

# ĐÁP ỨNG KHÁNG THỂ ĐỐI VỚI VACXIN TẠI CHỖ PHÒNG LIÊN CẦU KHUẨN TRÊN HEO CAI SỮA TẠI TIỀN GIANG

Lê Thái Thuận<sup>1</sup>, Thái Quốc Hiếu<sup>1</sup>, Ngô Thị Hoa<sup>2</sup>,  
Hồ Diễm Phúc<sup>2</sup>, Đường Chi Mai<sup>3</sup>, Trần Thị Dân<sup>3</sup>, Nguyễn Ngọc Tuấn<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

Mục đích của nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng kháng thể của vacxin tại chỗ chống liên cầu khuẩn trên heo cai sữa tại Tiền Giang. Tổng cộng 54 mẫu phết họng từ 3 trại từng xảy ra bệnh liên quan đến liên cầu khuẩn (*Streptococcus suis* - *S. suis*) đã được thu thập làm vật liệu cho nghiên cứu này. Các serotype 2 với 4 gen gây độc (sly<sup>+</sup>mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>), serotype 1/2 với 3 gen gây độc (mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>) và serotype 31 với 2 gen gây độc (sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>) được phân lập lần lượt từ trại 1, 2 và 3 đã được dùng để điều chế vacxin tại chỗ cho từng trại. Ở mỗi trại, 30 heo 4 tuần tuổi (trại 1 hoặc 2) và 30 heo 6 tuần tuổi (trại 3) đã được chia làm 3 nhóm. Nhóm 1, 2 và 3 được tiêm lần lượt nước muối sinh lý, chất bổ trợ và vacxin tại chỗ phòng *S. suis*. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tăng hàm lượng kháng thể ( $P < 0,05$ ) của heo 6 – 8 tuần tuổi (trại 1 và 2) và heo 10 tuần tuổi (trại 3) và hàm lượng kháng thể này vẫn duy trì ở mức cao đến cuối thí nghiệm. Các nhóm heo đối chứng cũng có hàm lượng kháng thể tăng nhẹ, có thể do các heo này đã bị nhiễm vi khuẩn *S. suis* tự nhiên. Tóm lại, heo đã có đáp ứng kháng thể đặc hiệu sau khi tiêm phòng bằng vacxin tại chỗ với các chủng vi khuẩn mang gen gây độc phân lập tại trại, hy vọng sẽ giúp phòng và kiểm soát bệnh do *S. suis* trên heo.

*Từ khóa:* heo cai sữa, *Streptococcus suis*, vacxin tại chỗ, Tiền Giang.

## Antibody response to an autogenous vaccine against *Streptococcus suis* in weaning piglets in Tien Giang province

Le Thai Thuan, Thai Quoc Hieu, Ngo Thi Hoa,  
Ho Diem Phuc, Duong Chi Mai, Tran Thi Dan, Nguyen Ngoc Tuan

## SUMMARY

The objective of this study aimed at evaluating the antibody response to an autogenous vaccine against *Streptococcus suis* in the weaning piglets in Tien Giang province. A total of 54 throat swab samples were collected from 3 farms with a history of *S. suis* infection in the weaning piglets and growers as the materials for this study. Three strains, including sly<sup>+</sup>mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup> *S. suis* serotype 2, mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup> *S. suis* serotype 1/2 and sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup> *S. suis* serotype 31 isolated from farm 1, 2 and 3 were used for producing autogenous *S. suis* bacterins, respectively. In each farm, 30 piglets at 4 weeks old (farm 1 or 2) and 30 piglets at 6 weeks old (farm 3) were allotted to three treatment groups. Group 1, 2 and 3 were injected with physiological saline solution, adjuvants and autogenous *S. suis* bacterins, respectively. As a result, the antibody response of the piglets was increased significantly ( $P < 0.05$ ) at the 6th and 8th weeks (farm 1 and 2) and the 10th week (farm 3) after vaccination with the autogenous vaccines and the high antibody level was remained until the end of the experiments. In the control groups (group 1 and 2), the antibody level of the piglets was slightly increased, this might be the antibody response to a natural infection. It is concluded that, the weaning piglets produced specific antibody response after vaccinating autogenous vaccines with the virulent *S. suis* strains, expecting that this vaccine can be used to prevent *S. suis* infection in pigs.

