

MEĐUNARODNA MLJEKARSKA FEDERACIJA FIL-IDF

Ref. S. I. 9405

Monografije o važnosti patogenih mikroorganizama u sirovom mlijeku

1994. ISBN 92 9098 016 8

4. *Streptococcus agalactiae* (Skupina B Streptococci)

Becker, H., Lehrstuhl für Hygiene und Technologie, Tierärztliche Fakultät, Schellingstr. 10, D-80799 München, Germany, 43-54.

1. UVOD

Od kraja prošlog stoljeća *S. agalactiae* je poznat kao važan uzrok mastitisa goveda (1). Kasnih 1930-tih bakterija je izolirana najprije tijekom infekcija porodilja (2,3). Pojave bolesti spektakularno su porasle nakon 1960., naročito kod novorođenčadi i male djece, a uzročnik je bio *S. agalactiae*. Bilo je očigledno da ti mikroorganizmi igraju glavnu ulogu prilikom nastajanja sepse novorođenčadi i meningitisa. *S. agalactiae* je većinom bovinog i humanog podrijetla. Poznati humani izvori su donji gastrointestinalni trakt, vagina, mokraćni kanali te, u manjoj mjeri, gornji respiratorni trakt. Zaraženo vime je njihov izvor bovinog tipa. Nije stoga čudo što se rano postavilo pitanje postoji li ili ne transmisija između životinja i čovjeka. U nekim je istraživanjima utvrđena korelacija između uzimanja sirovog mlijeka i porasta opasnosti infekcije djelovanjem *S. agalactiae* (4-6). S druge strane, jasne razlike među sojevima bovinog i humanog tipa, koje se mogu pronaći, upućuju na to da su to odvojene populacije zajedničkog streptokokalnog antigena iste B skupine te da su bovini sojevi sigurno manje značajni za infekcije ljudi (7,8).

2. KLASIFIKACIJA

U osmome izdanju "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (1974)" i u prvome izdanju "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1986)" opisani su sojevi roda *Streptococcus* koji se sada uključuju u rodove *Streptococcus*, *Enterococcus* (9) i *Lactococcus* (10). *S. agalactiae* ostaje u rodu *Streptococcus*. Prema klasifikacijskoj shemi "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1986)", *S. agalactiae* je u skupini "piogeni streptokoki". Međutim, Schleifer i Kilpper-Bälz (11) upućuju da *S. agalactiae* nije u uskoj vezi s tim streptokokima i da predstavlja posebnu skupinu.

3. KARAKTERISTIKE**3.1. Morfologija i uzgoj**

Stanice *S. agalactiae* su Gram-pozitivne, nepokretne, sferičnog ili jajolikog oblika, promjera 0,6-1,2 μm . Često oblikuju vrlo dugačke lance, a često se

pojavljuju kao parovi koka. Optimalna temperatura za njihov razvoj je 37°C . Kolonije na krvnom agaru su promjera 1 mm, glatke i prozirne. Većina humanih sojeva proizvodi pigment, a većina bovinih sojeva ga ne proizvodi (7). Nastajanje pigmenta može pojačati anaerobna inkubacija. Kulture *S. agalactiae* mogu pokazati različite tipove hemolize (α -, β - i bez hemolize). Većina humanih sojeva proizvodi usku zonu β -hemolize, dok su mnogi bovinini sojevi α - ili nehemolitički (12). Ipak, H a h n (13) je u Njemačkoj izvijestio da je 83,0% od 4828 sojeva izoliranih iz goveda pokazalo β -hemolizu (humani sojevi: 89,7% od 1914 izolata). Pojava (14) nazvana CAMP reakcijom (15) često se koristila za vjerojatnu identifikaciju *S. agalactiae*, a temelji se na kombiniranom djelovanju CAMP faktora *S. agalactiae* i β -hemolize mnogih sojeva *S. aureus* na stanicama crvenih krvnih zrnaca, najčešće ovaca. *S. agalactiae* uvjetuje da nepotpuna hemoliza, djelovanjem stafilokoka koji proizvode β -hemolizin, postane kompletna, pokazujući karakterističnu zonu polumjeseca. B e r n h e i m e r et al. (16) mogli su identificirati faktor CAMP iz *S. agalactiae* kao i relativno termostabilnu bjelančevinu molekularne mase 23500. Autori također raspravljaju o mogućem tumačenju mehanizma djelovanje eritrocita.

3.2. Biokemija i molekularna genetika

Za rutinske analize prilikom kontrole mastitisa važna je samo nekolicina biokemijskih reakcija *S. agalactiae*. Osim već spomenutog pokusa CAMP, to je hidroliza Na-hipurata (*S. agalactiae*: pozitivno) i hidroliza eskulina (*S. agalactiae*: negativno).

