



Investigación de la efectividad de varios métodos de tratamiento de las cabras con papilomatosis cutánea

Yakup Yıldırım^{1*} ; Gökhan Bozkurt² ; Ali Küçük³ ; İbrahim Taşal²

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Burdur, Turkey.

²Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Burdur, Turkey.

³Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine, Veterinary Training Hospital, Burdur, Turkey.

*Correspondencia: yayildirim@hotmail.com

Recibido: Abril 2021; Aceptado: Diciembre 2021; Publicado: Mayo 2022.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la efectividad de la combinación de levamisol, extracto de *Tarantula cubensis* y la combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis* en las cabras con papilomatosis cutánea. **Materiales y métodos.** Se incluyeron cuarenta cabras de pelo entre 2 y 4 años de edad en período de lactancia, que fueron diagnosticadas clínicamente de papilomatosis, y se dividieron en cuatro grupos aleatoriamente, cada uno con diez cabras. No se realizó ninguna aplicación en el grupo de control. Se administraron levamisol (5 mg/kg, por vía intramuscular), extracto de *T. cubensis* (4 ml, por vía subcutánea) y levamisol (5 mg/kg, intramuscular) y extracto de *T. cubensis* (4 ml, por vía subcutánea) a las cabras en el grupo de levamisol, grupo de extracto de *T. cubensis* y grupo combinado, respectivamente, dos veces a intervalos semanales. Todos los animales de los grupos se controlaron a intervalos de 15 días durante tres meses. **Resultados.** Si bien no se observó recuperación en el grupo de control, se observó regresión en solo el papiloma de un animal (10%). Las tasas de recuperación y regresión fueron 40% y 40% en el grupo de levamisol, 30% y 40% en el grupo de extracto de *T. cubensis* y 60% y 30% en el grupo combinado, respectivamente. **Conclusiones.** Se encontró que los tres tratamientos aplicados en las cabras para tratar la papilomatosis cutánea eran efectivos en diferentes grados. Cuando se comparó entre los grupos de tratamiento, se encontró que la combinación de extracto de levamisol + *T. cubensis* es un tratamiento más efectivo.

Palabras clave: Papilomatosis cutánea; cabra; levamisol; *Tarantula cubensis*; tratamiento (Fuente: CAB).

ABSTRACT

Objective. This study investigated the recovery effects of levamisole, *Tarantula cubensis* extract, and levamisole + *T. cubensis* extract combination on goats with cutaneous papillomatosis. **Materials and methods.** Forty hair goats between 2 and 4 years of age in the lactation period, which were clinically diagnosed as having papillomatosis, were included in the study, and they were divided into four groups randomly, each having ten goats. No application was performed on goats in the

Como citar (Vancouver).

Yıldırım Y, Bozkurt G, Küçük A, Taşal İ. Investigación de la efectividad de varios métodos de tratamiento de las cabras con papilomatosis cutánea. Rev MVZ Córdoba. 2022; 27(2):e2376. <https://doi.org/10.21897/rmvz.2376>



©El (los) autor (es) 2022. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

control group. Levamisole (5 mg/kg, intramuscularly), *T. cubensis* extract (4 ml, subcutaneously), and both levamisole (5 mg/kg, intramuscularly) and *T. cubensis* extract (4 mL, subcutaneously) were administered to the goats in the levamisole group, *T. cubensis* extract group, and combined group, respectively, two times at weekly intervals. All animals in the groups were monitored at 15-day intervals for three months. **Results.** While no recovery was observed in the control group, regression was observed in only one animal's papilloma (10%). The recovery and regression rates were 40% and 40% in the levamisole group, 30% and 40% in the *T. cubensis* extract group, and 60% and 30% in the combined group, respectively. **Conclusions.** All three treatments applied in goats for treating cutaneous papillomatosis were found to be effective in different degrees. When compared between treatment groups, levamisole+*T. cubensis* extract combination was found to be a more effective treatment.

Keywords: Cutaneous papillomatosis; goat; levamisole; *Tarantula cubensis*; treatment (Source: CAB).

