

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย

JOURNAL OF MAHANAKORN VETERINARY MEDICINE

Available online: [www.tci-thaijo.org/index.php/jmvm/](http://www.tci-thaijo.org/index.php/jmvm/)

## โรคพรานซิสเซลโลซิสในปลา

สำราญ บรรณจิรกุล<sup>1,#</sup><sup>1</sup>คลินิกสัตว์น้ำ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร 140 ถนนเชื่อมสัมพันธ์ หนองจอก กรุงเทพมหานคร 10530

**บทคัดย่อ:** โรคพรานซิสเซลโลซิสในปลาจัดเป็นโรคติดเชื้อกลุ่ม emerging bacterial pathogen ที่สำคัญในปลาการแพร่ระบาดเป็นวงกว้างพบในปลาหลายชนิด เช่น ปลานิล ที่มีการเลี้ยงในแต่ละภูมิภาคของโลกรวมทั้งประเทศไทย อัตราการตายค่อนข้างสูงทำให้มีผลต่อมูลค่าทางเศรษฐกิจอย่างมาก ปลาป่วยแสดงอาการว่ายน้ำผิดปกติ เบื่ออาหาร โลหิตจาง ตาบวม พบลักษณะจุดสีขาวขนาดเล็กจำนวนมาก (multifocal white nodules) ในไตส่วนหน้าและส่วนท้าย ม้าม ร่วมกับภาวะขยายใหญ่ของไตส่วนท้ายและม้าม การรักษาควรพิจารณาด้วยความระมัดระวัง ส่วนวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันโรคจำเป็นต้องมีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพ

**คำสำคัญ:** พรานซิสเซลโลซิส ปลา อาการ พยาธิวิทยา

#ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2562. 14(2): 129-138.

E-mail address: [sumrarn@mut.ac.th](mailto:sumrarn@mut.ac.th)

## Fish Franciscellosis

Sumrarn Bunnajirakul<sup>1,#</sup>

<sup>1</sup>Aquatic Animal Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Mahanakorn University of Technology,  
140 Cheum-samphan road, Nong chok, Bangkok 10530 Thailand

**Abstract:** Fish franciscellosis was classified as an important emerging bacterial pathogen. Prevalence of this disease was found in various species such as tilapia, which were reared in global area included Thailand. High mortality rates have caused significant economic losses. Clinical sign in infected fish was ataxia, anorexia, anemia and exophthalmos. Multifocal white nodules were found in anterior and posterior kidney, spleen, concurrent with enlargement of kidney and spleen. Considered carefully to treat Franciscellosis. Vaccine must be developed for disease prevention.

**Keywords:** Franciscellosis, Fish, Clinical sign, Pathology

<sup>#</sup>Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2019 14(2): 129-138.

E-mail address: [sumrarn@mut.ac.th](mailto:sumrarn@mut.ac.th)

### บทนำ

อุตสาหกรรมการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำจัดเป็นหน่วยการผลิตอาหารที่เจริญรุดหน้าอย่างรวดเร็วเพื่อตอบสนองต่อการลดลงของสัตว์น้ำที่มีในธรรมชาติและจากการจับทั่วทั้งโลก (Food Agriculture Organization, United Nations. 2011) ปัจจุบันโรคติดเชื้อจำนวนมากส่งผลกระทบต่อผลผลิตสัตว์น้ำและเศรษฐกิจ การเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ท่ามกลางการเปลี่ยนแปลงทางโลกาภิวัตน์ และการเพิ่มขึ้นการขนส่งสัตว์น้ำและผลิตภัณฑ์ระหว่างประเทศ จัดเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การแพร่ระบาดของโรค เช่น โรคเคเฮวี (KHV infection) โรค Koi sleepy disease (Bunnajirakul,

2017; Bunnajirakul, 2018) รวมทั้งเชื้อแบคทีเรียในสกุล Francisella การเพาะเลี้ยงแบบหนาแน่นจัดเป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลให้สิ่งแวดล้อมเอื้อต่อการระบาดของโรคติดเชื้อที่ส่งผลให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจเป็นอย่างมาก (Cressey, 2009; Krkosek, 2010) การติดตามอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้ในการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำในประเทศ จึงเป็นมาตรการที่จำเป็นสำหรับการเฝ้าระวังด้านสุขภาพสัตว์น้ำ