Razlike između humanih i bovinih sojeva su, s epidemiološkog gledišta, posebice zanimljive. Neki od tih parametara navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.: Razlike između bovinih i humanih sojeva *S. agalactiae* (7, 8, 17)

Karakteristika	soj	
	bovini	humani
Pigment	-	+
Laktoza	+	-
Salicin	-	+
β -galaktozidaza	+	-
Osjetljivost prema bacitracinu	+	-
Poslije dodavanja mlijeka pojava grudica u tekućem supstratu	a	-

a Samo svježe izolirani sojevi

Proučavanjem DNA-DNA hibridizacija (18) utvrđena je signifikantna hibridizacija između svih testiranih bovinih i humanih sojeva *S. agalactiae*. Postotak hibridizacije kolebao je od 31% do 100%, uz prosjek 75%. Ipak, bovine sojevi bili su signifikantno više podudarni od 16% jedan prema drugome nego prema humanim sojevima. Analizom restrikcije endonukleaze humane i bovine skupine *B Streptococci* (GBS) utvrđeno je da se REA obrasci iz bovinih sojeva znatno razlikuju od humanih izolata (19). S druge strane, autori ističu da njihova REA tehnika ne može odgovarati na pitanja taksonomije.

Plasmidi koji određuju otpornost prema otrovima mogu se naći u nekom soju *S. agalactiae* (20). Nije, ipak, jasno nalaze li se plasmidi općenito u GBS. Jayarao i Oliver (21) testirali su 10 sojeva *S. agalactiae* iz sekreta mliječne žlijezde krave i nisu mogli naći karakterističan profil plasmida. Tako se zasad to obilježje ne može koristiti u epidemiološkim istraživanjima.

3.3. Serologija, određivanje tipa faga i bakteriološka osjetljivost

GBS sadrže specifične antigene površine polisaharida i bjelančevine. Antigeni ugljikohidrati sastavljeni su od ramnoze, N-acetilglukozamina i galaktoze (22). Razlikovati se mogu tipovi Ia, Ib, II, III, IV i privremeni tip V (23). Antigeni bjelančevine su tipova c, X i R. Bovinim sojevima se često ne određuje tip uz pomoć polisaharid antigene sheme (7, 8), već se mnoge od tih kultura karakteriziraju X antigenom (23, 24) za koji se vjeruje da igra ulogu u patogenezi mastitisa (25, 74, 75). Antigene x i R nedavno su izolirali Wibawan i Lämmier (26). Lautrou et al. (25) su razvili metodu pročišćavanja za antigen X primjenom monoklonalnih antitijela. Humani sojevi često pripadaju tipu III (27, 28), naročito oni izolirani iz infekcija. Čini se da je i antigen R srodan humanim sojevima, a često je kombiniran s antigenom III (23, 24). Morrison i Wright (29), u jugozapadnoj su Škotskoj odredili tip 519 izoliranih sojeva. Rezultati su se mogli uspoređivati s onima iz studija provedenih u Jugoslaviji, Izraelu i Japanu, a prikazani su u tablici 2.

Tablica 2.: Brojevi i distribucija serotipova *S. agalactiae* u jugozapadnoj Škotskoj (29)

	A n t i g e n							UT	UKUPNO
	X	IIX	II	IIIX	III	IIR	IIXR		
Broj serotipova	250	180	23	8	3	3	2	50	519
Postotak	48,2	34,7	4,4	1,5	0,6	0,6	0,4	9,6	100

UT: ne može se tipizirati

U bovinim sojevima ne mogu se naći serotipovi Ia, Ib i c. U daljnjim studijama s humanim izolatima, prikupljenim na istom području kao i bovine sojevi, 39% se moglo svrstati u ove skupine tipova (29).

Rutinski sustav za tipiziranje faga za GBS, uključivši 24 bakteriofaga, razvio je Stringer (30). Tim se sustavom moglo klasificirati 50 do 80% sojeva GBS. Valja naglasiti da je određivanje tipa faga *S. agalactiae* korisno samo kombinirano s određivanjem serotipa. Brglez et al. (5) su kombiniranjem tih metoda uspješno proveli epidemiološka istraživanja bovinih i humanih sojeva. Naprotiv, Haug et al. (31) te Stringer (30) nisu mogli naći različite modele lize između sojeva humanog (prvi) i bovinog (drugi) podrijetla.

Osjetljivost prema bakteriocinu mogla bi biti daljnja mogućnost za određivanje tipa sojeva *S. agalactiae* (32,33). Finch i Martin (7) otkrili su da su humani izolati jednolično osjetljivi prema biocinima, dok se bovine izolati mogu razlikovati od onih humanog podrijetla promatranjem različitih modela osjetljivosti.

3.4. Otpornosti i osjetljivost prema antibiotiku

S. agalactiae nije otporan prema toplini i razara se pri temperaturama i uz pomoć tehnika koje se normalno primjenjuju za pasterizaciju mlijeka (4, 34).

