

TỔNG QUAN VỀ BỆNH DO VI KHUẨN *Streptococcus iniae* GÂY RA TRÊN CÁ BIỂN

Nguyễn Công Thiết, Kim Minh Anh, Đoàn Thị Ninh, Trương Đình Hoài*

Khoa Thủy sản, Học viện Nông nghiệp Việt Nam

*Tác giả liên hệ: tdhoai@vnua.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.05.2025

Ngày chấp nhận đăng: 14.08.2025

TÓM TẮT

Streptococcus iniae là tác nhân gây bệnh nghiêm trọng đã được báo cáo gây thiệt hại kinh tế cho người nuôi biển, đặc biệt đối với cá biển có giá trị kinh tế như cá chim vây vàng, cá chẽm, cá mú, cá dìa, cá giò, cá nâu. Cùng với những ca nhiễm *Streptococcus iniae* ở cá biển nuôi và cả cá ngoài tự nhiên được báo cáo trong và ngoài nước cho thấy sự cấp thiết trong việc tổng hợp thông tin giúp định hướng nghiên cứu, làm cơ sở để ra các giải pháp quản lý dịch bệnh hiệu quả, giảm thiểu thiệt hại kinh tế cho nghề nuôi cá biển tại Việt Nam. Bài tổng quan này phân tích cơ chế gây nhiễm, các yếu tố độc lực, tình trạng kháng kháng sinh và thực trạng kiểm soát bệnh trên cá biển do vi khuẩn *S. iniae* gây ra liên quan đến nghiên cứu và sử dụng vaccin, probiotics, tinh dầu thảo dược trong việc tăng cường hệ miễn dịch và kháng bệnh của cá biển lên tác nhân gây bệnh nguy hiểm này, đồng thời chỉ ra những triển vọng và định hướng nghiên cứu tiếp theo liên quan đến bệnh do vi khuẩn *S. iniae* gây ra trên cá biển tại Việt Nam.

Từ khóa: Cá biển, cơ chế gây bệnh, độc lực, kháng kháng sinh, phòng và trị bệnh, *Streptococcus iniae*.

Overview of Diseases Caused By *Streptococcus iniae* in Marine Fish

ABSTRACT

Streptococcus iniae is a highly pathogenic microorganism that poses significant economic threats to marine aquaculture, notably impacting commercially valuable species such as snubnose pompano, seabass, groupers, and snappers. The recent emergence of new infection cases in both farmed and wild fish populations, domestically and internationally, underscores the urgent necessity for comprehensive data collection for the development of effective disease management strategies. Such measures are vital to reducing economic losses in Vietnam's marine fisheries sector. This review explores the mechanisms of infection, virulence factors, antibiotic resistance, and the current approaches to disease control in marine fish affected by *S. iniae*. The review highlights ongoing research and practical applications involving vaccines, probiotics, and botanical products aimed at enhancing immunological defences and resistance against this pathogen. Furthermore, the review discusses future prospects and research directions pertinent to *S. iniae* infections in Vietnamese marine fish, thereby supporting the advancement of sustainable aquaculture practices and effective disease management.

Keywords: Antibiotic resistance, disease control, marine fish, pathogenic mechanisms, *Streptococcus iniae*, virulence factors.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự phát triển của nghề nuôi cá biển được xem là một trong những bước tiến quan trọng nhất trong việc cung cấp thực phẩm toàn cầu trong thế kỷ qua. Ngành nuôi cá biển đã được mở rộng nhanh chóng và trở thành ngành công nghiệp toàn cầu, được thúc đẩy bởi sự gia tăng dân số, nhu cầu tiêu thụ hải sản ngày càng cao

cùng với hiện trạng suy giảm sản lượng từ khai thác tự nhiên. Việt Nam có hơn một triệu km² bờ biển, tạo ra tiềm năng nuôi biển rất lớn. Trong những năm gần đây, nhiều loài cá biển có giá trị kinh tế cao như cá mú, cá chim vây vàng, cá nâu, cá dìa đã được mở rộng hoạt động nuôi cả về quy mô và sản lượng. Tuy nhiên, sự tăng trưởng mạnh mẽ của hoạt động nuôi cá biển đặt ra nhiều thách thức, bao gồm tác động tiêu cực

đến môi trường, mất cân bằng hệ sinh thái, bùng phát dịch bệnh và các vấn đề liên quan đến tính bền vững trong sản xuất (Tacon, 2023; Pan & cs., 2024).

Một trong những thách thức lớn trong nuôi cá biển là sự bùng phát các bệnh do vi khuẩn gây ra (Cain, 2022). Trong đó, vi khuẩn *Streptococcus iniae* đã được xác định là tác nhân gây ra dịch bệnh lớn với tỷ lệ chết cao ở một số loài cá biển có giá trị kinh tế, dẫn đến thiệt hại lớn cho ngành nuôi trồng thủy sản trên toàn cầu (Heckman, 2021). Ngoài ra, *S. iniae* còn có khả năng lây nhiễm sang động vật trên cạn và đã được phân loại là mầm bệnh lây truyền từ động vật sang người (Agnew & Barnes, 2007). Tác nhân gây bệnh này ban đầu được phân lập từ các tổn thương dưới da trên cá heo nước ngọt từ sông Amazon (*Inia geoffrensis*) trong điều kiện nuôi nhốt (Pier & Madin, 1976; Diaz, 2014). Vi khuẩn Gram dương, dạng liên cầu, có khả năng gây dung huyết và có khả năng thích ứng tốt với các điều kiện kỵ khí. Sau đó, *S. iniae* liên tục được báo cáo gây bệnh cho các đối tượng sống ở nước mặn lợ và nước ngọt, đặc biệt là ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới (Pan & cs., 2024).

Cho đến nay, *S. iniae* đã được xác định gây bệnh trên cá biển ở ba khu vực chính: Bắc Mỹ (Canada, Hoa Kỳ và vùng Caribe), Trung Đông (Bahrain và Israel) và châu Á - Thái Bình Dương (Úc, Trung Quốc, Nhật Bản, Singapore và Đài Loan) (Agnew & Barnes, 2007). Bệnh xuất hiện trên nhiều loài cá nuôi khác nhau (Evans & cs., 2006; Ortega & cs., 2018; Rudenko & cs., 2020; Awate & cs., 2023) như ở cá vược sọc lai (*Morone chrysops* × *Morone saxatilis*) (Evans & cs., 2001; McNulty & cs., 2003), cá đĩa (*Siganus canaliculatus*) (Locke, 2008), cá hồi vân (*Oncorhynchus mykiss*) (Namrudi & cs., 2023), cá chẽm (*Lates calcarifer*) (Lan & cs., 2021; Awate & cs., 2023; Tumree & cs., 2024; Uchuwittayakul & cs., 2024) và cá chim vây vàng (Xiong & cs., 2023; Cho & Kim, 2024), cá tráp đầu vàng (*Sparus aurata*), cá vược châu Âu (*Dicentrarchus labrax*) và cá đĩa hoang dã (*Siganus rivulatus*) (Zlotkin & cs., 1998). Năm 2020, tại Trung Quốc, dịch bệnh do vi khuẩn

S. iniae đã gây chết hàng loạt cá chim vây vàng (*Trachinotus ovatus*) nuôi lồng ngoài khơi (Feng & cs., 2021).

Tác động tiêu cực của *S. iniae* đối với nghề nuôi cá biển ngoài ở phương diện gây ra tỷ lệ chết rất cao khi cá nhiễm bệnh, còn liên quan đến việc lây lan khó kiểm soát do sự đa dạng và khả năng thích nghi cao của vi khuẩn. Do đó, nghiên cứu này sẽ phân tích tổng quan tài liệu khoa học hiện có để cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về tác nhân gây bệnh này làm tiền đề xây dựng các biện pháp quản lý dịch bệnh và định hướng cho các nghiên cứu trong tương lai nhằm phục vụ chiến lược nuôi biển tại Việt Nam.