*Keywords:* weaning piglets, *Streptococcus suis*, auto vaccine, Tien Giang province.

<sup>1</sup>. Chi Cục Chăn nuôi và Thú y Tiền Giang

<sup>2</sup>. Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford

<sup>3</sup>. Đại học Nông lâm Tp. HCM

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền Giang là tỉnh chăn nuôi heo trọng điểm với tổng đàn 582.088 con [1], đứng đầu vùng Đồng bằng sông Cửu Long, đứng hàng thứ 2 của các tỉnh, thành phía Nam (sau tỉnh Đồng Nai). Tuy nhiên, tỷ lệ cơ sở chăn nuôi áp dụng an toàn sinh học còn chưa cao, tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều mầm bệnh xâm nhập vào trại hoặc nhiễm trùng kể phát khi heo giảm sức đề kháng, đặc biệt là *Streptococcus suis* (*S. suis*). Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã xác định, *S. suis* có khoảng 35 serotype (từ serotype 1 đến 34 và serotype 1/2); trong đó, serotype 1, 2, 1/2, 3, 7, 8, 9, 14 gây bệnh trên heo và serotype 2, 4, 14, 16, 31 gây bệnh trên người. Nghiên cứu ở tỉnh Tiền Giang trong giai đoạn đầu của dịch bệnh tai xanh trên heo (Porcine Reproductive Respiratory Syndrome - PRRS) năm 2010 cho thấy, có 255 heo mắc bệnh tai xanh có nhiễm *S. suis* (14,5%), trong đó, *S. suis* serotype 2 chiếm tỷ lệ 5,49%; tại các cơ sở giết mổ heo tập trung của tỉnh, có 40% heo mang trùng *S. suis* với serotype 2 chiếm tỷ lệ 8% [2]. Năm 2015, tỉnh Tiền Giang đã ghi nhận có 10 bệnh nhân bị nhiễm *S. suis*, trong đó có một bệnh nhân ở huyện Cai Lậy đã tử vong. Do đó, đề tài này được thực hiện nhằm mục đích đánh giá đáp ứng kháng thể đối với các chủng kháng nguyên *S. suis* được phân lập tại thực địa nhằm góp phần trong việc phòng chống bệnh liên cầu trùng trên heo cai sữa do *S. suis* gây ra. Đề tài được thực hiện dưới sự đồng ý của Sở Nông nghiệp và Phát triển nông thôn, Sở Khoa học và Công nghệ tỉnh Tiền Giang; và được phê duyệt của Ủy ban nhân dân tỉnh Tiền Giang, Chi cục Chăn nuôi và Thú y Tiền Giang phối hợp với Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, trường Đại học Nông lâm thành phố Hồ Chí Minh.

## II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Vật liệu

Các trang thiết bị và hóa chất phục vụ cho nghiên cứu được cung cấp bởi Phòng Thí nghiệm của Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Tạo vaccin tại chỗ phòng liên cầu khuẩn trên heo

Tổng số 54 mẫu phết họng từ trại 1, 2 và 3 có lịch sử xảy ra bệnh liên quan đến liên cầu khuẩn *S. suis* đã được thu thập (18 mẫu/trại). Mẫu thu thập được chuyển về phòng thí nghiệm của Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford để phân lập, định danh và xác định gen gây độc theo các bước sau:

+ Phân lập *S. suis*: Sử dụng phương pháp vi sinh truyền thống.

+ Định danh: Sử dụng phản ứng ngưng kết nhờ vào test APISrep (Đan Mạch).

+ Xác định gen gây độc: Sử dụng phương pháp PCR xác định các gen gây độc chủ yếu (*sly*, *mrp*, *sspA* và *ssnA*) dựa vào các nghiên cứu trước đây (để chọn chủng tạo vaccin tại chỗ).

Xác định khả năng tăng trưởng của *S. suis* dựa theo kết quả đường cong tăng trưởng bằng phương pháp Miles-Misra.

Điều chế vaccin tại chỗ: kháng nguyên từ *S. suis* serotype 1/2, 2 và 31 đã bị bất hoạt bởi formalin 0,5%, chất bổ trợ Freund hoàn toàn (Freund's Complete Adjuvant) theo tỷ lệ 1:1, đảm bảo sản phẩm chứa khoảng  $10^8$  CFU/liều.

