

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จากสุกร

Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from Pigs

ธวัชชัย ศักดิ์ภู่อารัม*

Abstract: Thavajchai Sakpuaram. 1993. Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from pigs. Thai J Hlth Resch 7(1): 13-19

The 84 strains of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, those were isolated from pigs' lung during 1988, were carried out for susceptibility testing against 18 antimicrobial and chemotherapeutic agents by Kirby-Bauer method. The results shew that all of the strain tested (100%) were sensitive to ampicillin, penicillin, cephalothin, kanamycin and chloramphenicol. While 80-90% of the strains were sensitive to colistin, chlortetracycline, tetracycline, oxytetracycline and streptomycin. And moderately sensitive were found (75-90%) to lincomycin, novobiocin and fradiomycin and 50-76% were sensitive to erythromycin, sulfisoxazole and leucomycin (kitasamycin). In contrast, 97 and 65% were resisted to spiramycin and sulfadimethoxine respectively. From the above results, multiple resistance to 4, 3, 2, and 1 antimicrobial agent(s) were 1.2, 11.9, 10.7 and 48.8% respectively.

Key words: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, pig; Sensitivity testing; Antimicrobial agents

บทคัดย่อ: ธวัชชัย ศักดิ์ภู่อารัม. 2536. ความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จากสุกร. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 7(1): 13-19

การทดสอบหาอัตราความไวของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จำนวน 84 สเตรน ซึ่งเพาะแยกได้จากปอดของสุกรในปี พ.ศ. 2531 โดยวิธีของ Kirby-Bauer พบว่าเชื้อทั้งหมด (100%) มีความไวต่อ ampicillin, penicillin, cephalothin, kanamycin และ chloramphenicol ขณะที่ 80-90% ไวต่อยา colistin, chlortetracycline, tetracycline, oxytetracycline และ streptomycin เชื้อจะมีความไวพอประมาณ (75-60%) ต่อ lincomycin, novobiocin และ fradiomycin และมีความไวระหว่าง 50-76% ต่อ erythromycin, sulfisoxazole และ leucomycin (kitasamycin) ในทางตรงกันข้าม เชื้อจะต้านต่อ spiramycin และ sulfadimethoxine 97 และ 65% ตามลำดับ จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า เชื้อจะต้านต่อยา 4, 3, 2 และ 1 ชนิด คิดเป็น 1.2, 11.9, 10.7 และ 48.8% ตามลำดับ

คำสำคัญ: เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae*, สุกร; ทดสอบความไว; สารต้านจุลชีพ

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตกำแพงแสน นครปฐม 73140

Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University, Kamphangsaeen Campus, Nakhon Pathom 73140.

บทนำ

โรคปอดบวมและเยื่อหุ้มปอดอักเสบของสุกร (swine pleuropneumonia) เป็นโรคทางแบคทีเรียที่ทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่สำคัญในวงการอุตสาหกรรมการเลี้ยงสุกร (Schultz *et al.*, 1982; Sebunya and Saunders, 1983) ความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เกิดขึ้น เป็นผลมาจากการที่สุกรป่วยเสียชีวิตลงอย่างรวดเร็วภายใน 24-48 ชั่วโมง ภายหลังเกิดการระบาดของโรคอย่างเฉียบพลัน (Shope, 1964; Nielsen, 1970) หรือในกรณีที่เป็นโรคแบบเรื้อรัง สุกรป่วยหรือสุกรที่รับเชื้อเข้าไปภายในร่างกาย นอกจากจะแสดงอาการทางระบบหายใจอย่างเรื้อรังออกมาแล้ว (Rosendal and Mitchell, 1983) ยังมีผลให้สุกรซูบผอม เจริญเติบโตช้า อัตราการแลกเปลี่ยนอาหารสูญเสียไป ไม่คุ้มกับการลงทุนในการเลี้ยง (Wilson *et al.*, 1986) โดยเฉพาะในรายที่เกิดโรคแบบเฉียบพลัน อัตราการป่วยและอัตราการตายค่อนข้างสูง (Little and Harding, 1971; Sebunya and Saunders, 1983) สุกรที่หายป่วยหรือฟื้นตัวขึ้น อาจจะยังคงมีเชื้อโรคแฝงตัวอยู่ภายใน และจะกลายเป็นตัวพาหะ ในการแพร่กระจายเชื้อโรคไปยังสุกรปกติต่อไป (Nielsen *et al.*, 1976; Nielsen and Mandrup, 1977) หรืออาจกล่าวได้ว่า สุกรเหล่านี้ยังคงอมโรคไว้อยู่ในสภาวะแบบเรื้อรัง โดยไม่แสดงอาการออกมาอย่างเด่นชัด (Sebunya and Saunders, 1983) การกำจัดเชื้อโรคนี้ให้หมดไปจากฟาร์ม จึงเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่งในเบื้องต้น โดยเฉพาะกับสุกรที่อมโรค หรือสุกรที่เป็นพาหะของโรค