### สาเหตุ

เชื้อ Francisella spp. จัดเป็นแบคทีเรียแกรมลบ non-motile มีคุณสมบัติ strictly aerobic, facultatively intracellular coccobacilli ประกอบด้วยสปีชีส์ที่สำคัญ ได้แก่ *F. tularensis* *F.*

*novicida* *F. philomiragia* และ *F. piscicida* (*F. noatunensis*) ซึ่งตรวจพบในปลาคอด (cod) จาก Norway (Thomas *et al.*, 2003; Ottem *et al.*, 2007b) ต่อมา มีรายงานของ *Francisella* bacteria ที่ก่อโรคในปลาแบ่งออกเป็นหลากหลาย subspecies เชื้อที่ก่อโรคในเขต tropical ได้แก่ *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* และ เชื้อที่ก่อโรคในเขต temperate ได้แก่ *F. noatunensis* subsp. *Noatunensis* (Colquhoun *et al.*, 2011) ทั้งนี้ *Francisella* spp. จัดเป็นเชื้อในกลุ่ม emerging pathogen ในปลาที่มีลักษณะจำเพาะ ทำให้ต่อการเพาะเลี้ยงจากเนื้อเยื่อของปลาที่มีรอยโรคทำได้ไม่ดี (Kamaishi *et al.*, 2005; Mikalsen *et al.*, 2007) อาหารที่สามารถใช้ในการเพาะเลี้ยงเชื้อ *Francisella* spp. ควรมีส่วนประกอบของ amino acid cysteine (or cystine) และ glucose (Colquhoun *et al.*, 2011) สามารถเจริญได้ดีที่อุณหภูมิ 28 – 30 องศาเซลเซียส ผลการทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีต่อ spot indole and cytochrome oxidase and catalase เป็นบวกและ

ไม่พบการผลิต H<sub>2</sub>S หรือก๊าซชนิดอื่น (Soto *et al.*, 2018)

### ระบาดวิทยา

*Francisella* spp. ก่อความเสียหายในการเลี้ยงปลาน้ำจืดอย่างมากและถูกจัดเป็น emergent bacterial pathogen ในประเทศแถบละตินอเมริกา เช่น Costa Rica (Soto *et al.*, 2009) ในประเทศไทย (Niu *et al.*, 2018) นอกจากนั้นพบรายงานในหลายรัฐของสหรัฐอเมริกา (Mauel *et al.*, 2005) ประเทศอินโดนีเซีย (Ottem *et al.*, 2009) สหราชอาณาจักร (Jeffrey *et al.*, 2010) นอกจากนั้นพบการระบาดในปลาชนิดอื่น เช่น hybrid striped bass, *Morone chrysops* x *M. saxatilis* ในแคลิฟอร์เนีย (Ostland *et al.*, 2006) three-lined grunt, *Parapristipoma trilineatum* ในญี่ปุ่น (Fukuda *et al.*, 2002) spotted rose snapper (*Lutjanus guttatus*) ในชายฝั่งแปซิฟิกของ Central America (Soto *et al.*, 2018) รายงานความเสียหายจากการติดเชื้อตามธรรมชาติทำให้อัตราการตายต่ำ

ตารางที่ 1 อาหารที่ใช้ในการจำแนกเชื้อ *Francisella* spp. จากปลา (ดัดแปลงจาก Colquhoun *et al.*, 2011 )

| สายพันธุ์เชื้อ                                           | ชนิดปลา                            | ชนิดอาหาร                                                                                                                     | แหล่งอ้างอิง                  |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Francisella noatunensis</i> subsp. <i>noatunensis</i> | Atlantic salmon <i>Salmo salar</i> | cysteine heart agar + 5% ovine blood                                                                                          | Birkbeck <i>et al.</i> , 2007 |
| <i>Francisella noatunensis</i> subsp. <i>noatunensis</i> | Tilapia <i>Oreochromis</i> sp.     | cysteine heart agar + 5% ovine blood                                                                                          | Mikalsen <i>et al.</i> , 2009 |
| <i>Francisella</i> sp.                                   | Tilapia <i>Oreochromis</i> sp.     | Thayer-Martin agar                                                                                                            | Hsieh <i>et al.</i> , 2006    |
| <i>Francisella</i> sp.                                   | Tilapia <i>Oreochromis</i> sp.     | modified Thayer-Martin agar, selective cysteine heart agar + bovine haemoglobin, selective cysteine heart agar + rabbit blood | Soto <i>et al.</i> , 2009     |