2. CƠ CHẾ GÂY BỆNH

Bệnh do vi khuẩn *S. iniae* gây ra trên cá biển có xu hướng bùng phát mạnh vào mùa hè, khi nhiệt độ môi trường nước lớn hơn 27°C (Bromage & Owens, 2009). Cá bị bệnh có các dấu hiệu bơi lội mất định hướng, lờ mờ, xuất huyết da, gốc vây và hậu môn, tích dịch trong xoang bụng, xuất huyết, tụ huyết ở não, gan, thận, lách và ruột. Tỷ lệ chết khi cá mắc bệnh có thể lên đến 70%, đặc biệt là cá ở giai đoạn đầu nuôi thương phẩm (Creeper & Buller, 2006; Bromage & Owens, 2009; Trương Thị Hoa & cs., 2018; Trần Văn Hích & Nguyễn Thị Kim Cúc, 2020; Nguyen & cs., 2024).

Khi có sự hiện diện của *S. iniae* trong hệ thống nuôi, vi khuẩn xâm nhập và nhân lên trên các mô bên ngoài như da, vây, mang, khoang mũi hoặc các mô đường tiêu hóa. Sau đó, vi khuẩn xâm nhập vào các mô nội quan thông qua hệ tuần hoàn và gây ra tình trạng nhiễm trùng huyết toàn thân, độc tố vi khuẩn tác động đến hệ thần kinh trung ương, gây viêm và xuất huyết não, gây ra các dấu hiệu về thần kinh ở cá. Mức độ biểu hiện triệu chứng thần kinh phụ thuộc vào nồng độ vi khuẩn trong máu và thời gian nhiễm khuẩn huyết (Locke & cs., 2007a). Tuy nhiên, cũng có một số cá có sự tồn tại *S. iniae* trong mô bào nhưng không biểu hiện triệu chứng (Bromage & cs., 1999), do đó cần có thêm nghiên cứu để hiểu rõ hơn về cơ chế phát sinh bệnh, đặc biệt là ảnh hưởng của các yếu tố môi trường nuôi.

Có thể tóm tắt quá trình gây bệnh của vi khuẩn *S. iniae* trên cá biển gồm bốn giai đoạn chính: Nhận diện vật chủ và bám dính; xâm nhập và lây lan; né tránh hệ miễn dịch, gây tổn thương mô và phát triển nhiễm trùng toàn thân (Gnanagobal & Santander, 2022; Ma & cs., 2024).

Nhận diện vật chủ và bám dính: *S. iniae* sử dụng các protein bám dính (adhesin) trên bề mặt của nó để liên kết với biểu mô cá. Các protein bám dính chính như Enolase, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) giúp vi khuẩn bám vào tế bào biểu mô và Protein M (một protein dạng xoắn alpha (α -helical coiled-coil), gắn vào thành tế bào vi khuẩn thông qua vùng C-terminal có chứa trình tự motif LPxTG (một chuỗi axit amin đặc biệt gồm Leucin, Prolin, x - một axit amin bất kỳ, Threonin và Glycin) đặc trưng cho các protein bề mặt của vi khuẩn Gram dương giúp vi khuẩn tránh bị hệ miễn dịch nhận diện. Nhờ đó vi khuẩn *S. iniae* có thể bám vào mang, da hoặc biểu mô hệ tiêu hóa của cá biển, tạo điều kiện thuận lợi cho việc xâm nhập và phát triển (Ma & cs., 2024).

Xâm nhập và lây lan: Sau khi bám dính thành công, *S. iniae* bắt đầu xâm nhập vào trong tế bào biểu mô của cá. Vi khuẩn có thể vượt qua các hàng rào bảo vệ của cá theo ba con đường chính qua mang, qua ruột hoặc qua vết thương trên da, tuy nhiên mang cá là con đường phổ biến nhất do có sự phân bố của nhiều mao mạch, giúp vi khuẩn dễ dàng xâm nhập vào máu (Eynigor & cs., 2007). Khi cá biển ăn phải thức ăn hoặc sống trong môi trường nước bị nhiễm vi khuẩn *S. iniae*, vi khuẩn có thể xâm nhập qua niêm mạc ruột của cá. Nếu cá biển có vết thương hở bên ngoài cơ thể, do tổn thương cơ học như đánh bắt, mật độ nuôi cao, hoặc đang nhiễm các loại ngoại ký sinh trùng, *S. iniae* có thể xâm nhập trực tiếp vào mô của cá ở các vị trí tổn thương. Sau khi vào được cơ thể, vi khuẩn *S. iniae* di chuyển đến các cơ quan như não, gan, lá lách và thận, gây tổn thương nặng nề cho cá (Ma & cs., 2024).

Né tránh hệ miễn dịch: Để tồn tại trong vật chủ, *S. iniae* có nhiều cơ chế giúp tránh bị tiêu diệt bởi hệ miễn dịch của chính vật chủ.

Lớp vỏ polysaccharide (CPS - Capsular Polysaccharide) giúp vi khuẩn tránh bị đại thực bào tiêu diệt. Vi khuẩn có thể tồn tại bên trong đại thực bào của cá mà không bị hệ miễn dịch phát hiện (Locke & cs., 2007a). Nhờ các yếu tố này, vi khuẩn *S. iniae* có thể di chuyển qua hệ tuần hoàn, gây nhiễm trùng toàn thân mà hệ miễn dịch không kịp phản ứng (Ma & cs., 2024).

Gây tổn thương mô và phát triển nhiễm trùng toàn thân: Sau khi xâm nhập vào cơ thể cá biển, *S. iniae* tiết ra nhiều enzyme như hemolysin, streptolysin, hyaluronidase (Locke & cs., 2007b). Hemolysin phá hủy và gây dung huyết hồng cầu, tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển (Xiong & cs., 2023). Streptolysin S & O gây tổn thương màng tế bào và làm mất chức năng của mô (Ethica & cs., 2023). Hyaluronidase phá vỡ mô liên kết, giúp vi khuẩn lan rộng (Kolar & cs., 2015). Vi khuẩn xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương, gây mất phương hướng và rối loạn vận động ở cá biển. Hậu quả dẫn đến cá biển bị viêm màng não, xuất huyết nội tạng, nhiễm trùng huyết, tổn thương gan và thận nặng gây suy đa tạng, sức đề kháng của cá giảm nhanh chóng, kết hợp với điều kiện môi trường không thuận lợi có thể gây chết hàng loạt (Ma & cs., 2024).

3. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH VÀ ĐỘC LỰC CỦA VI KHUẨN *S. iniae*

Khả năng gây bệnh của *S. iniae* phụ thuộc vào nhiều yếu tố độc lực, giúp vi khuẩn bám dính, xâm nhập, trốn tránh hệ miễn dịch và gây tổn thương mô vật chủ. Các yếu tố này bao gồm vỏ polysaccharide, protein M, hemolysin và Streptolysin (Locke & cs., 2008; Baiano & Barnes, 2009).