#### 2.2.2. Thực nghiệm vaccin tại chỗ phòng bệnh liên cầu khuẩn

Bố trí thí nghiệm được thực hiện tại 3 trại 1, 2 và 3 được đề cập ở trên. Ở mỗi trại, chọn 30 heo con sau cai sữa từ 3 heo nái và được phân bố đồng đều về giới tính, khối lượng và nguồn gốc nái vào ba lô 1, 2 và 3 (lô tiêm nước muối sinh lý, chất bổ trợ Freund hoàn toàn (FCA) và vaccin tại chỗ). Trong nghiên cứu này, mỗi heo của trại 1 hoặc 2 được tiêm nước muối sinh lý hoặc chất bổ trợ hoặc vaccin tại chỗ (tiêm bắp 1ml/con) vào lúc 4 tuần và 6 tuần tuổi. Trong khi đó, heo thí nghiệm ở trại 3 được tiêm vào lúc 6 tuần và 8 tuần tuổi.

Sau mỗi lần tiêm, theo dõi sức khỏe đàn heo trong vòng 24-72 giờ bằng cách đo thân nhiệt

và theo dõi phản ứng sau tiêm. Mẫu huyết thanh trên heo được tiến hành thu thập vào lúc heo được 4, 6, 8, 12 tuần tuổi (trại 1 và 2) và lúc heo 6, 8, 10 và 14 tuần tuổi (trại 3) nhằm xác định kháng thể kháng liên cầu khuẩn. Định lượng kháng thể của heo thí nghiệm bằng kỹ thuật ELISA dựa vào giá trị ELISA UNIT; trong đó, giá trị ELISA UNIT = OD450nm/Cut-off. Phản ứng ELISA được tối ưu hóa bằng phương pháp checkerboard. Dựa vào kết quả tối ưu hóa phản ứng ELISA, nồng độ tối ưu của kháng nguyên (serotype *S. suis*) và độ pha loãng tối ưu của huyết thanh ở từng trại 1, 2 và 3 lần lượt là 10, 5 và 10 µg/ml; 1/400, 1/200 và 1/400. Đọc kết quả đo OD ở bước sóng 450nm. Trong nghiên cứu này, giá trị đơn vị ELISA từ 1.000 trở lên là dương tính; ngược lại, dưới 1.000 là âm tính.

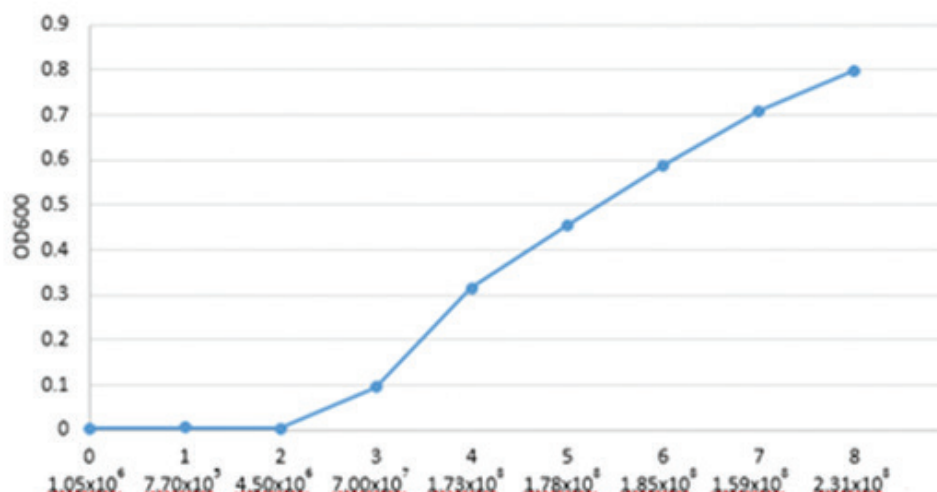
### 2.2.3. Xử lý số liệu

Khác biệt về mức kháng thể (giá trị đơn vị ELISA) giữa 3 lô ở mỗi trại được so sánh bằng trắc nghiệm F một yếu tố. Kết quả về tần suất của những phân lập vi khuẩn *S. suis* mang các gen độc sẽ không được trình bày trong khuôn khổ bài báo này vì tập trung chủ yếu vào đáp ứng kháng thể đối với vaccin tại chỗ.