ในปลา striped bass มีความรุนแรงมากขึ้นในปลา Atlantic salmon และปลานิลมีอัตราการตาย 5-20% และ 95% ตามลำดับ (Ostland *et al.*, 2006; Mauel *et al.*, 2007; Bohle *et al.*, 2009)

การติดต่อของเชื้อ *Francisella* spp. ผ่านการสัมผัสโดยตรงกับสัตว์ป่วย การปนเปื้อนในน้ำหรืออาหาร แมลงจำพวก blood-feeding arthropods เช่น tick (*Dermacentor variabilis*) ที่มากัด (Sjösted, 2005; Zellner *et al.*, 2019) ส่วนการติดต่อของ francisellosis ในปลา มีการแพร่กระจายของเชื้อผ่านสิ่งแวดล้อมรวมทั้งสามารถพบได้ทั้งในน้ำจืดและน้ำเค็ม (Birkbeck *et al.*, 2007; Kamaishi *et al.*, 2005; Olsen *et al.*, 2006; Mikalsen *et al.*, 2007; Fukuda *et al.*, 2002) โดยเฉพาะในช่วงที่อุณหภูมิน้ำลดลงจะพบการแพร่กระจายที่รุนแรงมากขึ้น (Olsen *et al.*, 2006; Chern *et al.*, 1994)

### อาการทางคลินิก

ปลาหลายสายพันธุ์ที่ติดเชื้อ ได้แก่ Atlantic cod, three-lined grunt, tilapia, hybrid striped bass และ ornamental cichlids แสดงอาการว่ายน้ำผิดปกติ เบื่ออาหาร โลหิตจาง ตาบวม อัตราการตายค่อนข้างสูง ความผิดปกติของอวัยวะภายในพบลักษณะจุดสีขาวขนาดเล็กจำนวนมาก (multifocal white nodules) ในไตส่วนหน้าและส่วนท้าย ม้ามร่วมกับภาวะขยายใหญ่ของไตส่วนท้ายและม้าม ในปลาป่วยบางรายพบลักษณะจุดสีขาวดังกล่าวก่อนที่ซีเหงือก ตับ choroid gland แต่จะพบได้น้อยในส่วนผนังทางเดินอาหารและ mesenteric fat ลักษณะทางจุลพยาธิสภาพที่รุนแรงพบในส่วนของซีเหงือก ม้ามและไต นอกจากนั้นยังพบในส่วนของตับ หัวใจ

ตา ระบบประสาทส่วนกลางและทางเดินอาหาร การอักเสบแบบ Granulomatous พบในเกือบทุกอวัยวะ ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มของแมโครโครฟาที่จับกันเป็นรูปร่างแบบ pleomorphic coccobacilli จำนวนมาก การตอบสนองจากการอักเสบแบบ Granulomatous ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุซีเหงือกขยายตัวทำให้ส่วน primary และ secondary lamella รวมกัน ในรายที่รุนแรงพบการแทรกและแพร่กระจายของ granulomas ที่เยื่อหุ้มหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจ แต่จะไม่พบในส่วนสมองซึ่งจะพบการเกิดการอักเสบจากแทรกตัวของแมโครโครฟาจแทน (Hsieh *et al.*, 2006; Kamaishi *et al.*, 2005; Olsen *et al.*, 2006; Ostland *et al.*, 2006; Soto *et al.*, 2009)

### การตรวจวินิจฉัย

การเพาะแยกเชื้อด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อขั้นต้น (primary isolation) ของเชื้อ *Francisella* spp. จากปลาป่วย จำเป็นต้องมีการเพิ่มปริมาณ cysteine (หรือ cystine) และ glucose ในอาหารเลี้ยงเชื้อเหล่านั้น เช่น *Francisella noatunensis* subsp. *Noatunensis* ใช้การเพาะแยกด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อ cysteine heart agar ร่วมกับ 5 % ovine blood ซึ่งโดยทั่วไป tryptone soya agar, heart infusion agar หรือ blood agar ไม่มีการเติม cysteine (Olsen *et al.*, 2006)