Vỏ polysaccharide là yếu tố độc lực quan trọng, đóng vai trò bảo vệ vi khuẩn trước sự tấn công của hệ miễn dịch vật chủ. Vỏ polysaccharide của vi khuẩn *S. iniae* giúp ngăn chặn quá trình thực bào, hạn chế sự nhận diện của đại thực bào đối với vi khuẩn này, đồng thời làm giảm hiệu quả hoạt hóa bổ thể, từ đó tăng khả năng sống sót của vi khuẩn trong máu và các mô của vật chủ. Thành phần vỏ polysaccharide bao gồm L-fucose, D-mannose,

D-galactose, D-glucose, D-glucuronic acid, N-acetyl-D-galactosamine và N-acetyl-D-glucosamine. Nghiên cứu trên chủng vi khuẩn đột biến thiếu vỏ polysaccharide cho thấy sự suy giảm đáng kể về khả năng sống sót của vi khuẩn khi tiếp xúc với hệ miễn dịch vật chủ, xác nhận vai trò quan trọng của vỏ polysaccharide là một trong những yếu tố độc lực của *S. iniae* (Locke & cs., 2007a).

Protein M có vai trò quan trọng trong cơ chế gây bệnh ở *S. iniae*. Protein này tham gia vào quá trình bám dính của vi khuẩn vào tế bào biểu mô vật chủ và giúp vi khuẩn tránh bị hệ miễn dịch tiêu diệt (Locke & cs., 2008). Một trong những cơ chế quan trọng của Protein M là khả năng ức chế quá trình opsonin hóa, qua đó làm giảm sự nhận diện của các tế bào miễn dịch như đại thực bào và bạch cầu trung tính với vi khuẩn này. Bên cạnh đó, protein M còn can thiệp vào hệ thống bổ thể, một cơ chế miễn dịch bẩm sinh quan trọng, bằng cách ngăn chặn sự hoạt hóa của nó, từ đó giúp vi khuẩn tồn tại lâu hơn trong hệ tuần hoàn của vật chủ (Heckman, 2021).

Protein M của *S. iniae* có sự tương đồng đáng kể với protein M của *S. pyogenes*, một loài vi khuẩn gây bệnh nguy hiểm ở người (Lau & cs., 2003). Cả hai loài vi khuẩn này đều sử dụng protein M để tránh sự tấn công của hệ miễn dịch và tăng khả năng gây bệnh. Tuy nhiên, *S. pyogenes* chủ yếu gây bệnh ở người với các bệnh lý như viêm họng, sốt, thấp khớp, hội chứng sốc nhiễm khuẩn, trong khi *S. iniae* chủ yếu là tác nhân gây bệnh ở cá nhưng có khả năng lây nhiễm sang người, đặc biệt ở những người tiếp xúc trực tiếp với cá nhiễm bệnh (Lau & cs., 2003). Sự tương đồng về cấu trúc và chức năng của protein M giữa hai loài này cho thấy đây có thể là một protein tiềm năng cho nghiên cứu và phát triển vaccin nhằm kiểm soát các bệnh nhiễm khuẩn do *Streptococcus* gây ra (Heckman, 2021). Thông qua phương pháp giải trình tự trên hệ gen của *S. iniae*, Locke & cs. (2008) đã chứng minh hai gen tương đồng với các yếu tố độc lực bám trên bề mặt của *S. iniae* gồm protein M (*simA*) và enzyme C5a peptidase (*scpI*). Khi loại bỏ từng gen và gây bệnh thực nghiệm đã cho thấy protein M đóng vai trò quan trọng quyết định độc lực của *S. iniae*, trong khi

peptidase C5a không có ảnh hưởng đáng kể (Locke & cs., 2008). Các chất có khả năng ức chế, phá hủy hoặc làm suy yếu hoạt động của Protein M, cũng có thể làm giảm độc lực của vi khuẩn (Baiano & cs., 2008). Nghiên cứu gần đây của Pérez Zamora & cs. (2023) chỉ ra rằng Epigallocatechin gallate (EGCG), một polyphenol chính có trong trà xanh, làm suy yếu Protein M và giảm độc lực của vi khuẩn này.

Streptolysin và Hemolysin

Đây là hai độc tố ngoại bào gây dung huyết hồng cầu, làm phá hủy màng tế bào hồng cầu, gây vỡ tế bào và giải phóng sắt để vi khuẩn sử dụng, phá hủy tế bào miễn dịch, làm suy yếu hệ miễn dịch của cá biển và hỗ trợ quá trình lây nhiễm của vi khuẩn *S. iniae* (Locke & cs., 2007b).

Vi khuẩn *S. iniae* mang gen *sagA*, mã hóa tiền chất của streptolysin S (SLS) - một gen độc có khả năng phá hủy màng tế bào và có chức năng tương đồng chức năng với β -hemolysin của *S. pyogenes* (Locke & cs., 2007b). Nghiên cứu của Locke & cs. (2007b) sử dụng kỹ thuật đột biến thay thế gen để loại bỏ gen *sagA*, tạo dòng vi khuẩn Δ sagA không sản xuất SLS, cho thấy Δ sagA giảm đáng kể độc lực trên tế bào biểu mô và đại thực bào cá. Đồng thời, khi gây nhiễm trên cá vược lai, dòng Δ sagA gây tỷ lệ chết chỉ 10% ngay cả khi liều lượng vi khuẩn cao gấp 1.000 lần so với LD80 của chủng không gây đột biến, chứng tỏ streptolysin S đóng vai trò quan trọng trong độc lực. Avrilia & cs. (2022) đã chỉ ra rằng cá song lai (*E. fuscoguttatus* $\times$ *E. lanceolatus*) nhiễm *S. iniae*, vi khuẩn này có khả năng sản xuất α -hemolysin, gây ra những tổn thương mô nghiêm trọng ở mang và não. Việc hiểu rõ vai trò của Streptolysin và Hemolysin trong cơ chế gây bệnh của vi khuẩn *S. iniae* góp phần quan trọng trong phát triển thuốc và vaccin, nhằm đưa ra các biện pháp phòng bệnh hiệu quả để giảm thiểu thiệt hại trong nuôi trồng thủy sản.

Khả năng sản sinh các yếu tố độc lực của vi khuẩn *S. iniae* thường được đánh giá thông qua việc xác định có mặt của 6 gene độc lực (*scpI*, *simA*, *Pdi*, *saga*, *Pgm*, *cpsD*) bằng phương pháp PCR (Deng M. & cs., 2017; Muhammad & cs., 2020). Các đoạn môi được sử dụng để khuếch đại và giải trình tự các gen độc lực của vi khuẩn *S. iniae* được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Các đoạn mồi được sử dụng để khuếch đại và giải trình tự các gen độc lực của *Streptococcus iniae*

Tên gen	Cặp mồi (5' - 3')	Yếu tố độc lực	Kích cỡ đoạn gen khuếch đại (bp)
scpl-a / scpl-b	GCAACGGGTTGTCAAAAATC / GAGCAAAAGGAGTTGCTTGG	C5α peptidase	822
simA-a/ simA -b	CGCAAAATGATCACATCAGCAGTCCTTG / CAGCTCCAACCATAACCGCGATAGCAC	M-like protein	760
Pdi-a / Pdi-b	TTTCGACGACAGCATGATTG / GCTAGCAAGGCCTTCATTTG	Deacetylase polysaccharide	381
saga-a / saga-b	AGGAGGTAAGCGTTATGTTAC / AAGAAGTGAATTACTTTGG	Cytolysin SLS	190
Pgm-a / Pgm-b	ATGACTTATACAGAAAATTATCAAAAATG / ACAAAAGTGTGATTTTCAGCTTCAATTG	Phosphoglucosyltransferase	1700
cpsD-a / cpsD-b	TGGTGAAGGAAAGTCAACCAC / TCTCCGTAGGAACCGTAAGC	Capsule	534

Nguồn: Muhammad & cs. (2020).