สาเหตุของโรคปอดบวมและเยื่อหุ้มปอดอักเสบของสุกร เกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่เดิมเรียกชื่อกันทั่วไปว่า *Haemophilus pleuropneumoniae* (Shope, 1964) กระทั่งปี 1983 หลังจาได้มีการศึกษาลักษณะและคุณสมบัติทางส่วนประกอบของ ดีเอ็นเอ (DNA) ของเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ จึงได้มีการจัดกลุ่มแบคทีเรียชนิดนี้ขึ้นใหม่ และเรียกชื่อแบคทีเรียนี้ว่า *Actinobacillus pleuropneumoniae* แทนคำว่า *Haemophilus pleuropneumoniae* (Pohl *et al.*, 1983) เชื้อชนิดนี้ต้องการสาร Nicotinamide, adenine, dinucleotide หรือ วี-แฟกเตอร์ (V-factor) ในการเพาะเลี้ยงให้เจริญเติบโต (Matthews and Pattison, 1961) ดังนั้น ในอาหารเลี้ยงเชื้อ จึงต้องผสมวี-แฟกเตอร์ประกอบไปด้วย เพื่อช่วยในการเจริญเติบโตของเชื้อ จนถึงปัจจุบันนี้พบซีโรวาร์ (serovar) ของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* แล้วไม่น้อยกว่า 12 ซีโรวาร์ (Nielsen, 1986) แต่ละซีโรวาร์ก็มีคุณสมบัติทางการกระตุ้นภูมิวิทยา (immunogenicity) แตกต่างกันไป โดยเชื้อจะให้ภูมิคุ้มกันที่จำเพาะในแต่ละซีโรวาร์ (Nielsen, 1984; Nielsen, 1985) ภูมิคุ้มกันที่เกิดมาจากซีโรวาร์หนึ่ง จะไม่ให้ความคุ้มโรคต่อซีโรวาร์อื่น (no cross immunity) ด้วยเหตุนี้ การพิจารณาถึงการใช้วัคซีนป้องกันโรคนี้ จึงจำเป็นต้องศึกษาถึงลักษณะของซีโรวาร์ในแต่ละพื้นที่นั้นๆ การเพาะเลี้ยงแยกเชื้อจากปอดสุกรป่วยจะกระทำได้ในขอบเขตจำกัด เพราะเชื้อไม่สามารถเจริญขึ้นได้ในอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียทั่วไป แต่วิธีการตรวจหาเชื้อก็ยังคงจำเป็น ในกรณีที่เกิดสงสัยว่าสุกรป่วยด้วยโรคนี้ เพราะการพบเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* นอกจากจะช่วยยืนยันการเกิดโรคแล้ว ยังทำให้ทราบถึงลักษณะของซีโรวาร์ และสามารถนำเชื้อที่ตรวจพบไปทำการทดสอบหาความไวต่อสารต้านจุลชีพ เพื่อประโยชน์ในการควบคุมการระบาดในฟาร์ม ให้สงบลงโดยเร็วที่สุด นอกจากนี้ การทราบถึงรูปแบบของความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในแง่การควบคุมป้องกันได้ด้วย

วัตถุประสงค์ของรายงานนี้ เพื่อแสดงถึงรูปแบบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่เพาะเลี้ยงแยกออกมาได้จากปอดของสุกร ทั้งจากโรงฆ่าสัตว์และจากการระบาดที่เกิดในฟาร์ม เพื่อประโยชน์สำหรับนายสัตวแพทย์ที่ต้องปฏิบัติงานในฟาร์มสุกร และพบปัญหาเกี่ยวกับโรคปอดบวมและเยื่อหุ้มปอดอักเสบ จะได้ใช้เป็นหลักเบื้องต้นในการพิจารณาเลือกใช้สารต้านจุลชีพ ทั้งในแง่การรักษาและการควบคุมป้องกัน

วัสดุ อุปกรณ์และวิธีการ

เชื้อแบคทีเรียที่ใช้ทดลอง:

เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จำนวน 84 สเตรน ที่แยกได้จากปอดสุกรทั้งจากโรงฆ่าสัตว์ และจากการเกิดโรคในฟาร์ม ในช่วงปี พ.ศ. 2531 ได้นำมาใช้ในการทดสอบหาความไวต่อสารต้านจุลชีพ จำนวน 18 ชนิด

การวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* อาศัยการทดสอบตามกรรมวิธี Kilian (1976); Biberstein *et al.* (1977) และ Kilian *et al.* (1978) โดยมีลักษณะจำเพาะ คือ

- สลายเม็ดเลือดแดงในอาหารเลี้ยงเชื้อ (hemolysis on blood agar)
- ต้องการ วิตามินเค ในการเจริญเติบโต (V-dependent)
- ในลักษณะ Satellitism phenomena
- เป็นเชื้อแกรมลบ (gram negative)
- ปฏิกริยา CAMP test positive
- ปฏิกริยา urease positive
- ปฏิกริยา mannitol positive

เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ทั้ง 84 สเตรนนี้ ประกอบไปด้วยซีโรวาร์ต่างๆ คือ serovars* 1, 2, 3, 5, และ 7

สารต้านจุลชีพ:

สารต้านจุลชีพจำนวน 18 ชนิด (Showa disc, Japan) ที่ใช้ทดสอบประกอบด้วย

ปฏิชีวนะ

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| 1. แอมพิซิลิน (AM) | 2. เซฟฟาโลทิน (CE) |
| 3. กลอแรมฟิโนคอล (C) | 4. คานามัยซิน (K) |
| 5. เพนนิซิลิน (P) | 6. โคลิสติน (CL) |
| 7. กลอเตตราไซคลิน (CTC) | 8. สเตริปโตมัยซิน (S) |
| 9. เตตราไซคลิน (TC) | 10. อ็อกซิเตตราไซคลิน (OTC) |
| 11. อีริโทรมัยซิน (E) | 12. ลิวโคมัยซิน (KS) |
| 13. ฟราดิมัยซิน (FD) | 14. โนโวไบโอซิน (NB) |
| 15. ลินโคมัยซิน (LC) | 16. สไปรามัยซิน (SP) |

เคมีบำบัด

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 17. ซัลฟาไดเมทท็อกซิน (SD) | 18. ซัลฟิซอกซาโซล (SI) |
|----------------------------|------------------------|

การทดสอบหาความไวของเชื้อต่อสารต้านจุลชีพ

กรรมวิธีในการทดสอบหาความไวของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จำนวน 84 สเตรน ต่อสารต้านจุลชีพ ทั้ง 18 ชนิด ได้ดัดแปลงจากวิธี Kirby-Bauer disc diffusion technique (Bauer *et al.*, 1966) โดยผสม NAD (V-factor) ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อขนาด 10 ไมโครกรัมต่อซีซี และแสดงผลเป็นความดื้อ, ความไวปานกลาง และความไวสูง โดยพิจารณาขนาดของโซนที่เกิดขึ้น (inhibitory zone) ตามมาตรฐานที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดไว้

ผล

ผลการทดสอบหาความไวต่อสารต้านจุลชีพจำนวน 18 ชนิดของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ปรากฏดังตารางที่ 1 เชื้อทั้ง 84 สเตรน (100%) มีความไวสูงต่อแอมพิซิลิน, เซฟฟาโลทิน, เพนนิซิลิน, กลอแรมฟิโนคอล และ คานามัยซิน ประมาณ 80-95% ของเชื้อที่ทดสอบมีความไวต่อโคลิสติน, สเตริปโตมัยซินและกลุ่มเตตราไซคลิน ประมาณ 76% ของเชื้อที่ทดสอบ มีความไวต่ออีริโทรมัยซิน สำหรับความไวต่อซัลฟิซอกซาโซล, ลิวโคมัยซิน, ฟราดิมัยซิน และซัลฟาไดเมทท็อกซิน มีค่าประมาณ 52, 51, 23 และ 17% ตามลำดับ สารต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพต่ำต่อเชื้อที่ทดสอบ คือ โนโวไบโอซิน, ลินโคมัยซิน และสไปรามัยซิน

*การทดสอบซีโรวาร์นำไปทดสอบที่ Faculty of Veterinary Medicine, Azabu University, Japan

ตารางที่ 1 แสดงเปอร์เซ็นต์ความไวของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จากสุกร 84 สเตรน ต่อสารต้านจุลชีพ รวม 18 ชนิด