## III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Tạo vaccin tại chỗ chống liên cầu khuẩn trên heo

Kết quả phân lập cho thấy tất cả các mẫu đều có hiện diện của *S. suis*. Trong đó, trại 1 đã phát hiện được *S. suis* serotype 2, 5, 8 và 16; trại 2 có sự hiện diện của các *S. suis* serotype 1/2, 10, 5 và 21; và trại 3 có *S. suis* serotype 31, 21, 22. Bằng phương pháp PCR dùng để xác định gen độc lực, *S. suis* serotype 2 mang cả 4 gen gây độc *shy<sup>+</sup>mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>* (trại 1), *S. suis* serotype 1/2 mang cả 3 gen gây độc *mrp<sup>+</sup>sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>* (trại 2) và *S. suis* serotype 31 mang 2 gen gây độc *sspA<sup>+</sup>ssnA<sup>+</sup>* (trại 3), sau đó chọn làm kháng nguyên điều chế vaccin tại chỗ tương ứng cho từng trại. Các kháng nguyên này được chọn là do: (1) *S. suis* thuộc serotype 1/2 là mẫu xảy ra phản ứng ngưng kết kháng huyết thanh đặc hiệu cho serotype 1 và serotype 2 [6]; (2) *S. suis* serotype 31 được báo cáo lần đầu tiên trên người bị nhiễm trùng huyết tại Thái Lan [11]; và (3) *S. suis* serotype 2 được xem là tác nhân gây bệnh truyền lây giữa người và động vật, thường gây bệnh viêm màng não mủ cấp, nhiễm trùng huyết và viêm khớp trên người [9], [14], [15], [7]. Thêm vào đó, việc lựa chọn các serotype này để điều chế vaccin tại chỗ đã được ghi nhận cho kết quả khả quan trong nhiều nghiên cứu trước đây [13], [4], [5]. Trong nghiên cứu này, thời gian ủ thích hợp cho *S. suis* trong THB (Tetrahydrobiopterin) là 4-8 giờ, tại đó mật độ vi khuẩn vẫn duy trì trong khoảng từ  $1,73 \times 10^8$  đến  $2,31 \times 10^8$  CFU/ml (hình 1).



Hình 1. Đường cong tăng trưởng của *S. suis*

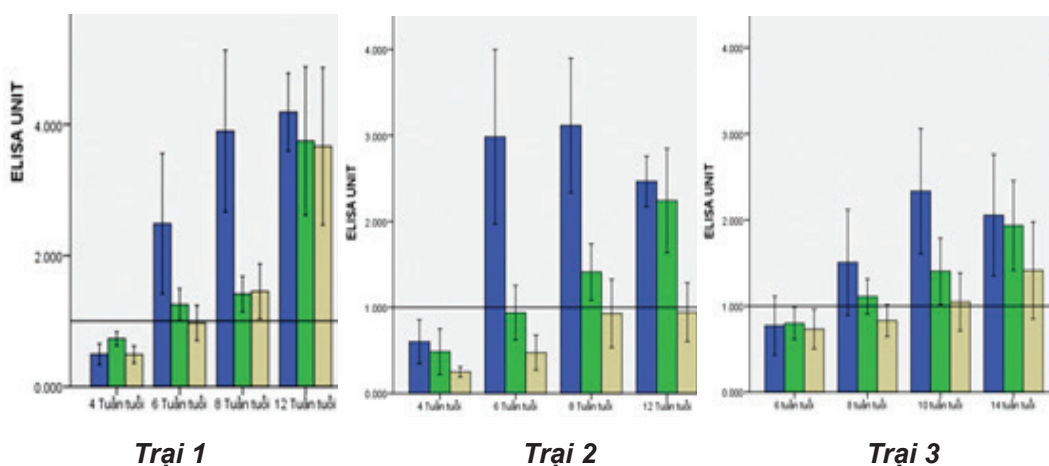
Nghiên cứu đã sử dụng formalin để bất hoạt *S. suis* dùng làm kháng nguyên trong vaccin tại chỗ dựa theo phương pháp được mô tả của các tác giả trước đây [3], [12], [10]. Kết quả cho thấy, sau 18 giờ ở nhiệt độ 4°C với nồng độ formalin 0,1%, *S. suis* vẫn còn tồn tại, trong khi với nồng độ formalin 0,5% thì *S. suis* bị bất hoạt hoàn toàn (100%). Vì vậy, kháng nguyên *S. suis* serotype 2, 1/2 và 31 đã bị bất hoạt bởi formalin 0,5% sẽ được dùng trong điều chế vaccin tại chỗ của nghiên cứu này.