INTRODUCCIÓN

Los papilomavirus tienen una estructura icosaédrica y contienen un genoma de ADN bicatenario que tiene una longitud que varía entre 6953 pb (*Chelonia mydas* papillomavirus tipo 1) y 8607 pb (papilomavirus canino tipo 1) (1,2,3). Los agentes inicialmente identificados como un género dentro de la familia Papoviridae se transformaron más tarde en una familia llamada Papillomaviridae (1). Hasta ahora, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha identificado y clasificado más de 280 tipos de papilomavirus en 49 géneros diferentes (4). Los tipos de virus de estos agentes que causan infección en animales se incluyen en 32 géneros diferentes (5).

El primer informe sobre la detección clínica de papilomatosis en cabras se publicó en 1954 (6). En un estudio, el virus del papiloma de *Capra hircus* tipo 1 se identificó a partir de piel de cabra sana (7). En otro estudio, se detectaron virus en dos cabras con múltiples lesiones neoplásicas cutáneas y oculares (8). En un estudio molecular en una cabra con papilomatosis cutánea del pezón, se aisló en Turquía un nuevo tipo de papilomavirus, que está en estrecha relación antigénica con BPV-6 en el género *Xipapillomavirus* (9). Aunque la papilomatosis caprina se considera que es específica de la cepa y el tejido, también se ha informado en muchos estudios sobre la infección cruzada entre diferentes tipos (10,11). El virus, que puede causar infección en todos los vertebrados, afecta los tejidos epiteliales y mucosos y crea lesiones caracterizadas por fibropapilomas, papilomas y neoplasias (12,13,14).

El virus del papiloma se transmite entre animales a través de muchos métodos diferentes. Uno de

los métodos de transmisión es el contacto directo (5,14). Sin embargo, el equipo de ordeño, marcado de orejas, alimentación y cultivo (cabestro, bozal, etc.) que está contaminado con animales infectados también tienen un papel en la transmisión indirecta. Además, algunos estudios afirman que puede existir una transmisión por artrópodos y el coito (12,14). Factores como la desnutrición, el desequilibrio hormonal, las mutaciones y la exposición prolongada a la luz solar que causan inmunosupresión en los animales también son factores de riesgo para la aparición de infecciones (15).

Los papilomavirus tienen una gran afinidad por los epitelios cutáneos y mucosos. Como el agente causante no puede penetrar la piel, las lesiones generalmente aparecen en áreas donde la integridad de la piel está dañada (abrasión y herida) (16). Se clasifican en formas filiformes, pedunculadas y atípicas (17,18). Los papilomas se encuentran generalmente en la cabeza, el cuello, la ubre y el pezón, el abdomen y la mucosa del canal digestivo y genital (12,19). La papilomatosis cutánea es la lesión más común causada por virus del papiloma en rumiantes (11). Los papilomas que se presentan en las ubres de los animales de los rebaños lecheros disminuyen la producción de leche debido a las dificultades del ordeño. Además, las lesiones por papilomatosis en la piel mamaria pueden provocar infecciones secundarias y mastitis (20,21).

Rara vez se necesita un diagnóstico de laboratorio, ya que los signos clínicos son bastante característicos de la papilomatosis (12). Sin embargo, los métodos de laboratorio como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dot blot, Southern blot, inmunohistoquímica y microscopía electrónica se utilizan en los casos cuando el diagnóstico clínico es difícil (11,12,22).

Los papilomavirus causan pérdidas económicas a la industria láctea debido a la aparición de tumores benignos o malignos en los animales afectados (11). Tenemos muchos métodos que se pueden utilizar en el tratamiento de animales infectados para evitar pérdidas económicas. Los métodos quirúrgicos (electrocauterio, ligadura y crioterapia) (23), homeopatía, farmacoterapia inmunomoduladora y antibioterapia (24,25,26), inyecciones químicas como tiomalato de litio y antimonio (26), autovacunación y autohemoterapia son algunos de estos métodos. (23,27).

El levamisol y el extracto de *Tarantula cubensis*, que se han introducido en los últimos años y son eficaces en el tratamiento de muchas infecciones, se encuentran entre los tratamientos más importantes. El levamisol es un antihelmíntico comúnmente utilizado en el tratamiento de infestaciones parasitarias en animales de granja (28). También se le conoce como un potente inmunomodulador y se ha informado que es eficaz en el tratamiento de enfermedades crónicas, formaciones tumorales o inflamaciones al estimular la inmunidad celular de los animales inmunosuprimidos (28,29). Además, el extracto de *T. cubensis* tiene un efecto inmunoestimulador sobre el metabolismo y puede utilizarse como método homeopático en el tratamiento de enfermedades (30,31). Este extracto se ha utilizado para tratar tumores mamarios en perros, enfermedades de las patas del ganado, fiebre aftosa, papilomatosis, ectima (orf), abscesos y úlceras (32,33).