สารต้านจุลชีพ	ความคืบ	ความไวปานกลาง	ความไวสูง
ปฏิชีวนะ			
แอมพิซิลิน			100
เซฟฟาโลทิน			100
คลอแรมฟินิคอล			100
เพนนิซิลลิน			100
คานามัยซิน			100
โคลิสติน		4.8	95.2
คลอเตตราไซคลิน		9.5	90.5
สเตรปโตมัยซิน	9.5	2.4	88.1
เตตราไซคลิน		16.7	83.3
ออกซีเตตราไซคลิน		20.2	79.8
อีริโทรมัยซิน		23.8	76.2
ลิโวไม์ซิน		48.8	51.2
ฟราดิโอมัยซิน		76.2	23.8
โนโวไบโอซิน	9.5	86.9	3.6
ลินโคมัยซิน	9.5	90.5	
สไปรามัยซิน	100		
เคมีบำบัด			
ซัลฟิซอกซาโซล	16.7	30.9	52.4
ซัลฟาไดเมดท็อกซิน	65.5	16.7	17.8

เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่ดื้อต่อสารต้านจุลชีพตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปจนถึง 4 ชนิด (โดยไม่รวมการดื้อต่อ spiramycin ที่เชื้อทั้งหมดดื้อต่อสารต้านจุลชีพนี้) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 โดย 41.7% ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซิน, 5.6% ดื้อต่อลินโคมัยซิน และ 1.2% ดื้อต่อโนโวไบโอซิน

สำหรับการดื้อต่อสารต้านจุลชีพ 2 ชนิด มีอยู่ 3 กลุ่ม คือ

- | | | |
|------------|--|------|
| กลุ่มที่ 1 | ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซิน กับ โนวาไบโอซิน | 4.8% |
| กลุ่มที่ 2 | ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซิน กับ ซัลฟิซอกซาโซล | 3.6% |
| กลุ่มที่ 3 | ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซิน กับ ลินโคมัยซิน | 2.4% |

ส่วนการดื้อต่อสารต้านจุลชีพ 3 ชนิด มี 2 กลุ่ม คือ

- | | | |
|------------|---|------|
| กลุ่มที่ 1 | ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซินกับซัลฟิซอกซาโซล และสเตรปโตมัยซิน | 8.3% |
| กลุ่มที่ 2 | ดื้อต่อซัลฟาไดเมดท็อกซินกับซัลฟิซอกซาโซลและโนโวไบโอซิน | 3.6% |

การดื้อต่อสารต้านจุลชีพพร้อมกัน 4 ชนิดมีเพียงกลุ่มเดียว ได้แก่

ซัลฟาไดเมตท็อกซิน-ซัลฟิซอกซาโซล-สเตรปโตมัยซินและลินโคมัยซิน (1.2%) ซึ่งอาจสรุปโดยรวมได้ว่า เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่ดื้อต่อสารต้านจุลชีพตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมีอยู่ประมาณ 23.9% โดยไม่รวมการดื้อต่อสไปรามัยซิน

ตารางที่ 2 แสดงเปอร์เซ็นต์ของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* จำนวน 84 สเตรนจากสุกร ที่ดื้อต่อสารต้านจุลชีพ ตั้งแต่ 1 ชนิด (พ.ศ. 2531)

สารต้านจุลชีพ	ความดื้อ (%)
เคมีบำบัด	
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน	41.7
ปฏิชีวนะ	
ลินโคมัยซิน	5.6
โนโวไบโอซิน	1.2
ปฏิชีวนะร่วมกับเคมีบำบัด	
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + โนวาไบโอซิน	4.8
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + ซัลฟิซอกซาโซล	3.6
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + ลินโคมัยซิน	2.4
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + ซัลฟิซอกซาโซล + สเตรปโตมัยซิน	8.3
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + ซัลฟิซอกซาโซล + โนวาไบโอซิน	3.6
ซัลฟาไดเมตท็อกซิน + ซัลฟิซอกซาโซล + สเตรปโตมัยซิน + ลินโคมัยซิน	1.2