การตรวจพิสูจน์เชื้อ *Francisella* spp. สามารถทำได้โดยเทคนิคการตรวจวินิจฉัยทางชีวโมเลกุลและคุณสมบัติทางชีวเคมีจากปลาที่มีรอยโรค (Ostland *et al.*, 2006; Mauel *et al.*, 2007) เช่น การเปรียบเทียบด้วย Sequence comparison ของ 16S rDNA จาก pathogenic *Francisella* spp. ของ

ปลาป่วยมี identity สูงถึง 97–99% กับเชื้อที่ได้จาก น้ำและดินในสิ่งแวดล้อมและตัวอย่างที่แยกจากสัตว์ เลี้ยงลูกด้วยนมเช่น *F. tularensis* และ *F. philomiragia* (Kamaishi *et al.*, 2005; Mailman *et al.*, 2005; Ostland *et al.*, 2006; Birkbeck *et al.*, 2007; Mauel *et al.*, 2007; Mikalsen *et al.*, 2007)

การตรวจวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis) จากโรคติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดที่มี รอยโรคคล้ายกับ francisellosis ควรทำอย่าง ระมัดระวัง เช่น โรคมีโคแบคทีเรียโอซิสในปลา จะมี วิทยาแบบ granuloma ในหลายอวัยวะที่มีสาเหตุ จาก *Mycobacterium* spp. ซึ่งพบในปลาธรรมชาติ

และปลาที่เพาะเลี้ยงทั่วโลก (Chinabut, 1999) โดย เชื้อ *Mycobacteria* จะย้อมติดสี Ziehl-Neelson และให้วิทยาแบบ granulomatous form คล้ายคลึง กับการติดเชื้อจาก *Nocardia* spp. (Chen *et al.*, 2001) ส่วน *Piscirickettsia salmonis* infections มี วิทยาของโรคที่คล้ายกันและพบมากใน salmonid fish หลายสายพันธุ์ (Arkush *et al.*, 2005) เช่นเดียวกับโรค atypical furunculosis ที่มีสาเหตุ จาก *Aeromonas salmonicida* ในปลา cod มีการ เจริญของ granuloma อย่างมากในอวัยวะต่างๆ บางครั้งอาจพบการติดเชื้อร่วมกัน *F. noatunensis* และ atypical *A. salmonicida* / หรือ *Vibrio anguillarum* (Hellberg *et al.*, 2009)

**ตารางที่ 2** PCR primers used for detection/characterisation of *Francisella* spp (ดัดแปลงจาก Colquhoun *et al.*, 2011 )

| Pathogen                                                                   | Target gene or region | Primer sequence (5' - 3')                                                                                   | แหล่งอ้างอิง                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>F. noatunensis</i> subsp. <i>noatunensis</i> + subsp. <i>orientalis</i> | 16S rRNA              | <b>FcF50</b><br>aac-gac-tgt-taa-tac-cgc-ata-ata-tct-g<br><b>FcR50</b><br>cct-tac-cct-acc-aac-tag-cta-atc-ca | Ottem <i>et al.</i> , 2008    |
| Francisella-like                                                           | 16S rRNA              | <b>FLB16S180f</b><br>gcg-gat-taa-agg-tgg-cct-ttg-c<br><b>FLB16S465r</b><br>cct-gca-agg-tat-taa-ctc-aca-gg   | Hsieh <i>et al.</i> , 2007    |
| <i>Francisella</i> spp.                                                    | 16S rRNA              | <b>F5</b><br>cct-ttt-tga-gtt-tcg-ctc-c<br><b>F11</b><br>tac-cag-ttg-gaa-acg-act-gt                          | Forsmann <i>et al.</i> , 2000 |
| <i>Francisella</i> spp.                                                    | 16S rRNA              | <b>Fr153F0.1</b><br>gcc-cat-ttg-agg-ggg-ata-cc<br><b>Fr1281R0.1</b><br>gga-cta-aga-gta-cct-ttt-tga-gt       | Barns <i>et al.</i> , 2005    |