### 3.2. Thử nghiệm vaccin tại chỗ phòng bệnh do liên cầu khuẩn trên heo cai sữa

Kết quả hình 2 cho thấy tất cả heo 4 tuần tuổi (trại 1 và 2) hay heo 6 tuần tuổi (trại 3) trước khi

chủng vaccin tại chỗ kháng *S. suis* đều có giá trị ELISA UNIT dưới ngưỡng dương tính. Sau khi chủng vaccin tại chỗ kháng *S. suis*, không thấy heo có phản ứng bất thường sau tiêm ở lô thí nghiệm.

Nhìn chung, ở cả 3 trại, theo từng giai đoạn tuổi của heo, kết quả ELISA UNIT của heo được tiêm vaccin tại chỗ là cao nhất, kế đến là heo được tiêm chất bổ trợ và thấp nhất là heo được tiêm nước muối sinh lý. Việc tăng giá trị ELISA UNIT ở lô heo được tiêm chất bổ trợ của cả 3 trại; hay ở lô heo được tiêm nước muối sinh lý lúc 8 tuần tuổi (trại 1) hay 14 tuần tuổi (trại 3) cũng được ghi nhận; chứng tỏ heo ở các lô này có thể đã nhiễm *S. suis* trong tự nhiên.



**Hình 2. Đáp ứng kháng thể sau khi tiêm vaccin tại chỗ *S. suis* serotype 2, 1/2, 31 tương ứng cho từng trại 1, 2 và 3**

Trong giai đoạn heo 6-8 tuần tuổi của trại 1 và 2, giá trị ELISA UNIT của lô heo được tiêm vaccin tại chỗ cao hơn 2 lô tiêm nước muối sinh lý và tiêm chất bổ trợ ( $p < 0,05$ ). Tương tự, lô được tiêm vaccin tại chỗ cũng cho hàm lượng kháng thể kháng *S. suis* cao hơn hai lô tiêm nước muối sinh lý và tiêm chất bổ trợ ( $p < 0,05$ ) lúc heo được 10 tuần tuổi ở trại 3. Điều này cho thấy rằng, các vaccin tại chỗ được sử dụng trong nghiên cứu này có khả năng kích thích heo

tạo kháng thể kháng *S. suis*. Các heo 12 tuần tuổi (trại 1 và 2) hay 14 tuần tuổi (trại 3) ở lô tiêm vaccin tại chỗ và lô tiêm chất bổ trợ đều có hàm lượng kháng thể kháng *S. suis* ở mức cao ( $> 1.000$  ELISA UNIT). Việc bổ sung chất bổ trợ đã kích thích đáp ứng miễn dịch của heo với kháng nguyên vi khuẩn *S. suis*. Theo Holt và cs (1989), kháng thể đóng vai trò rất quan trọng trong việc phòng chống nhiễm trùng *S. suis* [8].

**Bảng 1. Mức kháng thể kháng *S. suis* trên heo được tiêm phòng tại trại 1 lúc 4, 6, 8, 12 tuần tuổi (giá trị OD450nm)**

|         | Giá trị                      | Lô 1 (n=10)              | Lô 2 (n=10)              | Lô 3 (n=10)              |
|---------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,26 $\pm$ 0,08); 33,85 | (0,35 $\pm$ 0,09); 25,64 | (0,27 $\pm$ 0,08); 31,48 |
|         | P                            | 0,88                     | 0,001                    |                          |
| 6 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,45 $\pm$ 0,09); 20,85 | (0,56 $\pm$ 0,09); 17,08 | (1,13 $\pm$ 0,09); 7,73  |
|         | P                            | 0,002                    | 0,003                    |                          |
| 8 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,67 $\pm$ 0,16); 24,32 | (0,65 $\pm$ 0,23); 34,63 | (1,73 $\pm$ 0,09); 5,37  |
|         | P                            | 0,000                    | 0,000                    |                          |
| 12 tuần | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (1,66 $\pm$ 0,62); 37,5  | (1,69 $\pm$ 0,44); 25,77 | (1,89 $\pm$ 0,1); 5,19   |
|         | P                            | 0,45                     | 0,09                     |                          |