Ngoài việc nghiên cứu gene độc lực, mức độ độc lực của vi khuẩn *S. iniae* cũng được đánh giá bằng khả năng gây bệnh trực tiếp trên cá thông qua các thí nghiệm cảm nhiễm. Nhóm nghiên cứu Xiong & cs. (2023) đã đánh giá độc lực của hai chủng vi khuẩn *S. iniae* BH15-2 và BH16-24 phân lập từ cá chim vây vàng (*Trachinotus ovatus*) và ghi nhận kết quả LD₅₀ lần lượt là 4×10^2 CFU/g và $1,2 \times 10^5$ CFU/g. Trương Thị Hoa & cs. (2018) đã kiểm tra khả năng gây bệnh thực nghiệm và xác định giá trị LD₅₀ của hai chủng *S. iniae* (HTA1 và HTA3) trên cá chẽm nuôi tại Huế. Kết quả xác định giá trị LD₅₀ của hai chủng *S. iniae* HTA1 và HTA3 trên cá chẽm giống lần lượt là $1,9 \times 10^5$ CFU/ml và $1,5 \times 10^5$ CFU/ml. Sau 8 ngày thí nghiệm, kết quả gây bệnh thực nghiệm ghi nhận tỷ lệ chết tích lũy của cá chẽm cảm nhiễm 2 chủng HTA1 và HTA3 lần lượt là 76,7% và 80%. Qua các nghiên cứu cho thấy, mức độ độc lực của *S. iniae* có sự khác biệt rất lớn giữa các chủng và vùng nghiên cứu. Tại Việt Nam, nghiên cứu về độc lực của vi khuẩn *S. iniae* trên cá biển còn khiêm tốn về quy mô, đối tượng nuôi, mới thực hiện phân lập và cảm nhiễm trên cá chẽm và chưa có nghiên cứu nào về phân bố các gen độc lực, liều gây chết 50% (LD₅₀) và biến đổi mô bệnh học ở trên nhiều loài cá biển quan trọng khác. Vì vậy, nghiên cứu tiếp theo cần tập trung đánh giá sự

phân bố gen độc lực bằng phương pháp sinh học phân tử trên nhiều chủng vi khuẩn phân lập ở phạm vi rộng hơn, xác định liều gây chết 50% (LD₅₀) và biến đổi mô bệnh học của vi khuẩn để có cái nhìn toàn cảnh về độc lực của các chủng *S. iniae* đang lưu hành ở cá biển tại Việt Nam, góp phần vào công tác phòng, trị bệnh và nghiên cứu các giải pháp phòng trị hiệu quả trong tương lai.

4. TÌNH TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH

Bùng phát dịch bệnh, đặc biệt là bệnh do vi khuẩn, thường xuyên xảy ra đối với nuôi trồng thủy sản nói chung và các hệ thống nuôi hử như nuôi cá biển nói riêng (Maldonado & cs., 2022). Để kiểm soát và phòng ngừa các đợt bùng phát dịch bệnh do vi khuẩn gây ra, kháng sinh hiện vẫn là biện pháp được sử dụng phổ biến (Miranda & cs., 2018; Lulijwa & cs., 2020). Lượng kháng sinh sử dụng trong nuôi trồng thủy sản ở các nước châu Á đã tăng khoảng 44,77 triệu tấn từ năm 2006 đến năm 2016, gây ra tình trạng kháng kháng sinh nghiêm trọng (Griffin & cs., 2020). Theo Lulijwa & cs. (2020), khoảng 73% các quốc gia nuôi trồng thủy sản lớn sử dụng erythromycin, amoxicillin, sulphadimethoxine và enrofloxacin trong kiểm soát dịch bệnh do vi khuẩn. Việc sử dụng kháng

sinh thường xuyên gây ra nhiều tác hại nguy hiểm như tồn dư kháng sinh trong cơ thể cá, tồn dư trong môi trường nước xung quanh, làm tăng khả năng kháng thuốc của vi khuẩn, tạo ra những chủng vi khuẩn kháng kháng sinh trong môi trường xung quanh khu vực nuôi (Sapkota & cs., 2008). Khoảng 75% lượng kháng sinh sử dụng trong các trang trại nuôi cá được thải vào môi trường nước thông qua phân và thức ăn dư thừa có trộn thuốc kháng sinh (Lalumera & cs., 2004). Trong một thập kỷ trở lại đây, tình trạng kháng kháng sinh gia tăng đáng kể và trở thành một vấn đề cấp bách trong nuôi trồng thủy sản nói chung và nuôi biển nói riêng (Buschmann & cs., 2012; Thornber & cs., 2022; Caputo & cs., 2023). Một số nghiên cứu gần đây đã ghi nhận tình trạng kháng kháng sinh gia tăng cùng với sự xuất hiện phổ biến của các gen kháng kháng sinh (ARGs) trong môi trường nước biển (Nguyen & cs., 2024; Qin & cs., 2024).

Đối với *S. iniae*, Abdelbaky & cs. (2021) chỉ ra rằng các chủng vi khuẩn này gây ra bệnh trên cá tráp (*R. haffara*) và cá dìa (*S. rivulatus*) tại Ai Cập kháng với các kháng sinh Ampicillin, Polymyxin, Kanamycin. Kết quả đánh giá mức độ kháng khuẩn đối với hai chủng vi khuẩn *S. iniae* BH15-2 và BH16-24 trong nghiên cứu của Xiong & cs. (2023) cho thấy chủng BH16-24 kháng với tất cả các loại kháng sinh thuộc nhóm β -lactam như penicillin, ampicillin, cefazolin, ceftriaxone sodium và ceftazidime, trong khi chủng BH15-2 vẫn duy trì độ nhạy cảm đối với các kháng sinh này. Ngoài ra, BH16-24 còn kháng với các kháng sinh sulfamethoxazole, polymyxin B, spectinomycin và rifampicin. Ngược lại, BH15-2 vẫn nhạy cảm với tất cả các kháng sinh nói trên. Điều đó chỉ ra rằng mức độ kháng kháng sinh sẽ rất khác nhau giữa các chủng phân lập, do thói quen sử dụng kháng sinh và cách sử dụng kháng sinh tại các trang trại nuôi mà chủng vi khuẩn được phân lập. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về kháng kháng sinh của vi khuẩn *S. iniae* còn rất hạn chế và mới được thực hiện trên một số rất ít chủng gây bệnh trên cá chêm (*L. calcarifer*). Tran Vi Hich & cs. (2013) chỉ ra rằng ba chủng vi khuẩn *S. iniae* (Aum, C4 và CR3) phân lập được từ cá

chêm tại tỉnh Khánh Hòa kháng với các loại kháng sinh axit Nalidixic, Oxytetracycline, Gentamycin, Cephalexin và Streptomycin.