Este estudio tiene como objetivo determinar la efectividad de la combinación de levamisol, extracto de *T. cubensis* y levamisol + extracto de *T. cubensis* en el tratamiento de la papilomatosis cutánea de ubre diagnosticada clínicamente y por PCR en cabras. Además, la puntuación de la Prueba de Mastitis de California (CMT) también se controló para determinar la salud mamaria durante todo el período de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material animal. El material animal estuvo constituido por 40 cabras de pelo con papilomatosis de ubres entre 2 y 4 años de edad al $30 \pm 5^{\circ}$ día de la lactancia. Durante el examen clínico, se determinó que la mayoría de los papilomas estaban localizados en mitades de ubre, y también había lesiones en el cuello (una cabra), región interescapular (una cabra) y regiones abdominal y torácica (dos cabras)

en algunos casos. En este estudio, se utilizó la PCR, un método de diagnóstico bien conocido, para diagnosticar la infección por el virus del papiloma caprino. Se tomaron muestras de cabras con múltiples formaciones tumorales cutáneas para el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma caprino, que ocurre comúnmente en los rebaños. Las muestras se obtuvieron después de limpiar la zona con agua y jabón y descontaminarla con etanol al 70%. Los segmentos de verrugas se eliminaron mediante una incisión paralela en la superficie de la piel utilizando un bisturí estéril desechable y se mantuvieron en un tubo estéril. Se aplicó PCR según el procedimiento. Se encontró que la muestra era positiva para el ácido nucleico del virus del papiloma de cabra.

Todo el muestreo se realizó después de la aprobación de los comités de ética locales para estudios con animales. Esta investigación se realizó después de la aprobación del Consejo de Ética Local de Pruebas con Animales de la Universidad de Burdur Mehmet Akif Ersoy (Número de aprobación: MAKÜ-HADYEK-2019 / 72-605).

La determinación de grupos y métodos de tratamiento. Las cabras con papilomatosis cutánea de la ubre se dividieron en cuatro grupos, cada uno con diez cabras: grupo de levamisol, grupo de extracto de *T. cubensis*, grupo de combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis* y grupo de control. Se administró levamisol (Actipar®, Alke) a las cabras del grupo de levamisol (5 mg / kg, por vía intramuscular) y extracto de *T. cubensis* (Theranekron®, Richter Pharma) a las cabras del grupo de extracto de *T. cubensis* (4 ml, por vía subcutánea) dos veces a intervalos semanales. Tanto el levamisol como el extracto de *T. cubensis* se administraron a las cabras del grupo de combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis* en la misma dosis y de la misma forma que los otros grupos de tratamiento. No se realizó ninguna aplicación a las cabras del grupo de control durante el estudio.

La evaluación de regresión y recuperación. Se verificaron las mitades de la ubre con papilomatosis para detectar regresión y recuperación en cada examen. La desaparición completa de los papilomas en ambos lóbulos de la ubre se describió como recuperación. Además, la reducción parcial de los papilomas en la ubre o la separación del tejido sin sangrar cuando se toca se describió como regresión. Si hay una recuperación parcial o regresión en alguna de las mitades de la ubre, esto no se describe como recuperación.

Observación clínica y prueba de mastitis de California (CMT). Todos los grupos fueron examinados clínicamente a intervalos de 15 días durante tres meses después del tratamiento. Se registró el estado de regresión y recuperación de los casos de papilomatosis en la ubre o los pezones y otras áreas. Además de esto, las puntuaciones del recuento de células somáticas de la leche (SCC) se controlaron cualitativamente con CMT. La leche se extrajo de las mitades de cada ubre. Antes de recolectar las muestras de leche, se limpiaron los pezones con alcohol al 70%. Primero, se tomaron varias muestras de leche en vasos de tiras y se examinó físicamente la leche. Aproximadamente 10 mL de la muestra de leche se tomaron en vasos de CMT y se mezclaron con la solución de CMT a la misma velocidad. La puntuación de la CMT fue evaluada por un solo observador. Las puntuaciones de las células somáticas de la leche se clasificaron como 0, trazas, +1, +2 y +3 (34).