วิจารณ์

ความไวต่อแอมพิซิลิน, เซฟฟาโลทิน, เพนนิซิลลิน, คลอแรมฟินิคอล และคานามัยซิน ของ เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่ใช้ทดสอบในรายงานนี้ ยังคงมีรูปแบบคล้ายคลึงกับรายงานในปี 2529 (กิจจา และคณะ, 2529) ที่พบว่า เชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่แยกได้จากปอดสุกรป่วยก็มีความไวสูงต่อแอมพิซิลิน กับ คลอแรมฟินิคอล และมีความไวปานกลางต่อเพนนิซิลลิน, คานามัยซิน และอีริโทรมัยซิน ถึงแม้ว่าปฏิชีวนะในกลุ่มของแอมพิซิลิน เพนนิซิลลิน, คานามัยซิน คลอดจนคลอแรมฟินิคอล (ปัจจุบันเป็นยาที่ถูกควบคุมการใช้แล้ว) จะยังคงเป็นปฏิชีวนะหลักเบื้องต้นที่ใช้ในการรักษา และควบคุมป้องกันโรคปอดบวมและเชื้อหุ้มปอดอักเสบได้อยู่ก็ตาม ในด้านการใช้จำเป็นต้องคอยเอาใจใส่และควบคุมการใช้ปฏิชีวนะต่างๆ เหล่านี้ ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมและจำเป็น เพราะกลุ่มเชื้อที่ใช้ทดสอบในครั้งนี้ ได้แสดงถึงการเกิดการดื้อต่อสารต้านจุลชีพหลายๆ ชนิดพร้อมกันขึ้นมา ตามตารางที่ 2 โดยเฉพาะในกลุ่มซัลฟาและสเตรปโตมัยซิน ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในรูปแบบต่างๆ ในอุตสาหกรรมการเลี้ยงสุกรในประเทศ ทั้งนี้จากรายงานของต่างประเทศเกี่ยวกับการดื้อต่อสเตรปโตมัยซินและกลุ่มซัลฟาของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* พบได้ในเปอร์เซ็นต์ที่สูงพอสมควร (Libal and Gates, 1982; Eaves *et al.*, 1989) นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการดื้อต่อแอมพิซิลิน, คลอแรมฟินิคอลและเพนนิซิลลินด้วยเช่นกัน (Gilbride and Rosendal, 1984; Nadeau *et al.*, 1988) พร้อมทั้งมีการตรวจพบพลาสมิด ดี เอ็น เอ (plasmid DNA) ของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่ทำให้เกิดการดื้อต่อสารต้านจุลชีพดังกล่าว (Hirsh *et al.*, 1982; Gilbride *et al.*, 1989) และเป็นที่ทราบกันว่า การดื้อต่อสารต้านจุลชีพมักเป็นผลที่เกิดตามขึ้นมามากภายหลัง (acquired resistance)

สำหรับการวินิจฉัยการก่อให้เกิดโรคนี้นิสัยภายในประเทศไทย มักจะพบปัญหาถึงข้อจำกัดในการเพาะแยกเชื้อออกมาจากปอดสุกรป่วย ที่ไม่พบเชื้อเป็นส่วนใหญ่ ทำให้ข้อมูลในเรื่องรูปแบบของการติดต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อมีออกมาไม่มากนัก แม้รายงานฉบับนี้ จะแสดงถึงความไวต่อสารต้านจุลชีพหลายชนิด ที่ยังคงมีประสิทธิภาพดีต่อเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae* ที่ทดสอบก็ตาม การใช้สารต้านจุลชีพในกลุ่มนี้ติดต่อกันในระยะเวลานาน โดยไม่คำนึงถึงความจำเป็นอย่างแท้จริงแล้ว โอกาสที่จะเกิดเชื้อสเตรนที่ดื้อต่อสารต้านจุลชีพกลุ่มนี้ ก็อาจจะเกิดขึ้นได้ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Professor Dr. K. Ashida และ Associate Prof. Dr. T. Fukuyasu แห่งคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยอะซามุ ที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจหาซีโรวาร์ของเชื้อ *Actinobacillus pleuropneumoniae*