Mikroorganizam je u znatnoj mjeri prilagoden vimenu i mlijeku. U drugim sredinama on normalno ne raste, pa će uginuti nakon različitih razdoblja (tablica 3.).

Tablica 3. Otpor *S. agalactiae* u ili na različitim sredinama (35)

Materijal	Preživljavanje (dana)
Urin	2 - 6
Mliječna mast	14 - 21
Drvo	11 - 18
Izmetine (suhe)	21
Izmetine (mokre)	39 - 63
Papak	do 94
Slama	63 - 94
Prašina, stelja	20 - 30
Koža (krave) ^a	1 - 26
Gnoj, kosa, drvo, cigla ^a	
Ruke i odjeća mužača	do 10

^aKontaminirano mlijekom koje sadrži *S. agalactiae*

Općenito su GBS vrlo osjetljive prema β -laktam antibioticima (36).

Berghash i Dunny (37) ipak referiraju o sojevima otpornim prema penicilinima, cefalosporinima i mnogim drugim antibioticima koji se koriste u postupcima za liječenje krava koje se ne muzu, a koje polagano otpuštaju β -laktam. Drugi antimikrobiološki agensi aktivni prema tim bakterijama su lindamicin i linkomicin (38). Baker et al. (39) pronašli su da je 1,2% od 244 testirana humana soja rezistentno prema tim antibioticima (100 μ g ili manje/ml). Linkomicin je također djelovao protiv bovinih sojeva *S. agalactiae*, ali rezistentna su bila samo 2 od 39 sojeva (40). Primijetili su također i otpornost prema gentamicinu (12,5 μ g ili manje/ml), tetraciklinu (ne navode koncentraciju, 87,5%) i bacitracinu (97,1%, 3,1 μ g ili manje/ml) (39). Osjetljivost i otpornost bovinih sojeva prikazana je u tablici 4.

Tablica 4.: Sposobnost i otpor 420 bovinih sojeva *S. agalactiae* na 8 antibiotika (41)

Antibiotik (μ g)	Otporno sojeva (%)
Penicilin G (1,5 ^a)	1
Ampicilin (2,0)	0
Kloksacilin (5,0)	1
Neomicin (30,0)	82
Streptomycin (10,0)	91
Kloramfenikol (10,0)	1
Tetraciklin (10,0)	13
Eritromicin (10,0)	0

^al.J.

^avidi tablicu 1.

Osjetljivost humanih sojeva *S. Agalactiae* prema različitim antibioticima prikazuje tablica 5.

Tablica 5.: Osjetljivost 244 humana soja *S. agalactiae* prema 10 antibiotika (39)

Antibiotik	MIC (μ g/ml)
Penicilin G	0,025 - 0,2
Ampicilin	0,05 - 0,4
Karbenicilin	0,4 - 3,1
Kefalotin	0,1 - 0,8
Linkomicin	0,02 - >100
Klindamicin	0,025 - >100
Tetraciklin	0,4 - >100
Kloramfenikol	0,4 - 3,1
Bacitracin ^a	1,6 - >100
Gentamicin	12,5 - >100

4. IZOLIRANJE I IDENTIFICIRANJE

Prilikom dijagnosticiranja mastitisa obično se analiziraju **uzorci mlijeka** pojedinih **četvrti** za dokazivanje patogenih mikroorganizama u vimenu, i to na krvnom agaru, bolje dodavanjem opranih eritrocita krave (42). Krvni agar ne smije sadržavati šećere, jer uslijed njihove fermentacije supstrat može pozelenjeti i utjecati na interpretiranje hemolize.

Za otkrivanje *S. agalactiae* u uzorcima sirovog mlijeka mogu se koristiti supstrati poput Edwards podloge (43), T.K.T. agar (44) ili modifikacije tih supstrata. Edwards supstrat sadrži eskulin, krv i kristal ljubičastu boju. T.K.T. agar (Merck), modifikacija Edwards supstrata, sadrži dodatak talijeveg sulfata i β -hemolizin iz *S. aureus*. Na T.K.T. agaru raste *S. agalactiae* sa širokom zonom hemolize nastalom zbog pojave CAMP (vidi 3.1.). Drugi streptokoki koji se razvijaju na supstratima mogu se diferencirati od *S. agalactiae* hidrolizom eskulina. Sumnjive kolonije mogu se identificirati CAMP testom i cijepanjem Na-hipurata.

Ponekad je potrebno obogatiti tekući selektivni supstrat sa *S. agalactiae*. Tekući supstrat streptosel (BBL), koji sadrži Na-azid i kristal ljubičaste kao selektivne agense, može se primijeniti. Budući da supstrat dozvoljava rast svim streptokokima, valja uzgojiti subkulture na čvrstim supstratima i dokazati kolonije.