Evaluación estadística. Se utilizó el análisis estadístico de chi-cuadrado durante la evaluación estadística de regresión y recuperación entre grupos, y se utilizó ANOVA (programa de paquete de Minitab 16) para evaluar la puntuación CMT.

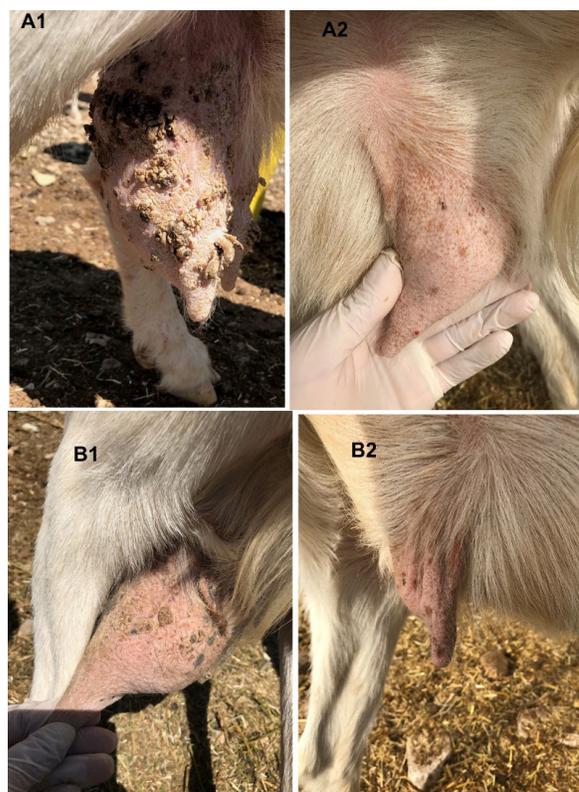


Figura 1. Pretratamiento (A1) y postratamiento (A2) en el grupo de extractos de *T. cubensis*. Pretratamiento (B1) y postratamiento (B2) en el grupo de levamisol.

RESULTADOS

No hubo recuperación ni regresión en ningún grupo dentro de los primeros 30 días posteriores al tratamiento. Se detectaron tasas de regresión y recuperación, respectivamente, como 40% y 40% en el grupo de levamisol (Figura 1, B1 y B2), 40% y 30% en el grupo de extracto de *T. cubensis* (Figura 1, A1 y A2), 30% y 60% en el grupo de combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis* (Figura 2, C1 y C2), y 10% y 0% en el grupo de control al final del período de seguimiento de 90 días (Figura 2, D1 y D2). Mientras que la tasa más alta de regresión se encontró en el grupo de levamisol y el grupo de extracto de *T. cubensis*, la tasa de recuperación más alta se encontró en el grupo de combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis*. No se observó recuperación en el grupo de control. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de tasas de regresión. Hubo una diferencia significativa entre el grupo de control, el grupo combinado y el grupo de levamisol en términos de tasas de recuperación ($P < 0.05$). La regresión y la recuperación se detectaron principalmente dentro de los 75 a 90 días ($p > 0.05$) (Tabla 1).

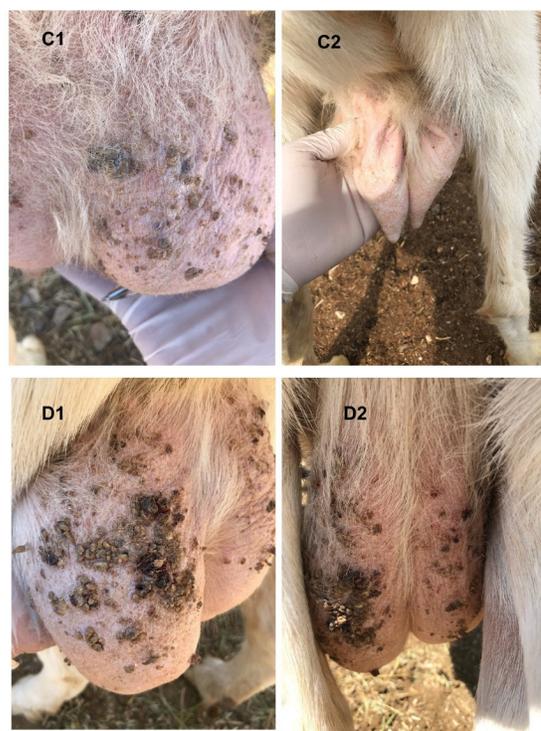


Figura 2. Pretratamiento (C1) y postratamiento (C2) en el grupo de combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis*. Pretratamiento (D1) y postratamiento (D2) en el grupo control. No se observó recuperación en el grupo de control (D2).