เอกสารอ้างอิง

- กิจจา อุไรรงค์, วรวิทย์ วัชสวัสดิ์, ธวัชชัย ศักดิ์ภู่อารัม และศรีสมัย คูโพธิพันธ์. 2529. โรคปอดและเยื่อหุ้มปอดอักเสบติดต่อกันในสุกร. ว.โรงพยาบาลสัตว์ 2 : 87-95.
- Bauer A W, Kirby W M M, Sherris J C, and Turck M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am J Clin Pathol 45 : 493-496.
- Biberstein E L, Gunnarsson A, and Hurvell B. 1977. Cultural and biochemical criteria for the identification of *Haemophilus sp.* from swine. Am J Vet Res 38 : 7-11.
- Eaves L, Blackall P-J, and Fegan M. 1989. Characterization and antimicrobial sensitivity of haemophili isolated from pigs. Aust Vet J 66 : 1-4.
- Gilbride K A, and Rosendal S. 1984. Antimicrobial susceptibility of 51 strains of *Haemophilus pleuropneumoniae*. Can J Comp Med 48 : 47-50.
- Gilbride K A, Rosendal S, and Brunton J L. 1989. Plasmid mediated antimicrobial resistance in Ontario isolates of *Actinobacillus (Haemophilus pleuropneumoniae)*. Can J Vet Res 53 : 38-42.
- Hirsh D C, Martin L D, and Libal M C. 1982. Plasmid mediated antimicrobial resistance in *Haemophilus pleuropneumoniae*. Am J Vet Res 43 : 269-272.
- Kilian M. 1976. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species. J Gen Microbiol 93 : 9-62.
- Kilian M, Nicolet J, and Biberstein E L. 1978. Biochemical and serological characterization of *Haemophilus pleuropneumoniae* (Matthews and Pattison, 1961) Shope 1964 and proposal of a neotype strain. Int J Syst Bacteriol 28 : 20-26.
- Libal M C, and Gates C E. 1982. Antimicrobial sensitivity patterns of *Haemophilus pleuropneumoniae* isolates from pigs with pneumonia. J Am Vet Med Assoc 180 : 399.
- Little T W A, and Harding J D. 1971. The comparative pathogenicity of two porcine *Haemophilus spp.* Vet Rec 88 : 540-545.
- Matthews P R J, and Pattison I H. 1961. The identification of a *Haemophilus*-like organism associated with pneumonia and pleurisy in the pig. J Comp Pathol 71 : 44-52.
- Nadeau M, Lariviere S, Higgins R, and Martineau G P. 1988. Minimum inhibitory concentrations of antimicrobial agents against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Can J Vet Res 52 : 315-318.
- Neilsen R. 1970. *Haemophilus parahaemolyticus* as the cause of pleuropneumonia in pig I. Clinical, pathological and epidemiological studies. Nord Vet Med 22 : 240-245.

- Nielsen R. 1984. *Haemophilus pleuropneumoniae* serotypes cross protection experiments. Nord Vet Med 36 : 221-234.
- Nielsen R. 1985. *Haemophilus pleuropneumoniae* (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) serotypes 8, 3 and 6. Serological response and cross immunity in pigs. Nord Vet Med 37 : 217-227.
- Nielsen R. 1986. Serological characterization of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains and proposal of a new serotype : serotype 12. Acta Vet Scand 27 : 453-455.
- Nielsen R, Thomson A D, and Duedahl Vesterlung, S. 1976. Pleuropneumonia caused by *Haemophilus parahaemolyticus*. An attempt to control the disease at two progeny testing stations by serological blood testing followed by removal of the seropositive animals and their litter mates. Nord Vet Med 28 : 349-352.
- Nielsen R, and Mandrup M. 1977. Pleuropneumonia in swine caused by *Haemophilus parahaemolyticus* : A study to the epidemiology of the infection. Nord Vet Med 29 : 465-473.
- Pohl S, Bertschinger H U, Ferderiksen W, and Mannheim W. 1983. Transfer of *Haemophilus pleuropneumoniae* and the *Pasteurella hemolytica*-like organism causing porcine necrotic pleuropneumonia to the genus *Actinobacillus* (*Actinobacillus pleuropneumoniae* comb. nov.) on the basis of phenotypic and deoxyribonucleic acid relatedness. Int J Syst Bacteriol 33 : 510-514.
- Rosendal S, and Mitchell W R. 1983. Epidemiology of *Haemophilus pleuropneumoniae* infection in pigs : A survey of Ontario pork procedures, 1981. Can J Comp Med 47 : 1-5.
- Schultz R A, Young T F, Ross R F, and Jeske D R. 1982. Prevalence of antibodies to *Haemophilus pleuropneumoniae* in Iowa swine. Am J Vet Res 43 : 1848-1851.
- Sebunya T N K, and Saunders J R. 1983. *Haemophilus pleuropneumoniae* infection in swine : A review. J Am Vet Med Assoc 182 : 1331-1337.
- Shope R E. 1964. Porcine contagious pleuropneumonia I. Experimental transmission, etiology and pathology. J Exp Med 119 : 357-368.
- Wilson M R, Takov R, Friendship R M, Martin S W, McMillan I, Hacker R R, and Swaminathan S. 1986. Prevalence of respiratory disease and their association with growth rate and space in randomly selected swine herds. Can J Vet Res 50 : 209-216.