Đặc tính kháng kháng sinh ở vi khuẩn gây bệnh được xác định là do chúng mang các gene kháng thuốc. Ở cá biển, Xiong & cs. (2023) so sánh hệ gen giữa hai chủng *S. iniae* BH15-2 (chủng mẫn cảm) và BH16-24 (chủng đa kháng) được phân lập từ cá chim vây vàng. Kết quả cho thấy sự hiện diện của một đoạn đảo gen lớn dài khoảng 1,28 Mbp trên hệ gen của chủng BH16-24, chứa số lượng lớn các gen liên quan đến cơ chế kháng kháng sinh. Trong số đó, các gen *pbp1A*, *pbp2B* và *pbp2X* mã hóa các protein liên kết penicillin (PBPs), các gen này đóng vai trò quan trọng gây ra tình trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam. Các gen *gyrA* và *gyrB* (DNA gyrase subunits) liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh nhóm fluoroquinolone, trong khi *rpoB* (RNA polymerase β -subunit) được xác định liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh rifampicin. Gen *dfrA* mã hóa enzyme dihydrofolate reductase có liên quan đến kháng trimethoprim, còn *aph* (aminoglycoside phosphotransferase) và *oppA* (oligopeptide-binding protein) có liên quan đến kháng aminoglycoside. Ngoài ra, một loạt các gen thuộc nhóm hệ thống vận chuyển chủ động như *macB*, *yheH/yheI*, *Rv1218c* và *ecsB* mã hóa các thành phần của bơm đẩy thuốc (efflux pumps), giúp loại bỏ kháng sinh khỏi tế bào vi khuẩn. Sự hiện diện của các gen này có thể là nguyên nhân chính dẫn đến hiện tượng kháng nhiều loại kháng sinh ở chủng BH16-24 so với chủng BH15-2. Những thông tin trên cung cấp cơ sở di truyền quan trọng để hiểu rõ hơn về cơ chế kháng thuốc ở *S. iniae* và định hướng cho việc lựa chọn liệu pháp điều trị hiệu quả trong nuôi trồng thủy sản. Tuy nhiên, hiện nay chưa có công bố nào về các cặp môi để phát hiện các đoạn gen liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh trên các chủng *S. iniae* trên cá biển. Do vậy, các nghiên cứu trong tương lai cần phát triển các cặp môi dựa trên thông tin hệ gen đã công bố để phát hiện nhanh hơn gen kháng kháng sinh trong bộ gen của các chủng *S. iniae*, giúp đưa ra khuyến nghị và giải pháp nhằm góp

phần hạn chế tình trạng kháng kháng sinh đang ngày một gia tăng như hiện nay.

5. GIẢI PHÁP KIỂM SOÁT VÀ PHÒNG BỆNH VI KHUẨN *S. iniae* TRÊN CÁ BIỂN

Hiện nay, việc trị bệnh do vi khuẩn *S. iniae* gây ra trên cá biển bằng thuốc kháng sinh gặp nhiều khó khăn do sự xuất hiện của các chủng đa kháng (Done & cs., 2015). Vì vậy, cần phải sử dụng kháng sinh có trách nhiệm như chỉ dùng khi xác định cá nhiễm khuẩn, sử dụng đúng liều và phác đồ điều trị, đặc biệt là cần kiểm tra kháng sinh đồ để có sự lựa chọn thuốc thích hợp. Ngoài ra, cần đánh giá tình trạng kháng thuốc tại các vùng nuôi và giám sát tồn dư kháng sinh định kỳ để biết hiện trạng, cung cấp thông tin sử dụng kháng sinh có trách nhiệm. Cần áp dụng một chiến lược phòng bệnh tổng hợp, bao gồm quản lý môi trường, sử dụng chế phẩm sinh học và các hợp chất kháng khuẩn tự nhiên để kiểm soát bệnh hiệu quả mà không gây tác động tiêu cực đến hệ sinh thái biển.

Trên thế giới, nhiều loại thảo dược đã được khảo sát để kiểm soát *S. iniae* như cây xạ hương Shirazi (*Zataria multiflora*) (Soltani & cs., 2013), cây bạc hà (*Mentha piperita*), húng tây (*Satureja khuzistanica*) và cúc la mã (*Matricaria recutita*) (Tafi & cs., 2020), tảo nâu biển (*Ecklonia cava*) (Kim & cs., 2016). Tuy nhiên, các nghiên cứu này chỉ mới tập trung vào đặc tính kháng khuẩn của vi khuẩn *S. iniae* phân lập từ cá nước ngọt. Do vậy, cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn về khả năng kháng khuẩn của các loại thảo dược trên *S. iniae* phân lập từ cá nước mặn để ứng dụng vào phòng bệnh cho các loài cá biển.

Một phương pháp khác là sử dụng vi khuẩn có lợi (probiotics), giúp cải thiện sức khỏe cá biển thông qua nhiều cơ chế khác nhau như cạnh tranh vị trí bám và nguồn dinh dưỡng với vi khuẩn gây bệnh, đồng thời tiết ra các hợp chất kháng khuẩn giúp ức chế sự phát triển của mầm bệnh (Deng & cs., 2024; Li & cs., 2024). Một số chủng probiotics còn can thiệp vào hệ thống cảm nhận mật độ (quorum sensing), làm suy giảm độc lực của vi khuẩn gây bệnh (Akhter

& cs., 2015). Bên cạnh đó, probiotics có thể nâng cao hiệu quả tiêu hóa thức ăn, tăng cường khả năng hấp thu các chất dinh dưỡng thiết yếu, đồng thời cải thiện sức khỏe đường ruột và chức năng miễn dịch của động vật thủy sản. Việc sử dụng probiotics cũng được chứng minh có khả năng kích thích hoạt động của đại thực bào và làm gia tăng mức độ kháng thể, từ đó góp phần tăng cường hệ thống miễn dịch tổng thể của cá (Rohani & cs., 2022). Nghiên cứu của Kim & cs. (2013) chỉ ra rằng vi khuẩn *Lactococcus lactis* BFE920 có khả năng kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh của cá bơn (*Paralichthys olivaceus*), giúp bảo vệ cá khỏi nhiễm trùng *S. iniae* và tăng hiệu quả thức ăn cũng như tăng trưởng của cá trong các nghiên cứu thực địa quy mô lớn. Theo báo cáo của Liu & cs. (2012), việc bổ sung men vi sinh *Bacillus subtilis* E20 vào khẩu phần ăn của cá mú *Epinephelus coioides* với liều lượng từ 10^4 - 10^8 cfu/g để thúc đẩy tăng trưởng, tăng cường miễn dịch và nâng cao khả năng kháng *Streptococcus* sp.. Kết quả tốt nhất được quan sát thấy ở nhóm sử dụng 10^8 cfu/g trong 28 ngày (Liu & cs., 2012).

Tại một số trang trại nuôi cá biển, vacxin được thực hiện tiêm phòng để phòng bệnh và giảm tỷ lệ chết của cá (Kumar & cs., 2024). Vacxin bất hoạt chống lại *S. iniae* ở cá đã được nghiên cứu rộng rãi trên một số loài, chẳng hạn như cá mú (*Epinephelus coioides*) (Huang & cs., 2014), cá tráp đỏ (*Pagrus major*) (Thanasaksiri & cs., 2018), cá ngựa vằn (*Danio rerio*) (Membrebe & cs., 2016), cá vược châu Á (*Lates calcarifer*) (Lan & cs., 2021; Mohammadi & cs., 2021) và cá bớp (*Rachycentron canadum*) (Trần Vĩ Hích & Nguyễn Thị Kim Cúc, 2020). Tuy nhiên, các loại vacxin vô hoạt đã cho thấy một số hạn chế về thời gian bảo hộ và khả năng bảo hộ chéo (Mishra & cs., 2023). Do vậy, sử dụng kháng sinh hoặc chất khử trùng vẫn được lựa chọn như một phương pháp phổ biến. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các chất khử trùng thương mại như povidone-iodine, hydrogen peroxide không thể tiêu diệt hoàn toàn lớp màng sinh học do *S. iniae* tạo ra (Heckman, 2021; Wang & cs., 2023), song song với phát triển và cải tiến vacxin, thử nghiệm các

phác đồ điều trị, các chất khử trùng có hiệu quả tốt hơn là điều cần thiết trong các nghiên cứu sắp tới.