### การควบคุมป้องกัน

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะสำหรับฝูงปลาที่ป่วยด้วยโรคนี้ควรต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากความสามารถในคงตัวของเชื้อในลักษณะ intracellular location ด้วยปริมาณเชื้อที่ต่ำ ส่งผลทำให้การระบาดของโรคอยู่ในระดับที่ค่อนข้างสูง และมีอัตราการสูญเสียอย่างมาก มีรายงานการใช้ oxytetracycline ขนาด 30-50 mg/kg ระยะเวลา 10-14 วันในการรักษาปลานิลที่ติดเชื้อ (Chern *et al.*, 1994) ส่วน tetracycline มีรายงานการใช้ที่ได้ผลดีเช่นเดียวกันในปลานิลและ hybrid striped bass (Mauel *et al.*, 2005; Ostland *et al.*, 2006) ส่วนวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันโรคที่ผลิตเชิงพาณิชย์ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจน มีบางรายงานที่เสนอให้ใช้ live (attenuated) vaccine น่าจะเป็นรูปแบบที่เหมาะสมสำหรับการป้องกันโรค (Rohmer *et al.*, 2006) Lagos *et al.*, 2017 ทดสอบวัคซีนที่ได้จาก bacterial membrane vesicles ( MVs) ต่อ *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* (Fno) ใน zebrafish นอกจากนี้ Shahin *et al.*, 2019 รายงานการใช้วัคซีนจาก *F. noatunensis* subsp. *orientalis* รูปแบบ autogenous whole cell-adjuvanted injectable vaccine ในปลานิล โดยมี relative percent survival (RPS) เท่ากับ 100% ทั้งนี้ Fno vaccine ทั้งนี้อาจเป็นจุดเริ่มต้นในการพัฒนาวัคซีนที่ให้การป้องกันโรค francisellosis อย่างมีประสิทธิภาพ

### References

Arkush, K. D., A. M. Mc Bride, H. L. Mendonca, M. S. Okihiro, K. B. Andree, S. Marshall, V. Henriquez, and R. P. Hedrick. 2005.

Genetic characterization and experimental pathogenesis of *Piscirickettsia salmonis* isolated from white seabass *Atractoscion nobilis*. Dis. Aquat. Organ. 63: 139-149.

Barns S. M., C. C. Grow, R. T. Okinaka, P. Keim, and C. R. Kuske. 2005. Detection of diverse new Francisella-like bacteria in environmental samples. Appl. Environ. Microbiol. 71: 5494-5500.

Birkbeck, T. H., M. Bordevik, M. K. Frøystad, and A. Baklien. 2007. Identification of *Francisella* sp. from Atlantic salmon, *Salmosalar* L., Chile. J. Fish Dis. 30: 505–507.

Bohle, H., E. Tapia, A. Martínez, M. Rozas, A. Figueroa, and P. Bustos. 2009. *Francisella philomiragia*, a bacteria associated with high mortalities in Atlantic salmon (*Salmo salar*) cage-farmed in Llanquihue lake. Arch. Med. Vet. 41: 237-244.

Bunnajirakul, S. 2017. Koi sleepy disease. J Mahanakorn Vet. Med. 12(1): 29-34.

Bunnajirakul, S. 2018. Emerging Disease in Tilapia: Tilapia Lake Virus Disease (TiLVD). J. Mahanakorn Vet. Med.13(1): 77-83.

Cressey, D. 2009. Aquaculture: future fish. Nature. 458: 398–400.

Chen, S. C., J. L. Lee, C. C. Lai, Y. W. Gu, C. T. Wang, H. Y. Chang, and K. H. Tsai. 2001.