Tabla 1: Regresión y recuperación de la papilomatosis de ubre por horario laboral

Grupos	Estado	Horario de trabajo (días)						Total* (n)	Total (%)
		15	30	45	60	75	90		
Levamisol (n=10)	Regresión	-	-	-	-	2	2	4	40
	Recuperación	-	-	-	-	2	2	4 ^{b,c}	40
<i>T. cubensis</i> extracto (n=10)	Regresión	-	-	-	1	1	2	4	40
	Recuperación	-	-	1	1	1	-	3 ^{a,b,c}	30
Levamisole+ <i>T. cubensis</i> extracto (n=10)	Regresión	-	-	-	1	2	-	3	30
	Recuperación	-	-	1	2	2	1	6 ^{b,c}	60
Control (n=10)	Regresión	-	-	1	1	-	1	1	10
	Recuperación	-	-	-	0	-	-	0 ^a	0

*La evaluación estadística se realizó entre líneas. Los valores de las filas con diferentes letras en superíndice son significativamente diferentes a $p < 0.05$

Las puntuaciones de CMT se evaluaron por separado para cada mitad de la ubre. No hubo diferencia estadística significativa entre antes y después del tratamiento ($p > 0.05$). Mientras que la puntuación de CMT disminuyó en el grupo de levamisol y combinado, aumentó parcialmente en el grupo de *T. cubensis* y el grupo de control. Durante el estudio, no se observó mastitis clínica en las cabras.

DISCUSIÓN

Los papilomavirus son los agentes virales que causan formaciones tumorales benignas proliferativas, neoplasias e hiperplasia en tejidos cutáneos o viscerales (12,17). El virus, que se ha extendido por todo el mundo, también causa infecciones en mamíferos, aves, peces y reptiles (11). El agente del papiloma causa lesiones crónicas, contagiosas, benignas o malignas en animales como cabras, vacas y ovejas, que se utilizan para la producción de leche y carne. Da lugar a pérdidas económicas a gran escala (3,11).

La mastitis que puede ocurrir en cabras durante el proceso de estudio fue monitoreada con CMT (34). En nuestro estudio, no se observó ningún caso clínico de mastitis durante las observaciones clínicas. Esto puede atribuirse al hecho de que las cabras utilizadas en el estudio no tuvieron una alta producción de leche, se observó la ausencia de infecciones bacterianas secundarias y los animales eran jóvenes. Además, se puede explicar que los papilomas aumentaron en las cisternas mamarias más que en los pezones, y la descendencia succionó los pechos de la madre constantemente.

Se utilizan muchos métodos en el tratamiento de la papilomatosis en animales. Algunos de estos métodos son la vacunación en cultivo celular, la autovacunación, la inmunomodulación, la autohemoterapia, la homeopatía, las intervenciones quirúrgicas y el tratamiento con antibióticos (azitromicina) y componentes químicos. La activación del sistema inmunológico es esencial en el tratamiento de la papilomatosis. La inmunidad celular juega un papel más activo que la inmunidad humoral en respuesta a la papilomatosis (14). Se ha determinado que el levamisol aumenta las actividades de los linfocitos T y macrófagos en mamíferos inmunosuprimidos o sanos (28). El extracto de *T. cubensis* se probó para el tratamiento de tumores del pezón (32), papilomatosis oral en perros (29,31) y papilomatosis cutánea en bovinos (24,33). Para el tratamiento de la papilomatosis cutánea en cabras (30), se realizó autohemoterapia en dos cabras con papilomatosis en el pezón y la ubre, y el tratamiento resultó exitoso.

Çam et al (24) utilizaron extracto de *T. cubensis* para el tratamiento de bovinos con papilomatosis cutánea y lo aplicaron cinco veces a intervalos de 5 días con una dosis subcutánea de 7.5 ml/día. Se observó recuperación en el 70% de los animales al final del estudio. De manera similar, Paksoy et al (33) informaron que el extracto de *T. cubensis* se administró a vacas con papilomatosis del pezón dos veces a intervalos semanales por vía subcutánea, y todos los animales se recuperaron. Icen et al (31) aplicaron extracto de *T. cubensis* para tratar la papilomatosis oral canina mediante inyección subcutánea a una dosis de 2.5 ml/ 10

kg dos veces por semana durante tres semanas. Como resultado de estos tratamientos, el 70% de los perros con papilomatosis se recuperaron. En otro estudio similar, Tekelioğlu et al (29) aplicaron extracto de *T. cubensis* en perros con papilomatosis tres veces a intervalos de 5 días con una dosis subcutánea de 2 ml / 10 kg y repitieron la misma dosis en la primera y tercera semanas después de la última inyección. Al final del tratamiento, el 30% de los perros se recuperaron.