6. KẾT LUẬN

Vi khuẩn *S. iniae* đã gây ra bệnh trên các loài cá biển với triệu chứng bơi lội mất định hướng, lồi mắt, xuất huyết da, gốc vây, hậu môn, xuất huyết và tụ huyết nội quan, tích dịch trong xoang bụng. Bệnh có tỷ lệ chết cao, có thể lên tới 70%, gây thiệt hại kinh tế cho người nuôi trồng thủy sản toàn cầu. Nghiên cứu này đã tổng quan các vấn đề về cơ chế gây bệnh, độc lực của tác nhân, tình trạng kháng kháng sinh và các giải pháp đang áp dụng trong việc phòng, trị bệnh trên cá biển. Thông qua tổng quan này, việc nghiên cứu sâu về bệnh do *S. iniae* trên cá biển chưa nhiều, quy mô và phạm vi nghiên cứu còn hạn hẹp, chủ yếu ở dạng báo cáo ca bệnh. Tại Việt Nam, nghiên cứu về *S. iniae* trên cá biển đã có những công bố đầu tiên ở một số loài như cá chẽm, cá bóp nhưng ở quy mô nhỏ, số lượng chủng nghiên cứu hạn chế. Do vậy các nghiên cứu tiếp theo cần mở rộng thêm các loài nuôi khác, đặc biệt là trên các đối tượng nuôi biển chủ lực khác như cá chim vây vàng, cá mú, cá nâu, cá dìa..., cần đánh giá đặc điểm bệnh, tình hình dịch tễ bệnh, độc lực, tình trạng kháng kháng sinh, sự phân bố của gen kháng thuốc, các liệu pháp và chế phẩm phòng, trị bệnh mang lại hiệu quả để hỗ trợ phát triển bền vững nghề nuôi cá biển tại Việt Nam.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Dự án Việt Bỉ (NV2025-09-08 TĐ) đã tài trợ cho nghiên cứu này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Abdelbaky A.A., Soliman A.W., Abdelsalam M., Aboulezz A.S., Abou-Okada M., Sharaf M.S., El-Demerdash G.O., Eldessouki E.A. & Eissa A.E. (2021). Genotypic characterization of some dermatropic and systemic bacterial pathogens affecting two commercial Red Sea fishes. *Egyptian Journal of Aquatic Biology & Fisheries*. 25(6).

- Agnew W. & Barnes A.C. (2007). *Streptococcus iniae*: An aquatic pathogen of global veterinary significance and a challenging candidate for reliable vaccination. *Veterinary Microbiology*. 122(1): 1-15.
- Akhter N., Wu B., Memon A.M. & Mohsin M. (2015). Probiotics and prebiotics associated with aquaculture: a review. *Fish & Shellfish Immunology*. 45(2): 733-741.
- Avrilia D., Suprpto H. & Rahardja B.S. (2022). Evaluation of Histopathological Changes in Cantang Groupers' Brain and Gill Infected with *Streptococcus iniae*. *World's Veterinary Journal*. (1): 87-94.
- Awate S., Mubarka S. & Huber R. G. (2023). Whole genomic characterization of *Streptococcus iniae* isolates from barramundi (*Lates calcarifer*) and preliminary evidence of cross-protective immunization. *Vaccines*. 11(9): 1443.
- Baiano J.C. & Barnes A.C. (2009). Towards control of *Streptococcus iniae*. *Emerging Infectious Diseases*. 15(12): 1891.
- Baiano J.C., Tumbol R. A., Umapathy A. & Barnes A.C. (2008). Identification and molecular characterisation of a fibrinogen binding protein from *Streptococcus iniae*. *BMC Microbiology*. 8: 1-16.
- Bromage E., Thomas A. & Owens L. (1999). *Streptococcus iniae*, a bacterial infection in barramundi *Lates calcarifer*. *Diseases of Aquatic Organisms*. 36(3): 177-181.
- Bromage E. & Owens L. (2009). Environmental factors affecting the susceptibility of barramundi to *Streptococcus iniae*. *Aquaculture*. 290(3-4): 224-228.
- Buschmann A.H., Tomova A., López A., Maldonado M.A., Henríquez L.A., Ivanova L., Moy F., Godfrey H.P. & Cabello F.C. (2012). Salmon aquaculture and antimicrobial resistance in the marine environment. *PLoS ONE*. 7(8): e42724.
- Cain K. (2022). The many challenges of disease management in aquaculture. *Journal of the World Aquaculture Society*. 53(6): 1080-1083.
- Caputo A., Bondad-Reantaso M.G., Karunasagar I., Hao B., Gaunt P., Verner-Jeffreys D., Fridman S. & Dorado-Garcia A. (2023). Antimicrobial resistance in aquaculture: A global analysis of literature and national action plans. *Reviews in Aquaculture*. 15(2): 568-578.
- Cho S. H. & Kim T. (2024). Fish Meal Substitution Effects with the Combined Animal Proteins in the Feeds of Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*) on Growth Performance, Feed Availability, and Disease Resistance against *Streptococcus iniae*. *Animals*. 14(8): 1162.