Za izoliranje GBS iz **humanog kliničkog materijala** preporuča se dodavanje nalidiksične kiseline i gentamicin sulfata osnovi krvnog agara (12). Drugi supstrati koji se koriste u humanoj medicini su, primjerice Islam agar (45) ili GBS selektivni agar (46). Oba se temelje na formiranju pigmenta karotinoida u humanim sojevima *S. agalactiae* (tablica 1.). Selektivni supstrat GBS dopunjen je metronidazol/gentamicinom, a kolistinsulfat/oksolinska kiselina može se dodati Islam agaru. Te supstrate i dodatke distribuirala Oxoid.

Identificiranje sumnjivih kolonija može se obaviti konvencionalnim testiranjem, komercijalnim kompletom za biokemijsko određivanje (api 20 STREP; Vitek GPI), aglutinacijom lateksa (Oxoid; Rapid Mastitis Test, Immucell Inc.), enzim-imunopokusom (skupina B Strep Test, Quidel Inc.), te sondama gena ("Accuprobe" Gen-Probe Inc.). U komparativnom ocjenjivanju api 20 STREP i Vitek GPI J a y a r a o et al. (47) su korektno identificirali 93,3% soja *S. agalactiae* bovinog porijekla. Kasnijim provjeravanjem tih metoda H o g a n et al. (48), W a t t s i O w e n s (49) (lateks test), P i g o t t et al. (50) (ELISA, gen sonda), te D a l y et al. (51) (gen sonda) postigli su dobre rezultate.

5. ZALIHE I MEHANIZMI KONTAMINIRANJA SIROVIM MLJEKOM

S. agalactiae je izvanredno prilagođen mliječnoj žlijezdi krave. Glavna zaliha bovinih sojeva je zaraženo vime krava. Rijetko se izolira iz mliječne žlijezde junica, iz drugih tkiva ili organa goveda, ili drugih životinja. Općenito, mlijeko postaje kontaminirano nakon što se mikroorganizmi razmnože u vimenu, a mužnjom će

se patogeni proširiti i na druge krave. Kao što se može uočiti u tablici 3., različiti materijali koji sadrže *S. agalactiae* ipak ostaju pozitivni nekoliko dana ili tjedana, a vimena i mlijeko ponekad se mogu na taj način inficirati ili kontaminirati.

Vjeruje se da je donji dio probavnog trakta (gastrointestinalni) glavna zaliha **humanih sojeva** GBS u odraslima. Naseljavanje u ženskom genitalnom traktu posljedica je kontaminacije područja raskoraka iz gastrointestinalnog trakta (12). U mnogim istraživanjima omjer izolacija *S. agalactiae* iz vagine doseže do 25% (28). Uretralni vodovi muškaraca sudionici su u prijenosu infekcija (28). Dišni trakt odraslih i koža, uz iznimku područja raskoraka, nisu, čini se, naročito značajni (12). Nije jasno u kojoj mjeri se mlijeko kontaminira iz tih izvora. U nekim istraživanjima se mastitis ipak može umjetno izazvati humanim sojevima GBS (4, 52). Zbog toga se ne može isključiti da će humani sojevi biti odbačeni u mlijeko. Uspoređivanjem pokusnog mastitisa, izazvanog bovinim sojevima, mogu se primijetiti neke razlike između dva oblika infekcija (52). Infekcija humanim sojevima uvjetuje akutnu početku kliničku reakciju, veći dnevni gubitak prinosa mlijeka i očiglednu jaču tendenciju spontanom ozdravljenju. Uzorci iz pojedinih četvrti vimena krava, inficirani bovinim sojem, sadržavali su veći broj *S. agalactiae*.

6. RASPROSTRANJENOST

Pregled rasprostranjenosti *S. agalactiae* u sirovom mlijeku između 1938. i sredine 1970. načinio je H a h n (53). Noviji se podaci u literaturi ne nalaze lako. Ipak, na temelju činjenice da je *S. agalactiae* važan uzročnik bovinog mastitisa, što se u nekim zemljama promijenilo, ne može se zaključiti da se promijenila i njegova zastupljenost u sirovom mlijeku. U jednom dokumentu IDF (54), koji sadrži odgovore 23 zemlje članice IDF na upitnik IDF o četvrtoj kontroli mastitisa i o najčešćem patogenom uzročniku mastitisa, navodi se *S. aureus*, nakon čega slijede *E. coli/koliformni* i *S. uberis*. U slučaju subkliničkog mastitisa najčešći je izolat bio također *S. aureus*, nešto ispred *S. agalactiae* i *S. uberis*. U Švicarskoj, Engleskoj i Walesu, na Novom Zelandu i u SAD (klinički mastitis), u Švicarskoj, Španjolskoj, Engleskoj i Walesu, u Nizozemskoj i SAD (subklinički mastitis), *S. agalactiae* je najbeznačajniji ili ne tako važan uzrok mastitisa. Isto tako vrijedi i za Dansku (55). S druge strane, *S. agalactiae* bio je prvi ili drugi u Austriji (1), Njemačkoj (2), Poljskoj (1) i Južnoj Africi (1) (klinički mastitis), a u Austriji (1), Belgiji (2), Kanadi (2), Njemačkoj (2), Sjevernoj Irskoj (2), Mađarskoj (2), Izraelu (2) Italiji (1), Poljskoj (1) i Južnoj Africi (1) (subklinički mastitis). U tim zemljama valja očekivati veći postotak kontaminacije sirovog mlijeka sa *S. agalactiae*.