- Nocardiosis in seabass *Lateola braxjaponicus*, in Taiwan. J. Fish Dis. 23: 299-307.
- Chern, R. S. and C. B. Chao. 1994. Outbreaks of a disease caused by rickettsia-like organism in cultured tilapias in Taiwan. Fish Pathol. 29: 61-71.
- Chinabut, S. Mycobacteriosis and nocardiosis .In Woo P.T.K., Bruno D.W, editors. Fish diseases and disorders, Vol. 3. 1999. CAB International: Oxford, UK. P. 319-331.
- Colquhoun, D. J. and S. Duodu. 2011. Francisella infections in farmed and wild aquatic organisms. Vet. Res. 8: 42-47.
- Forsman M., E. W. Henningson, E. Larsson, T. Johansson, and G. Sandstrom. 2000. *Francisella tularensis* does not manifest virulence in viable but nonculturable state. FEMS Microbiol. Ecol. 31: 217-224.
- Food Agriculture Organization, United Nations. 2011. The state of world fisheries and aquaculture 2010. Food Agriculture Organization, United Nations, Rome, Italy.
- Fukuda, Y., A. Okamura, M. Nishiyama, H. Kawakami, T. Kamaishi, and T. Yoshinga. 2002. Granulomatosis of cultured three-line grunt *Parapristipoma trilineatum* caused by an intracellular bacterium. Fish Pathol. 37: 119-124.
- Hellberg, H., J. Mikalsen, D. Colquhoun, H. Hansen, G. Bornø, and A. Nilsen. 2008. The health situation in farmed marine fish. [https://www.researchgate.net/publication/238730919\\_The\\_health\\_situation\\_in\\_farmed\\_salmonids\\_2008](https://www.researchgate.net/publication/238730919_The_health_situation_in_farmed_salmonids_2008) (Accessed 24 April 2019).
- Hsieh, C. Y., M. C. Tung, C. Tu, C. D. Chang, and S. S. Tsai. 2006. Enzootics of visceral granulomas associated with Francisella-like organism infection in tilapia (*Oreochromis* spp.). Aquaculture. 254: 129-138.
- Hsieh C., Z. B. Wu, M. C. Tung, and S. S. Tsai. 2007. PCR and in situ hybridization for the detection and localization of a new pathogen Francisella-like bacterium (FLB) in ornamental cichlids. Dis. Aquat. Organ. 75: 29-36.
- Jeffrey, K. R., D. Stone, S. W. Feist, and D. W. Verner-Jeffreys. 2010. An outbreak of disease caused by *Francisella* sp. in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* at a recirculation fish farm in the UK. Dis. Aquat. Organ. 91: 161-165.
- Kamaishi, T., Y. Fukuda, M. Nishiyama, H. Kawakami, T. Matsuyama, and T. Yoshinaga. 2005. Identification and pathogenicity of intracellular francisella bacterium in threeline grunt

- Parapristipoma trilineatum*. Fish Pathol. 40: 67–71.
- Krkosek, M. 2010. Host density thresholds and disease control for fisheries and aquaculture. Aquac. Environ. Interact. 1: 21–32.
- Leidy L., I. J. Tandberg, U. Repnik, P. Boysen, E. Ropstad, D. Varkey, I. T. Paulsen, and H. C. Winther-Larsena. 2017. Characterization and Vaccine Potential of Membrane Vesicles Produced by *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* in an Adult Zebrafish Model. Clin. Vaccine Immunol. 24(5): 1-19. e00557-16
- Mailman, T. L. and M. H. Schmidt. 2005. *Francisella philomiragia* adenitis and pulmonary nodules in a child with chronic granulomatous disease. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 16: 245–248.
- Mauel, M. J., D. L. Miller, E. Styer, D. B. Pouder, R. P. Yanong, A. E. Goodwin, and T. E. Schwedler. 2005. Occurrence of Piscirickettsiosis-like syndrome in tilapia in the continental United States. J. Vet. Diagn. Invest. 17: 601-605.
- Mauel, M. J., E. Soto, J. A. Morales, and J. Hawke. 2007. A piscirickettsiosis-like syndrome in cultured Nile tilapia in Latin America with *Francisella* spp. as the pathogenic agent. J. Aquat. Anim. Health. 19: 27–34.
- Mikalsen, J., A. B. Olsen, T. Tengs, and D. J. Colquhoun. 2007. *Francisella philomiragia* subsp. *noatunensis* subsp. nov., isolated from farmed Atlantic cod (*Gadus morhua* L.). Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 57: 1960–1965.
- Mikalsen J. and D. J. Colquhoun. 2009. *Francisella asiatica* sp. Nov. isolated from farmed tilapia (*Oreochromis* sp.) and elevation of *Francisella philomiragia* subsp. *noatunensis* to species rank as *Francisella noatunensis* comb. nov. sp. Int. J. Syst. Evol. Microbiol.
- Niu, G., D. Wongsathein, S. Boonyayatra, W. Surachetpong, and R. Khattiya. 2018. Natural Coinfection by *Francisella* sp. and Tilapia Lake Virus in Farmed Red Tilapia (*Oreochromis* spp.) in Chiang Mai, Thailand. Proc. 19th KVAC 2018. 41-46.
- Olsen, A. B., J. Mikalsen, M. Rode, A. Alfjorden, E. Hoel, K. Straum-Lie, R. Haldorsen, and D. J. Colquhoun. 2006. A novel systemic granulomatous inflammatory disease in farmed Atlantic cod, *Gadus morhua* L., associated with a bacterium belonging to the genus *Francisella*. J. Fish Dis. 29: 307-311.
- Ostland, V. E., J. A. Stannard, J. J. Creek, R. P. Hedrick, H. W. Ferguson, and J. M. Carlberg. 2006. Aquatic francisella-like



