1996; 49: 206-208.
5. Rajguru, D.N., Panchbhai, V.S., Pargaonkar, D.R., Deshpande, B.B.: A Clinical Report on Cutaneous Caprine Papillomatosis. Indian Vet. J., 1988; 65: 827-828.
6. Milli, Ü.H., Haziroğlu, R.: Veteriner Patoloji. Medipres, Malatya, 2000.
7. 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.
8. Ndarathi, C.M., Mbuthia, P.G.: Individual Bovine-Specific and Species-Specific Autogenous Vaccine in Treatment of Bovine Cutaneous Papillomatosis. Indian J. Anim. Sci., 1994; 64: 218-221.
9. Meischke, H.R.C.: A Survey of Bovine Teat Papillomatosis. Vet. Rec., 1979; 104: 28-31.
10. Aytuğ, C.N., Görgül, S., Tuncer, Ş.D., Alaçam, E., Gökçen, H., Yılmaz, K.: Sığır Hastalıkları. 2. Baskı, Tüm Vet Hay. ve Vet. Hiz. San. Tic. Ltd. Yayın No: 3, İstanbul, 1991.

11. 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.
12. Rosenberger, G.: *Krankheiten des Rindes*. Blackwell Wissenschafts Verlag, Berlin, 1994.
13. 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.
14. Theilen, G., Wheeldon, E.B., East, N., Madewell, B., Lancaster, W.D., Munn, R.: *Goat Papillomatosis*. *Am. J. Vet. Res.*, 1985; 46: 2519-2526.
15. Studdert, M.J., McCoj, K., Alwort, M.B., Staples, P.: *Papilloma of the Ears of Calves Following Tattooing*. *Aus. Vet. J.*, 1988; 65: 399.
16. 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.
17. Naghshineh, R., Hagdoost, I.S., Mokhber-Dezfuli, M.R., Sophrabi-Hagdoost, I.: *A Retrospective Study of the Incidence of Bovine Neoplasms in Iran*. *J. Comp. Pat.*, 1991; 105: 235-239.
18. 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.
19. Abu-Samra, M.T., Aziz, M.A., Homeida, A.M.: *Clinical Observations on Bovine Papillomatosis (Warts)*. *Br. Vet. J.*, 1982; 138: 138-144.
20. Wadhwa, D.R., Rao, V.N., Mandial, R.K., Prasad, B.: *Efficacy of Anthiomaline and Autogenous Wart Vaccine in Bovine Cutaneous Papillomatosis*. *Indian J. Vet. Med.*, 1992; 12: 21.
21. Bajric, A., Ibrovic, M., Begovic, I., Smrcek, Z.: *Bovine Papillomatosis with Particular Reference to Vaccine Therapy and Prophylaxis*. *Vet. Yugoslavia*, 1974; 23: 529-534.
22. Makay, B.: *Results from Use of a Herd-Specific Inactivated Vaccine Against Bovine Papillomatosis*. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 1989; 44: 231-232.
23. Lesnik, F., Bires, J., Suli, J., Korim, P., Posivak, J., Mattova, J., Svrcek, S., Sevcikova, Z., Kvočka, V., Gaspar, V., Levkut, M., Buleca, J.: *Autovaccination and Metabolic Profiles at Bovine Papillomatosis*. *Slovensky Vet.*, 1999; 24: 290-294.
24. 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.
25. Prasad, C.B., Singh, M.P., Deokiouliyar, 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.
26. Öcal, H., Yıldız, A., Apaydın, A.M., Kaygusuzoğlu, E.: *İnek ve Düvelerde Meme Papillomatozisinin Tedavisi ve Etiyolojisi Üzerine Çalışma*. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 2001; 15: 23-26.
27. Luna, L.G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. McGraw Hill Book Co., New York, 1970.
28. Penneys, N.: *Diseases Caused by Viruses. Lever's Histopathology of the Skin*. Elder, D. (Ed)., Eighth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 569-589, 1997.
29. Taşal, İ.: *İneklerde Meme ve Meme Başında Rastlanılan Papillomların Tedavisi Üzerine Çalışma*. Doktora Tezi, S.Ü. Sağ. Bil. Enstitüsü, Konya, 1995.
30. Dinç, D.A.: *Evcil Hayvanlarda Memenin Deri Hastalıkları, Dolaşım Bozuklukları ve Operasyonları*. İlkü Matbaası, Konya, 1995.
31. Howard, J.L.: *Current Veterinary Therapy 2. Food Animal Practice*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
32. Nouriddin, M., Das, J.G.: *Bovine Cutaneous Papillomatosis*. *Agri Pract.*, 1984; 5: 33.
33. Inayat, A., Muhammed, G., Asi, M., Saqib, M., Athar, M.: *Use of Autogenous Vaccine for the Treatment of Generalized Papillomatosis in Cattle*. *Pakistan Vet. J.*, 1999; 19: 102-103.