7. PATOGENOST

Patogena svojstva GBS često se pripisuju faktorima virulentnosti poput hemolizina, hialuronidaze, deoksiribonukleaze, streptocinaze (53), CAMP-faktoru

(56), adhezivima (12) i faktorima koji pooštavaju prijanjanje (primjerice neuraminidaza /12,57/) i tip antigena (12, 25, 26). Faktori virulencije humanih sojeva najvjerojatnije se razlikuju od onih bovinog podrijetla. Primjerice, čini se da je antigen X srodan bovinim sojevima, a antigen R humanim izolatima (vidi 3.3).

7.1. Patogenost za čovjeka

GBS može izazvati infekcije i odraslih i djece. U literaturi (58) su opisani slučajevi bakteremije, endokarditisa, pneumonije, osteomielitisa, septičkog artritisa i sepse rodnice. Infekcija GBS je komplikacija graviditeta mladih, zdravih žena te pobačaja ili razdoblja nakon poroda (12), a u opasnosti su i ugroženi i starci (59). U SAD se procjenjivalo da GBS uzrokuju asimptomatičnu kolonizaciju vagine 25% do 35% gravidnih žena te da će najmanje 75% novorođenčadi tih žena sadržati mikroorganizam (27). Najveća je važnost uloge mikroorganizma u tome što uzrokuje sepsu novorođenčeta i meningitis. U SAD su svake godine procjenjivali da je zaraženo 12.000 do 15.000 novorođenih. Smrtnost je dosežala 50%, a 50% onih što su preživjeli meningitis imali su neurološke posljedice (27). S obzirom na veliku osjetljivost novorođenčadi, bilo bi korisno naglasiti da GBS serotipa III (serotip najvećih virulentnih svojstava za novorođene) značajno bolje prijanja usnim epitelnim stanicama (60) i limfocitima novorođenčeta (61) nego odraslih. O vezivanju GBS uz stanice epitela opširno raspravlja Ross (12).

Mogu se razlikovati dva tipa infekcije novorođenčadi sa *S. agalactiae* (62,63). Takozvani **rani napad bolesti** (septikemijski tip infekcije) tipično se pojavljuje petoga dana života. Karakterizira ga septikemija sa simptomima gubitka daha, kardiovaskularnom nestabilnošću ili respiratornim smetnjama (64). U oko 30% slučajeva je komplicirana meningitisom (27). U SAD se procjenjuje da do napadaja dolazi prilikom 1,3 - 3/1000 živih poroda (65). Bolest je vrlo ozbiljna. Ako se ne liječi antibioticima, većina zaražene novorođenčadi umire, a obujam mortaliteta iznosi približno 30%, čak i kada se antibiotik daje bez odlaganja (66). Smatra se da infekcija s GBS dolazi iz genitalnog trakta majke u uterusu ili tijekom prolaza novorođenčeta kroz kanal prilikom rađanja (67).

Takozvani **kasni napad bolesti** (tip infekcije meningitisom) obično se dogodi nakon prvog tjedna života (od ≥ 10 dana do 4 mjeseca starosti) (27). Nastati mogu sindromi poput meningitisa, celulitisa, artritisa, osteomielitisa, srednji otitis, etmoiditis, konjunktivitis, bubrežne upale, perikarditis i abscesi lubanje (66). Izvješćuje se o omjeru napada od 0,6 do 1,0/1000 živorođenih (65). Bolest je manjeg mortaliteta (oko 20%) od ranog tipa napada bolesti. Ipak, do 50% uključene novorođenčadi nakon ozdravljenja imat će neurološke posljedice (27). Nije potpuno poznat način prijenosa kasnog napada bolesti. Raspravlja se o oboljenjima u bolnici (12, 68). U oba tipa oboljenja prevladava GBS serotip III koji se primijetio kao etiološki agens infekcije (približno 60%) (27).

7.2. Patogenost za stoku

Usprkos činjenici da je *S. agalactiae* izgubio važnost u nekim zemljama, taj mikroorganizam još uvijek ostaje uzročnikom bovinog mastitisa u drugim zemljama (vidi 6.). *S. agalactiae* uzrokuje većinom zarazni subklinički mastitis koji se obično širi mužnjom (vidi 5) i uzrok je znatnih gubitaka prinosa te pogoršavanja kvalitete mlijeka.