- Creeper J. & Buller N. (2006). An outbreak of *Streptococcus iniae* in barramundi (*Lates calcarifera*) in freshwater cage culture. Australian Veterinary Journal. 84(11).
- Deng M., Yu Z.h., Geng Y., Wang K., Chen D., Huang X., Ou Y., Chen Z., Zhong Z. & Lai W. (2017). Outbreaks of Streptococcosis associated with *Streptococcus iniae* in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*) in China. Aquaculture Research. 48(3): 909-919.
- Deng Y., Lin Z., Xu L., Jiang J., Cheng C., Ma H. & Feng J. (2024). A first report of *Streptococcus iniae* infection of the spotted sea bass (*Lateolabrax maculates*). Frontiers in Veterinary Science. 11: 1404054.
- Diaz J.H. (2014). Skin and soft tissue infections following marine injuries and exposures in travelers. Journal of Travel Medicine. 21(3): 207-213.
- Done H.Y., Venkatesan A.K. & Halden R.U. (2015). Does the recent growth of aquaculture create antibiotic resistance threats different from those associated with land animal production in agriculture?. The AAPS journal. 17: 513-524.
- Ethica S.N., Sri D., Sri S.D. & Sulistyaningtyas A.R. (2023). Streptolysin encoding genes sagC and sagD as biomarkers of fish pathogen *Streptococcus iniae*: an in silico study. Squalen Bull. of Mar. and Fish. Postharvest and Biotech. 15(1): 31-39
- Evans J., Klesius P., Shoemaker C. & Pasnik D. (2006). Identification and epidemiology of *Streptococcus iniae* and *S. agalactiae*. International Symposium on Tilapia in Aquaculture. International Symposium on Tilapia in Aquaculture. September 6-8, 2006. Veracruz, Mexico.
- Evans J.J., Shoemaker C.A. & Klesius P.H. (2001). Distribution of *Streptococcus iniae* in hybrid striped bass (*Morone chrysops* × *Morone saxatilis*) following nare inoculation. Aquaculture. 194(3-4): 233-243.
- Eyngor M., Chilmonczyk S., Zlotkin A., Manuali E., Lahav D., Ghittino C., Shapira R., Hurvitz A. & Eldar A. (2007). Transcytosis of *Streptococcus iniae* through skin epithelial barriers: an *in vitro* study. FEMS Microbiology Letters. 277(2): 238-248.
- Feng Y., Bai M., Geng Y., Chen D., Huang X., Ouyang P., Guo H., Zuo Z., Huang C. & Lai W. (2021). The potential risk of antibiotic resistance of *Streptococcus iniae* in sturgeon cultivation in Sichuan, China. Environmental Science and Pollution Research. 28: 69171-69180.
- Gnanagobal H. & Santander J. (2022). Host–pathogen interactions of marine gram-positive bacteria. Biology. 11(9): 1316.
- Griffin D.W., Banks K., Gregg K., Shedler S. & Walker B.K. (2020). Antibiotic resistance in marine microbial communities proximal to a Florida sewage outfall system. Antibiotics. 9(3): 118.
- Heckman T.I. (2021). Understanding and controlling the widespread piscine pathogen *Streptococcus iniae*. Dissertation. University of California, Davis. pp137.
- Huang H.-Y., Chen Y.-C., Wang P.-C., Tsai M.-A., Yeh S.-C., Liang H.-J. & Chen S.-C. (2014). Efficacy of a formalin-inactivated vaccine against *Streptococcus iniae* infection in the farmed grouper *Epinephelus coioides* by intraperitoneal immunization. Vaccine. 32(51): 7014-7020.
- Kim D., Beck B.R., Heo S.-B., Kim J., Kim H.D., Lee S.-M., Kim Y., Oh S.Y., Lee K. & Do H. (2013). Lactococcus lactis BFE920 activates the innate immune system of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*), resulting in protection against *Streptococcus iniae* infection and enhancing feed efficiency and weight gain in large-scale field studies. Fish & Shellfish Immunology. 35(5): 1585-1590.
- Kim J.-H., Kim S.-B., Hwang H.-J., Kim Y.-M. & Lee M.-S. (2016). Antibacterial property of Ecklonia cava extract against marine bacterial pathogens. Journal of Food Hygiene and Safety. 31(5): 380-385.
- Kolar S.L., Kyme P., Tseng C.W., Soliman A., Kaplan A., Liang J., Nizet V., Jiang D., Murali R. & Ardit M. (2015). Group B Streptococcus evades host immunity by degrading hyaluronan. Cell Host & Microbe. 18(6): 694-704.
- Kumar A., Middha S.K., Menon S.V., Paital B., Gokarn S., Nelli M., Rajanikanth R. B., Chandra H.M., Mugunthan S.P. & Kantwa S.M. (2024). Current challenges of vaccination in fish health management. Animals. 14(18): 2692.
- Lalumera G.M., Calamari D., Galli P., Castiglioni S., Crosa G. & Fanelli R. (2004). Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy. Chemosphere. 54(5): 661-668.
- Lan N.G.T., Salin K.R., Longyant S., Senapin S. & Dong H.T. (2021). Systemic and mucosal antibody response of freshwater cultured Asian seabass (*Lates calcarifer*) to monovalent and bivalent vaccines against *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus iniae*. Fish & Shellfish Immunology. 108: 7-13.
- Lau S.K., Woo P.C., Tse H., Leung K.-W., Wong S.S. & Yuen K.-Y. (2003). Invasive *Streptococcus iniae* infections outside North America. Journal of Clinical Microbiology. 41(3): 1004-1009.
- Li W., Lim C.H., Zhao Z., Wang Y., Conway P.L. & Loo S.C.J. (2024). In vitro profiling of potential

- fish probiotics, *Enterococcus hirae* strains, isolated from jade perch, and safety properties assessed using whole genome sequencing. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 1-14.
- Liu C.-H., Chiu C.-H., Wang S.-W. & Cheng W. (2012). Dietary administration of the probiotic, *Bacillus subtilis* E20, enhances the growth, innate immune responses, and disease resistance of the grouper, *Epinephelus coioides*. *Fish & Shellfish Immunology*. 33(4): 699-706.
- Locke J.B. (2008). Characterization of virulence factors in the aquatic pathogen *Streptococcus iniae*. Thesis, UC San Diego.
- Locke J.B., Aziz R.K., Vicknair M.R., Nizet V. & Buchanan J.T. (2008). *Streptococcus iniae* M-like protein contributes to virulence in fish and is a target for live attenuated vaccine development. *Plos one*. 3(7): e2824.
- Locke J.B., Colvin K.M., Datta A.K., Patel S.K., Naidu N.N., Neely M.N., Nizet V. & Buchanan J.T. (2007a). *Streptococcus iniae* capsule impairs phagocytic clearance and contributes to virulence in fish. *Journal of Bacteriology*. 189(4): 1279-1287.
- Locke J.B., Colvin K.M., Varki N., Vicknair M.R., Nizet V. & Buchanan J.T. (2007b). *Streptococcus iniae* α -hemolysin streptolysin S is a virulence factor in fish infection. *Diseases of Aquatic Organisms*. 76(1): 17-26.
- Lulijwa R., Rupia E.J. & Alfaro A.C. (2020). Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*. 12(2): 640-663.
- Ma J., Wu H., Ma Z. & Wu Z. (2024). Bacterial and Host Factors Involved in Zoonotic *Streptococcal Meningitis*. *Microbes and Infection*. 105335.
- Maldonado M.J.J., Castillo P.L.J., Ponce H.A. & Carranza Á.C. (2022). Summary of economic losses due to bacterial pathogens in aquaculture industry. *In Bacterial fish diseases*. Elsevier: 399-417.
- McNulty S.T., Klesius P.H., Shoemaker C.A. & Evans J.J. (2003). *Streptococcus iniae* infection and tissue distribution in hybrid striped bass (*Morone chrysops* $\times$ *Morone saxatilis*) following inoculation of the gills. *Aquaculture*. 220(1-4): 165-173.
- Membrebe J.D., Yoon N.-K., Hong M., Lee J., Lee H., Park K., Seo S.-h., Yoon I., Yoo S. & Kim Y.-C. (2016). Protective efficacy of *Streptococcus iniae* derived enolase against Streptococcal infection in a zebrafish model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 170: 25-29.
- Miranda C.D., Godoy F. A. & Lee M.R. (2018). Current status of the use of antibiotics and the antimicrobial resistance in the Chilean salmon farms. *Frontiers in microbiology*. 9: 1284.
- Mishra S., Seshagiri B., Rathod R., Sahoo S.N., Choudhary P., Patel S., Behera D.K., Ojha D.K., Jena A. & Namburu P.K. (2023). Recent advances in fish disease diagnosis, therapeutics, and vaccine development. *Frontiers in Aquaculture Biotechnology*. 115-145.
- Mohammadi Y., Mesbah M., Dezfoulnejad M.C., Mehrgan M.S. & Islami H.R. (2021). Growth performance, blood biochemical parameters, immune response, and antioxidant defense of Asian seabass (*Lates calcarifer*) fingerlings exposed to monovalent and bivalent vaccines against *Streptococcus iniae* and *Vibrio harveyi*. *Aquaculture International*. 29: 2751-2767.
- Muhammad M., Zhang T., Gong S., Bai J., Ju J., Zhao B. & Liu D. (2020). *Streptococcus iniae*: a growing threat and causative agent of disease outbreak in farmed Chinese sturgeon (*Acipenser sinensis*). *Pakistan Journal of Zoology*. 52(5): 1931.
- Namrudi S., Siahkalroodi S.Y., Hajibaglu A. & Mazandarani M. (2023). Effects of two-strain streptococcosis vaccine *Streptococcus iniae/Lactococcus garvieae* on some serum immune parameters in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Animal Environment Journal*. 15(2): 205-212.
- Nguyen K.C.T., Truong P.H., Thi H.T., Ho X.T. & Van Nguyen P. (2024). Prevalence, multidrug resistance, and biofilm formation of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from fish mariculture environments in Cat Ba Island, Vietnam. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 15(1): 56.
- Ortega C., García I., Irgang R., Fajardo R., Tapia-Cammas D., Acosta J. & Avendaño-Herrera R. (2018). First identification and characterization of *Streptococcus iniae* obtained from tilapia (*Oreochromis aureus*) farmed in Mexico. *Journal of Fish Diseases*. 41(5): 773-782.
- Pan J.-M., Guo H.-Y., Liu B.-S., Zhang N., Xian L., Zhu T.-F., Zhu K.-C. & Zhang D.-C. (2024). Characterization of the Galectin-3 gene and its association with *Streptococcus iniae* resistance traits in *Acanthopagrus latus* (Houttuyn, 1782). *Aquaculture*. 593: 741364.
- Pérez Zamora C.M., Torres C.A. & Gonzalez A.M. (2023). Strategies to Improve Antimicrobial Activity of Natural Products: Approaches and Challenges. *Bioprospecting of Tropical Medicinal Plants*. 1265-1298.
- Pier G.B. & Madin S.H. (1976). *Streptococcus iniae* sp. nov., a beta-hemolytic streptococcus isolated from an Amazon freshwater dolphin, *Inia geoffrensis*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 26(4): 545-553.