En este estudio, se investigaron las tasas de recuperación y regresión del extracto de *T. cubensis* sobre la papilomatosis cutánea de cabra, y estos efectos se determinaron como 30% y 40%, respectivamente (Tabla 1). Este resultado apoya los resultados de otros estudios de investigación.

Otro método utilizado en el tratamiento de la papilomatosis es el levamisol. Çam et al (24) administraron levamisol a 10 bovinos con papilomatosis. Se aplicó levamisol durante dos días con una dosis subcutánea de 2.5 mL/kg/día a intervalos de 5 días, y este tratamiento se repitió durante cinco semanas. Al final de una observación de 3 meses, se observó una tasa de recuperación del 90%. Paksoy et al (33) inyectaron levamisol en ocho bovinos con papilomas de ubre mediante inyección intramuscular dos veces a intervalos semanales con una dosis de 5 mg/kg y observaron una tasa de recuperación del 50%. Tekelioğlu et al (29) realizaron el tratamiento con una combinación de levamisol y azitromicina en seis perros con papilomatosis cutánea. La combinación de una dosis de 2 mg/kg de levamisol y una dosis de 10 mg / kg de azitromicina se administró por vía oral una vez al día durante diez días. Se observó una tasa de recuperación del 33%. En estudios realizados por Paksoy et al (33), Tekelioğlu et al (29) y Çam et al (24), se ha informado que dosis repetidas e inyecciones a largo plazo aumentan la probabilidad de éxito en el tratamiento de casos de papilomatosis con levamisol.

En nuestro estudio, la tasa de recuperación de las cabras aplicadas con levamisol se determinó como 40% (4/10). Esta tasa fue diferente a la de estudios anteriores. Se concluyó que la razón de esta diferencia podría deberse a que la investigación se realizó en diferentes especies, los factores de estrés (clima, lactancia, falta de cuidados y alimentación, etc.) afectaron negativamente el estado inmunológico de los animales utilizados en el estudio, y las cabras tenían una infección por papilomatosis muy grave.

En este estudio, se probó una combinación de levamisol y extracto de *T. cubensis* como un nuevo método en el tratamiento de la papilomatosis. En cabras administradas con esta combinación, se observó una tasa de recuperación del 30% (3/10) y una tasa de regresión del 60% (6/10) (Figura 2). En la literatura anterior, no se ha encontrado ninguna investigación sobre el tratamiento de la papilomatosis en la que tanto el levamisol como el extracto de *T. cubensis* se usaron juntos. Por tanto, este estudio puede considerarse un nuevo método para el tratamiento de la papilomatosis. Sin embargo, repetir la investigación en diferentes especies animales y con un mayor número de animales puede proporcionar resultados más significativos.

En conclusión, la administración de levamisol, extracto de *T. cubensis* y combinación de levamisol + extracto de *T. cubensis* a cabras con papilomatosis proporcionó diferentes tasas de recuperación. Se descubrió que la dosis combinada de levamisol y extracto de *T. cubensis* es un tratamiento más eficaz. Se deben realizar más investigaciones para determinar los efectos inmunomoduladores, inmunoestimuladores y hematopoyéticos de los tratamientos utilizados en este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declararon que no existen conflictos de intereses y todos los autores han leído y aprobado el manuscrito antes de su presentación.