7.3. Prijenos *S. agalactiae* na čovjeka sirovim mlijekom

Već je u uvodu napomenuto da se ne može isključiti GBS bovinog podrijetla u sirovom mlijeku kao uzročnik bolesti potrošača. U literaturi postoje neka izvješća o infekcijama ljudi koji su dolazili u dodir s kravama ili koji su pili sirovo mlijeko (4). Nakon konzumiranja mlijeka s približno 5×10^6 vjerojatnih *S. agalactiae*, tri osobe ipak nisu oboljele (69). Brglez et al (70) i Brglez (6) su u Jugoslaviji izolirali GBS i od ljudi i od krava na farmama. U nekim su slučajevima serotipovi i tipovi faga bili identični, upućujući na prijenos s krave na čovjeka. Nasuprot tome, Jelinkova (28) je navela da u Čehoslovačkoj frekvencija GBS ne prevladava među ljudima koji njeguju mliječna stada inficirana kroničnim mastitisom, jer infekcije nisu bile manje u kontrolnim skupinama, a da izolirani sojevi iz osoba u dodiru sa zaraženim kravama nisu bili istoga tipa kao sojevi izolirani iz uzorka mlijeka. Nadalje, valja imati na umu da se u zemljama u kojima *S. agalactiae* nije uobičajeni uzročnik bovinog mastitisa (primjerice u Švedskoj), također naseljava genitalni trakt gravidnih žena i nastaju infekcije (71). Konačno, na temelju informacija iz odjeljka 3.3 i tablice 1. može se vidjeti da postoji jasna razlika između sojeva humanog i bovinog podrijetla. Dakle, danas se vjeruje da su humani i bovini sojevi *S. agalactiae* odvojene populacije s istom skupinom B streptokoknog antigena te da su bovini sojevi sigurno manje važni za infekcije ljudi (7,8).

8. KONTROLA I PREVENTIVA

Usprkos osjetljivosti GBS na djelovanje antibiotika, naročito β -laktam antibiotika, visok je morbiditet i mortalitet inficirane novorođenčadi, što upućuje na potrebu efikasnih preventivnih mjera. Raspravlja se o dva pristupa preventivi GBS infekcija u humanoj medicini: o hemoprofilaksi kojoj je svrha iskorijenjivanje koloniziranja novorođenčadi preko majke, te o uvođenju antitijela specifičnog tipa seruma pasivnim ili aktivnim imuniziranjem (daljnji podaci i literatura - Baker / 65/).

Sheme kontrole mastitisa obuhvaćaju opće mjere poput provjeravanja i održavanja stroja za mužnju, dezinfekcije sise prije i poslije mužnje, liječenja zasušenih krava, liječenja kliničkih slučajeva, rutinske bakteriološke kontrole krava,

određivanja broja stanica i tako dalje, kao i posebne programe iskorjenjivanja *S. agalactiae* u mliječnim stadima zaraženim tim mikroorganizmom. U mnogim zemljama, nacionalne sheme kontrole mastitisa preporučene su ili obvezatne (54), a primjenjuju se programi eradikacije *S. agalactiae* (72). Usprkos tim mjerama, *S. agalactiae* ostaje značajan svjetski problem za mljekarsku industriju (vidi 6.).

Literatura

1. Nocard, E. & Mollereau, A. Sur une mammitte contagieuse des vaches laitières. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 1:109-126 (1887).
2. Colebrook, L. & Purdie, A. W. Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphonamid (streptocide). Lancet II: 1237-1242 (1937).
3. Fry, R. M. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. Lancet I: 199-201 (1938).
4. Hahn, G., Heeschen, W., Reichmuth, J. & Tolle, A. Wechselwirkungen zwischen Infektionen mit Streptokokken der serologischen Gruppe B bei Mensch und Rind. Fortschr. Vet. Med., Heft 17:189-197 (1972).
5. Brglez, I., Stropnik, Z. & Batis, J. Phagetypes of human and bovine *Streptococcus agalactiae* isolates in Slovenia. Zbl. Bakt. Hyg. B 182:401-406 (1986).
6. Brglez I. *Streptococcus agalactiae*: a cause of disease in cows and man. Review of the situation in Slovenia. Veterinarska Stanica 21:143-147 (1990); cited in Dairy Sci. Abstr. 53:1170 (1991).
7. Finch, L. A. & Martin, D. R. Human and bovine group B streptococci: two distinct populations. J. Appl. Bacteriol. 57:273-278 (1984).
8. Lämmle, C. & Blobel, H. Streptokokken der serologischen Gruppe B von Mensch und Rind. Tierärztl. Umschau 42:148-152 (1987).
9. Schleifer, K. H. & Kilpper-Bälz, R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 34:31-34 (1984).
10. Schleifer, K. H., Kraus, J., Dvorak, C., Kilpper-Bälz, R., Collins, M. D. & Fischer, W., Transfer of *Streptococcus lactis* and related streptococci to the genus *Lactococcus* gen. nov. System. Appl. Microbio. 6:183-195 (1985).
11. Schleifer, K. H. & Kilpper-Bälz, R. Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review. System. Appl. Microbiol 10:1-19 (1987).
12. Ross, P. W. (Editor). Group-B streptococcus - profile of an organism. J. Med. Microbiol. 18:139-166 (1984).
13. Hahn, G. Ergebnisse aus der Streptokokken-Zentrale in Kiel von 1965 bis 1978 - Mastitis-Streptokokken. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 249:323-340 (1981).
14. Christie, R. Atkins, N. E. & Munch-Peterson, E. A note on a lytic phenomenon shown by group B streptococci. Aust. J. Exp. Biol. 22:197-200 (1944).
15. Murphy, J.M. Stuart, O. M. & Reed, F. I. An evaluation of the "CAMP" test for the identification of *Streptococcus agalactiae* in routine mastitis testing. Cornell Vet. 42:133-147 (1952).
16. Bernheimer, A. W., Linder, R. & Avigad, L. S. Nature and mechanism of action of the CAMP protein of group B streptococci. Infect. Immun. 23:838-844 (1979).