**Bảng 2. Mức kháng thể kháng *S. suis* trên heo được tiêm phòng tại trại 2 lúc 4, 6, 8, 12 tuần tuổi (giá trị OD450nm)**

|         | Giá trị                      | Lô 1 (n=10)              | Lô 2 (n=10)              | Lô 3 (n=10)              |
|---------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,27 $\pm$ 0,11); 39,48 | (0,40 $\pm$ 0,17); 44,38 | (0,27 $\pm$ 0,10); 38,35 |
|         | P                            | 0,001                    | 0,29                     |                          |
| 6 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,27 $\pm$ 0,13); 47,37 | (0,44 $\pm$ 0,20); 45,79 | (1,62 $\pm$ 0,09); 5,76  |
|         | P                            | 0,000                    | 0,001                    |                          |
| 8 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,50 $\pm$ 0,22); 43,06 | (0,77 $\pm$ 0,53); 32,77 | (1,71 $\pm$ 0,1); 5,72   |
|         | P                            | 0,000                    | 0,001                    |                          |
| 12 tuần | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,51 $\pm$ 0,21); 40,28 | (1,21 $\pm$ 0,41); 33,94 | (1,34 $\pm$ 0,11); 7,89  |
|         | P                            | 0,002                    | 0,25                     |                          |

**Bảng 3. Mức kháng thể kháng *S. suis* trên heo được tiêm phòng tại trại 3 lúc 6, 8, 10, 14 tuần tuổi (giá trị OD450nm)**

|         | Giá trị                      | Lô 1 (n=10)              | Lô 2 (n=10)              | Lô 3 (n=10)              |
|---------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 6 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,58 $\pm$ 0,11); 19,48 | (0,59 $\pm$ 0,11); 18,35 | (0,59 $\pm$ 0,12); 19,69 |
|         | P                            | 0,76                     | 0,41                     |                          |
| 8 tuần  | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,65 $\pm$ 0,16); 23,96 | (0,87 $\pm$ 0,23); 26,67 | (1,15 $\pm$ 0,12); 10,38 |
|         | P                            | 0,04                     | 0,29                     |                          |
| 10 tuần | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (0,8 $\pm$ 0,29); 36,81  | (1,08 $\pm$ 0,41); 38,11 | (1,79 $\pm$ 0,14); 7,59  |
|         | P                            | 0,003                    | 0,02                     |                          |
| 14 tuần | ( $\bar{X} \pm SD$ ); CV (%) | (1,07 $\pm$ 0,36); 33,39 | (1,46 $\pm$ 0,53); 35,88 | (1,59 $\pm$ 0,21); 12,99 |
|         | P                            | 0,12                     | 0,49                     |                          |

#### IV. KẾT LUẬN

Từ những kết quả ghi nhận ở trên cho thấy heo đã có đáp ứng kháng thể tốt với những kháng nguyên vi khuẩn *S. suis* phân lập tại mỗi