REFERENCIAS

1. King AMQ, Adams MJ, Carsten EB, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy: Classification and nomenclature of viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier Inc. 2012.
2. Van Doorslaer K. Evolution of the Papillomaviridae. *Virol.* 2013; 445(1-2):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.012>
3. Araldi RP, Assaf SMR, De Carvalho RF, Caldas MA, De Carvalho R, De Souza JM, Magnelli RF, Modolo DG, Roperto FP, Stocco RC, Beçak W. Papillomaviruses: a systematic review. *Genet Mol Biol* 2017; 40:1-21. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0128>
4. Araldi RP, Melo TC, Neves AC, Spadacci-Morena DD, Magnelli RF, Modolo DG, De Sa Junior PL, Mazucchelli-de-Souza J, Carvalho RF, Beçak W, Stocca RC. Hyperproliferative action of bovine papillomavirus: genetic and histopathological aspects. *Genet Mol Res.* 2015; 14(4):12942-12954. <https://doi.org/10.4238/2015.October.21.15>
5. Rector A, Van Ranst M. Animal papillomaviruses. *Virol.* 2013; 445(1-2):213-223. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.007>
6. Moulton JE. Cutaneous papillomas on the udders of milk goats. *North American Veterinarian.* 1954; 35:29-33.
7. Van Doorslaer K, Rector A, Vos P, Van Ranst M. Genetic characterization of the capra hircus papillomavirus: A novel close-to-root artiodactyl papillomavirus. *Virus Res.* 2006; 118(1-2):164-169. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.12.007>
8. Simeone P, Romanucci M, Rizzo C, Brandi R, Malatesta D, Di Guardo G, Bongiovanni L, Salda LD, Venuti A. Papillomaviruses in multiple tumours of twin goats. *Open Vet.* 2008; 2:33-36. <https://doi.org/10.2174/1874318808002010033>
9. Dogan F, Dorttas SD, Dağalp SB, Ataseven VS, Alkan F. A teat papillomatosis case in a Damascus goat (Shami goat) in Hatay province, Turkey: a new putative papillomavirus? *Arch Virol.* 2018; 163(6):1635-1642. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3781-2>
10. Lunardi M, Alfieri AA, Otonel RAA, De Alcantara BK, Rodrigues WB, De Miranda AB, and Alfieri AF. Genetic characterization of a novel bovine papillomavirus member of the Deltapapillomavirus genus. *Vet Microbiol.* 2013; 162(1):207-213. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.08.030>
11. Daudt C, Da Silva FRC, Lunardi M, Alves CBDT, Weber MN, Cibulski SP, Alfieri AF, Alfieri AA, Canal CW. Papillomaviruses in Ruminants: An update. *Transbound Emerg Dis.* 2018; 65(5):1381-1395. <https://doi.org/10.1111/tbed.12868>
12. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Papillomaviridae and Polyomaviridae. In: Fenner's Veterinary Virology. 5th ed, Academic Press, London. 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800946-8.00011-8>
13. Tan MT, Yıldırım Y, Sözmen M, Dağalp SB, Yılmaz V, Kırmızıgül AH, and Gökçe E. A histopathological, immunohistochemical and molecular study of cutaneous bovine papillomatosis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2012; 18:739-744. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.5341>
14. Ugochukwu ICI, Aneke CI, Idoko IS, Sani NA, Amoche AJ, Mshiela WP, Ede RE, İbrahim NDG, Njoku CIO, Sackey AKB. Bovine papilloma: aetiology, pathology, immunology, disease status, diagnosis, control, prevention and treatment: a review. *Comp Clin Path.* 2019; 28:737-745. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2785-3>
15. Hamad MA, Al-Shammari AM, Odisho SM, Yaseen NY. Molecular and phylogenetic analysis of bovine papillomavirus type 1: first report in Iraqi cattle. *Adv Virol.* 2016; 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/2143024>
16. Nasir L, Brandt S. Papillomavirus associated diseases of the horse. *Vet Microbiol.* 2013; 167(1-2):159-167. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.08.003>
17. Da Silva FRC, Daudt C, Streck AF, Weber MN, Filho RVL, Driemeier D, Canal CW. Genetic characterization of Amazonian bovine papillomavirus reveals the existence of four new putative types. *Virus Gen.* 2015; 51(1):77-84. <https://doi.org/10.1007/s11262-015-1220-y>