17. Lämmler, C., Schaufuss, P. & Blobel, H. β -D-galactosidase activity in streptococci of serological group B. *Zbl. Bakt. Hyg. A* 261:167-169 (1986).
18. Wanger, A. R. & Dunny, G. M. Development of a system for genetic and molecular analysis of *Streptococcus agalactiae*. *Res. Vet. Sci.* 38:202-208 (1985).
19. Denning, D. W., Baker, C. J., Troup, N. J. & Tompkins, L. S. Restriction endonuclease analysis of human and bovine group B streptococci for epidemiologic study. *J. Clin. Microbiol.* 27: 1352-1356 (1989).
20. Horodniceanu, T., Bouanchaud, D. H., Bieth, G. & Chabbert, Y. A. R plasmids in *Streptococcus agalactiae* (group B). *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 795-801 (1976).
21. Jayarao, B. M. & Oliver, S. P. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of Streptococcal species isolated from bovine mammary secretions. *J. Dairy Sci.* 73 (Supplement 1): 272 (1990).
22. Curtis, S. N. & Krause, R. M. Antigenic relationship between group B and G streptococci. *J. Exp. Med.* 120: 629-637 (1964).
23. Wibawan, I. W. T. & Lämmler, C. Distribution of B streptococcal type antigens among streptococci of serological groups B, G and L. *Zentralbl. Bakteriologie* 275:471-477 (1990).
24. Wibawan, I. W. T. & Lämmler, C. Properties of group B streptococci with protein surface antigens X and R. *J. Clin. Microbiol.* 28:2834-2836 (1990).
25. Lautrou, Y., Rainard, P., Poutrel, B., Zygmunt, M. S., Venien, A. & Dufrenoy, J. Purification of the protein X of *Streptococcus agalactiae* with a monoclonal antibody. *FEMS Microbiol. Lett.* 80:141-146 (1991).
26. Wibawan, I. T. W. & Lämmler, C. Isolation and characterization of group B streptococcal type antigens X and R. *Zbl. Bakt.* 275:327-334 (1991).
27. Baker, C. J. (Editor). Summary of the workshop on perinatal infections due to group B *Streptococcus*. *J. Infect. Dis.* 136:137-152 (1977).
28. Jelinkova, J. Group B streptococci in the human population. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 76:127-166 (1977).
29. Morrison, J. R. A. & Wright, C. L. *Streptococcus agalactiae* serotypes in the south west of Scotland. *Vet. Rec.* 115:439 (1984).
30. Stringer, J. The development of a phage-typing system for group-B streptococci. *J. Med. Microbiol.* 13:133-144 (1980).
31. Haug, R. H., Gudding, R. & Bakken, G. Serotyping and bacteriophage typing of human and bovine group-B streptococci. *J. Med. Microbiol.* 14:479-482 (1981).
32. Tagg, J. R. & Bannister, L. V. "Fingerprinting" haemolytic streptococci by their production of and sensitivity to bacteriocine-like inhibitors. *J. Med. Microbiol.* 12:397-411 (1979).
33. Tagg, J. R. & Martin, D. R. Bacteriocin "fingerprinting" of group B *Streptococcus* strains of bovine and human origin. *Proc. Univ. Otago Med. School* 58:22-23 (1980).
34. Obiger, G. Untersuchungen über die Thermostabilität bedeutsamer Infektionserreger unter den Bedingungen der Milchpasteurisation. *Arch. Lebensmittelhyg.* 27:137-144 (1976).
35. Hejlíček, K. Streptokokken-Infektionen. In: K. Wendt, H. Mielke & H. - W. Fuchs (Editors), *Euterkrankheiten*. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, pp. 331-363 (1986).
36. IDF. Progress in mastitis control (1977) in 23 countries. *Bull. Int. Dairy Fed.* 121 (1980).
37. Berghash, S. R. & Dunny, G. M. Emergence of a multiple β -lactam-resistance phenotype in group B streptococci of bovine origin. *J. Infect. Dis.* 151:494-500 (1985).