- Qin Y., Ren X., Zhang Y., Ju H., Liu J., Xie J., Altaf M. M. & Diao X. (2024). Distribution characteristics of antibiotic resistance genes and microbial diversity in the inshore aquaculture area of Wenchang, Hainan, China. *Science of The Total Environment*. 914: 169695.
- Rohani M.F., Islam S.M., Hossain M.K., Ferdous Z., Siddik M.A., Nuruzzaman M., Padeniya U., Brown C. & Shahjahan M. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics improved the functionality of aquafeed: Upgrading growth, reproduction, immunity and disease resistance in fish. *Fish & Shellfish Immunology*. 120: 569-589.
- Rudenko O., Engelstädter J. & Barnes A.C. (2020). Evolutionary epidemiology of *Streptococcus iniae*: Linking mutation rate dynamics with adaptation to novel immunological landscapes. *Infection, Genetics and Evolution*. 85: 104435.
- Sapkota A., Sapkota A.R., Kucharski M., Burke J., McKenzie S., Walker P. & Lawrence R. (2008). Aquaculture practices and potential human health risks: current knowledge and future priorities. *Environment International*. 34(8): 1215-1226.
- Soltani M., Ghodrattnama M., Taheri M.A., Zargar A. & Rouhollahi S. (2013). The effect of *Zataria multiflora* Boiss. and *Rosmarinus officinalis* essential oil on *Streptococcus iniae* isolated from rainbow trout farms. *Aquaculture*. 430: 248-252.
- Tacon A.G. (2023). Contribution of fish and seafood to global food and feed supply: An analysis of the FAO food balance sheet for 2019. *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture*. 31(2): 274-283.
- Tafi A.A., Meshkini S., Tukmechi A., Alishahi M. & Noori F. (2020). Determination of component and in vitro antistreptococcal Properties of *Mentha piperita* L., *Satureja khuzistanica* Jamzad, *Matricaria recutita* L., *Zataria multiflora* Boiss and *Rosmarinus officinalis* L. ethanolic extracts. *Iranian Journal of Fisheries Sciences*. 19(3): 1373-1383.
- Thanasaksiri K., Fukuda K., Tsubone S., Miyadai H., Murakami T., Murakami A. & Takano R. (2018). Efficacy of a bivalent inactivated vaccine against red seabream iridovirus and *Streptococcus iniae* in red seabream, *Pagrus major*. *Aquaculture*. 492: 132-136.
- Thorner K., Bashar A., Ahmed M.S., Bell A., Trew J., Hasan M., Hasan N.A., Alam M.M., Chaput D.L. & Haque M.M. (2022). Antimicrobial resistance in aquaculture environments: unravelling the complexity and connectivity of the underlying societal drivers. *Environmental Science & Technology*. 56(21): 14891-14903.
- Tran Vi Hich, Vu Dang Ha Quyen, Nguyen Huu Dung & Wergeland H. I. (2013). Experimental *Streptococcus iniae* infection in barramundi (*Lates calcarifer*) cultured in Vietnam. *Int. J. of Aquatic Science*. 4(1): 3-12.
- Trương Thị Hoa, Đặng Thị Hoàng Oanh & Nguyễn Ngọc Phước (2018). Nghiên cứu đặc điểm bệnh học của vi khuẩn *Streptococcus iniae* trên cá chẽm (*Lates calcarifer*). *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*. 54(3): 156-163.
- Trần Vi Hích & Nguyễn Thị Kim Cúc (2020). Đánh giá hiệu quả của vaccine bất hoạt phòng bệnh mù mắt do liên cầu khuẩn gây ra ở cá bớp nuôi tại Khánh Hòa. *Tạp chí Khoa học-Công nghệ Thủy Sản, Trường Đại học Nha Trang*. (01): 054-058.
- Tumree P., Bunnoy A., Tang X. & Srisapoom P. (2024). Efficacy of whole-cell-based monovalent and bivalent vaccines against *Streptococcus iniae* and *Flavobacterium covaie* in fingerling Asian seabass (*Lates calcarifer*). *Fish & Shellfish Immunology*. 144: 109269.
- Uchuwittayakul A., Thangsunan P., Thangsunan P., Rodkhum C. & Srisapoom P. (2024). Molecular structure and functional responses of IgM, IgT and IgD to *Flavobacterium covaie* and *Streptococcus iniae* infection in Asian seabass (*Lates calcarifer* Bloch, 1790). *Fish & Shellfish Immunology*. 153: 109823.
- Wang B., Thompson K.D., Wangkahart E., Yamkasem J., Bondad-Reantaso M.G., Tattiyapong P., Jian J. & Surachetpong W. (2023). Strategies to enhance tilapia immunity to improve their health in aquaculture. *Reviews in Aquaculture*. 15: 41-56.
- Xiong X., Chen R. & Lai J. (2023). Comparative genomics analysis of *Streptococcus iniae* isolated from *Trachinotus ovatus*: novel insight into antimicrobial resistance and virulence differentiation. *BMC Genomics*. 24(1): 775.
- Zlotkin A., Hershko H. & Eldar A. (1998). Possible transmission of *Streptococcus iniae* from wild fish to cultured marine fish. *Applied and environmental microbiology*. 64(10): 4065-4067.