18. Lunardi M, Tozato CC, Alfieri AF, De Alcantara BK, Vilas-Boas LA, Otonel RAA, Headley SA, Alfieri AA. Genetic diversity of bovine papillomavirus types, including two putative new types, in teat warts from dairy cattle herds. *Arch Virol*. 2016; 161(6):1569-1577. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2820-0>
19. Roperto S, Russo V, Leonardi L, Martano M, Corrado F, Riccardi MG, Roperto F. Bovine papillomavirus type 13 expression in the urothelial bladder tumours of cattle. *Transbound Emerg Dis*. 2016; 63(6):628-634. <https://doi.org/10.1111/tbed.12322>
20. Sharma S, Mahajan V, Gupta DK, Singh RS, Bansal BK. An epidemiological and pathological study of teat papillomas in caprines. *Intas Polivet*. 2015; 16:119-120. <https://www.karger.com/INT>
21. Zhu W, Yuan D, Norimine J, Gao N, Fan S, Du Y, Li F, Yang M, Hu S, Dong J. Teat papillomatosis in dairy herds: First detection of bovine papillomavirus type 10 in China. *J Vet Med Sci*. 2019; 81(7):1063-1066. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0449>
22. Munday JS. Bovine and human papillomaviruses: A comparative review. *Vet Pathol*. 2014; 51(6):1063-1075. <https://doi.org/10.1177/0300985814537837>
23. Ranjan R, Ghumman SPS, Bhatt GR, Singh RS. Efficacy of autogenous vaccine and auto-hemotherapy in bovine cutaneous papillomatosis. *Intas Polivet*. 2013; 14:411-414. <https://www.thefreelibrary.com/Efficacy+of+autogenous+vaccine+and+auto-hemotherapy+in+bovine...-a0375288607>
24. Çam Y, Kibar M, Atasever A, Atalay Ö, Beyaz L. Efficacy of levamisole and tarantula cubensis venom for the treatment of bovine cutaneous papillomatosis. *Vet Rec*. 2007; 160(14):486-488. <https://doi.org/10.1136/vr.160.14.486>
25. Zafar MA, Hasan M, Riaz A, Shamim A, Iqbal F, Yousaf A. Comparative therapeutic evaluation of partial excision of lesions and administering autogenous vaccine along with immune-modulators for the treatment of bovine papillomatosis. *Vet Scie Res Review*. 2015; 1:6-9. <http://dx.doi.org/10.17582/journal.vsr/2015.1.1.6.9>
26. Vijayasarithi MK, Shebaa A, Venkatesan M. Therapeutic management of bovine calf papillomatosis. *Indian Vet*. 2018; 95(09):60-61. <http://ivj.org.in/users/members/viewa>
27. Kale M, Saltık HS, Hasircioğlu S, Yıldırım Y, Yavru S, Mamak N, Atılı K. Treatment of bovine papillomavirus-induced teat warts in a cow by using podophyllin magistral formula and autologous vaccine applications together. *Indian J Anim Res*. 2019; 53:832-836. <https://doi.org/10.18805/ijar.B-911>
28. Renoux G. The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs*. 1980; 20(2):89-99. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020020-00001>
29. Tekelioğlu BK, Parkan C, Yılmaz A, Turan N, Gürel A, Berber K, et al. Canine papillomatosis: Clinical outcome after oral isotherapy, subcutaneous tarantula cubensis venom and oral levamisole-azithromycin treatment. *Bulg J Vet Med*. 2017; 20(Suppl. 1):248-253. <http://unisz.bg/truni6/wp-content/uploads/vmf/file/43%20Tekelioglu+.pdf>
30. Dhule SJ. Auto-Haemotherapy for management of caprine papillomatosis. *Intas Polivet*. 2013; 14(2):425-426. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/FullTextPDF/2014/20143138960.pdf>
31. İçen H, Sekin S, Simsek A, Kochan A, Tunik S. The efficacy of tarantula cubensis extract (theranekron) in treatment of canine oral papillomatosis. *AJAVA*. 2011; 6(7):744-749. <https://scialert.net/abstract/?doi=ajava.2011.744.749>
32. Gültiken N, Vural RM. The effect of tarantula cubensis extract applied in pre and postoperative period of canine mammary tumours. *JIVS*. 2007; 2:13-23. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/268754>
33. Paksoy Z, Gulesci N, Kandemir FM, Dinçel GD. Effectiveness of levamisole and tarantula cubensis extract in the treatment of teat papillomatosis of cows. *Indian J Anim Res*. 2015; 49(5):704-708. <https://doi.org/10.18805/ijar.5586>
34. McDougall S, Murdough P, Pankey W, Delaney C, Barlow J, Scruton D. Relationships among somatic cell count, California mastitis test, impedance and bacteriological status of milk in goats and sheep in early lactation. *Small Ruminant Res*. 2001; 40(3):245-254. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(01\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(01)00185-7)