trại. Những chủng vi khuẩn này có thể được dùng như những kháng nguyên tiềm năng trong việc điều chế vacxin phòng chống bệnh liên cầu khuẩn do *S. suis* gây ra trên heo.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục thống kê tỉnh Tiền Giang (2017). Báo cáo số liệu thống kê chăn nuôi gia súc, gia cầm đợt tháng 4/2017.
2. Sâm Đặng Dũng, Trần thị Bích Chiêu, Lê Minh Khánh, Thái Quốc Hiếu và Ngô Thị Hoa (2011). Bội nhiễm *Streptococcus suis* trên heo bị bệnh vì rút gây hội chứng hô hấp và sinh sản tại tỉnh Tiền Giang. *Tạp chí công nghệ sinh học* 99 (4B): 763-769.
3. Cryz, S. J., Jr., Furer, E., & Germanier, R. (1982). Effect of chemical and heat inactivation on the antigenicity and immunogenicity of *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*, 38(1): 21-26.
4. Gottschalk, M., Xu, J., Calzas, C., and Segura, M. (2010). *Streptococcus suis*: a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? *Future Microbiol*, 5(3): 371-391. doi: 10.2217/fmb.10.2
5. Higgin, R., et al. (1997). Isolation of *Streptococcus suis* from a young wild boar. *Can Vet J.*, 38(2): 114.
6. Higgins R., et al. (1995), Description of six new capsular types (29-34) of *Streptococcus suis*, *J Vet Diagn Invest*, 7(3): 405-406.
7. Ho Dang Trung N, Le Thi Phuong T, Wolbers M, Nguyen Van Minh H, Nguyen Thanh V, Van MP, Thieu NT, Van TL, Song DT, Thi PL, Thi Phuong TN, Van CB, Tang V, Ngoc Anh TH, Nguyen D, Trung TP, Thi Nam LN, Kiem HT, Thi Thanh TN, Campbell J, Caws M, Day J, de Jong MD, Van Vinh CN, Van Doorn HR, Tinh HT, Farrar J, Schultsz C. (2012). Aetiologies of central nervous system infection in Viet Nam: a prospective provincial hospital-based descriptive surveillance study. *PLoS One* 7(5): e37825.
8. Holt ME, Enright MR, Alexander TJL. Studies of the protective effect of different fractions of sera from pigs immune to *Streptococcus suis* type 2 infection. *J Comp Pathol* 1989;100: 435-442
9. Mai NT, Hoa NT, Nga TV, Linh Le D, Chau TT, Sinh DX, Phu NH, Chuong LV, Diep TS, Campbell J, Nghia HD, Minh TN, Chau NV, de Jong MD, Chinh NT, Hien TT, Farrar J, Schultsz C (2008). *Streptococcus suis* meningitis in adults in Vietnam. *Clin Infect Dis* 46 (5): 659-67.
10. Pallares, F. J., Schmitt, C. S., Roth, J. A., Evans, R. B., Kinyon, J. M., & Halbur, P. G. (2004). Evaluation of a ceftiofur-washed whole cell *Streptococcus suis* bacterin in pigs. *Can J Vet Res*, 68(3): 236-240.
11. Rujirat H., Anusak K., Marcelo G., Dan T., Shigeyuki O. and Yukihiro A. (2015). First human case report of sepsis due to infection with *Streptococcus suis* serotype 31 in Thailand. *BMC Infectious Diseases* 15: 392.
12. Schmitt, C. S., Halbur, P. G., Roth, J. A., Kinyon, J. M., Kasorndorkbua, C., & Thacker, B. (2001). Influence of ampicillin, ceftiofur, attenuated live PRRSV vaccin, and reduced dose *Streptococcus suis* exposure on disease associated with PRRSV and *S. suis* coinfection. *Vet Microbiol*, 78(1): 29-37.
13. Smith H.E., et al. (1999), “ Identification and characterization of the cps locus of *Streptococcus suis* serotype 2: the capsule protects against phagocytosis and is an important virulence factor”, *Infect Immun*, 67(4): 1750-1756.
14. Wertheim, H. F., H. N. Nguyen, W. Taylor, T. T. Lien, H. T. Ngo, T. Q. Nguyen, B. N. Nguyen, H. H. Nguyen, H. M. Nguyen, C. T. Nguyen, T. T. Dao, T. V. Nguyen, A. Fox, J. Farrar, C. Schultsz, H. D. Nguyen, K. V. Nguyen, and P. Horby. (2009). *Streptococcus suis*, an important cause of adult bacterial meningitis in northern Vietnam. *PLoS One* 4:e5973.
15. Wertheim, H. F., Nghia, H. D., Taylor, W., & Schultsz, C. (2009). *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clin Infect Dis*, 48(5), 617-625. doi: 10.1086/596763.

Ngày nhận 28-8-2018

Ngày phản biện 13-9-2018

Ngày đăng 1-3-2019