- bacterium associated with mortality of intensively cultured hybrid striped bass *Morone chrysops* × *M. saxatilis*. Dis. Aquat. Org. 72: 135–145.
- Ottem, K. F., A. Nylund, E. Karlsbakk, A. Friis-Møller, B. Krossøy, and D. Knappskog. 2007b. New species in the genus *Francisella* (Gammaproteobacteria; Francisellaceae); *Francisella piscicida* sp. nov. isolated from cod (*Gadus morhua*). Arch. Microbiol. 188: 547–550.
- Ottem K. F., A. Nylund, T. E. Isaksen, E. Karlsbakk, and O. Bergh. 2008. Occurrence of *Francisella piscicida* in farmed and wild Atlantic cod, *Gadus morhua* L., in Norway. J. Fish Dis. 31: 525-534.
- Ottem, K. F., A. Nylund, E. Karlsbakk, A. Friis-Møller, and T. Kamaishi 2009. Elevation of *Francisella philomiragia* subsp. *Noatunensis* Mikalsen et al. (2007) to *Francisella noatunensis* comb. nov. [syn. *Francisella piscicida* Ottem et al. (2008) syn. nov.] and characterization of *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* subsp. nov., two important fish pathogens. J. Appl. Microbiol. 106: 1231-1243.
- Rohmer, L., M. Brittnacher, K. Svensson, D. Buckley, E. Haugen, Y. Zhou, J. Chang, R. Levy, H. Hayden, M. Forsman, M. Olsen, A. Johansson, R. Kaul, and S. I. Miller. 2006. Potential source of *Francisella tularensis* live vaccine strain attenuation determined by genome comparison. Infect Immun. 74: 6895-6906.
- Shahin K., A. P. Shinn, M. Metselaar, J. G. Ramirez-Paredes, S. J. Monaghan, K. D. Thompson, R. Hoare, and A. Adams 2019. Efficacy of an inactivated whole-cell injection vaccine for Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L), against multiple isolates of *Francisella noatunensis* subsp. *orientalis* from diverse geographical regions. Fish Shellfish Immunol. 89: 217-227.
- Sjösted, A. 2005. Genus I *Francisella* Dorofe'ev 1947, 176a. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, The Proteobacteria. 2: 200-210.
- Soto, E., J. P. Hawke, D. Fernandez, and J. A. Morales. 2009. *Francisella* sp., an emerging pathogen of tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.), in Costa Rica. J. Fish Dis. 32: 713–722.
- Soto, E., M. J. Griffin, J. A. Morales, E. B. Calvo, F. Sebastião, de A. Porras, A. L. Viquez-Rodríguez, X. Reichley, S. R. Rosser, T. G. Ware, C. Byrne, B. A. García, J. C. LaFrentz, and A. C. Camus. 2018. Disease in Cultured Spotted Rose Snapper (*Lutjanus guttatus*) in Central

America. J. Appl. Environ. Microbiol.  
84(16): e00144-18.

Thomas, R., A. Johansson, B. Neeson, K. Isherwood, A. Sjöstedt, J. Ellis, and R. Titball. 2003. Discrimination of human pathogenic subspecies of *Francisella tularensis* by using restriction fragment length polymorphism. J. Clin. Microbiol. 41: 50-57.

Zellner, B. and J. F. Huntley. 2019. Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? Front. Cell. Infect. Microbiol. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00146/full> (Accessed 25 November 2019).