38. Karchmer, A. W., Moellering, R. C. & Watson, B. K. Susceptibility of various serogroups of streptococci to clindamycin und lincomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7:164-167 (1975).
39. Baker, C. J., Bette, B. J. & Barrett, F. F. Antibiotic susceptibility of group B streptococci isolated from a variety of clinical sources. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10:128-131 (1976).
40. Brown, M.B. & Scasserra, A. E. Antibiotic resistance in streptococcal species isolated from bovine mammary glands. *Am. J. Vet. Res.* 51:2015-2018 (1990).
41. Müller, R. & Thaller, M. Antibiotikaresistenz bei Mastitisserregern. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 121:9-14 (1979).
42. Shearer, J. K., Brown, M. B. & Reed, P. A. Effects of source and washing of erythrocytes on growth of bacterial pathogens from the bovine mammary gland. *Am. J. Vet. Res.* 49:198-200 (1988).
43. Edwards, S. J. Studies on bovine mastitis. IX. A selective medium for the diagnosis of *Streptococcus mastitis*. *J. Comp. Pathol. Therap.* 46:211-217 (1933).
44. Hauge, S. & Kohler Ellingsen, J. Et selektivt agar-medium (T.K.T.-mediet) beregnet til pavisning av gruppe B-streptokokker i samlemelk (leverandor-melkeprover). *Nord. Vet.-Med.* 5:539-547 (1953).
45. Islam, A. K. M. S. (Letter) *Lancet* I: 256-257 (1977)
46. Richardson, H. L. Neonatal group B streptococcal infection - detection of risk mothers. *Oxid Culture* 8: No.2 (1987).
47. Jayarao, B. M., Oliver, S. P., Matthews, K. R. & King, S. H. Comparative evaluation of Vitek Gram-positive identification system and API Rapid Strep system for identification of *Streptococcus* species of bovine origin. *Vet. Microbiol.* 26:301-308 (1991).
48. Hogan, J. S., Smith, K. L., Todhunter, D. A. & Schoenberger, P. S. Sensitivity and specificity of latex agglutination tests used to identify *Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus* isolates from bulk tank milk. *J. Vet. Res.* 49: 1537-1539 (1988).
49. Watts, J. L. & Owens, W. E. Evaluation of the Rapid Mastitis Test for identification of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* isolated from bovine mammary glands. *J. Clin. Microbiol.* 26: 672-674 (1988).
50. Pigott, N. E., Facklam, R. R. & Swenson, J. M. Evaluation of two group B *streptococcus* rapid identification devices. *Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol.* 90: 1
51. Daly, J. A., Clifton, N. L. & Gooch, W. M. Detection of *Streptococcus agalactiae* in culture of significant pediatric specimens by in situ DNA hybridization with a rapid, nonradioactive probe. *Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol.* 90: 367 (C-138) (1990).
52. Jensen, N. E. Experimental bovine group B streptococcal mastitis induced by strains of human and bovine origin. *Nord. Vet.-Med.* 34:411-450 (1982).
53. Hahn, G. Streptokokken. In: H. Blobel & T. Schließer (Editors), *Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren*. Vol. 2. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, pp. 161-278 (1980).
54. IDF. Mastitis control. Results of questionnaire 1889/A. *Int. Dairy Fed., A-Doc* 126 (1990).
55. Nielsen, L. Gruppe B-streptokokker hos menesker som arsaag til mastitis hos kvaeg. *Dan. Veterinaertids.* 70: 154-157 (1987).
56. Skalka, B. & Smola, J. Lethal effect of CAMP-factor and UBERIS-factor - a new finding about diffusible exosubstances of *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus uberis*. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A* 249:190-194 (1981).

57. Lämmler, C. & Wibawan, I. W. T. Beziehungen zwischen Serotyp und Oberflächenhydrophobizität bei Streptokokken der serologischen Gruppe B. Proc. 32 Arbeitstag. Lebensmittelhyg. DVG, pp. 302-312 (1991).
58. Facklam, R.R. & Washington, J. A. *Streptococcus* and related catalase-negative Gram-positive cocci. In: A. Balows, W. J. Hausler, K. L. Herrmann, H. D. Isenberg & H. J. Shadomy (Editors), Manual of Clinical Microbiology, 5th edition. American Society for Microbiology, Washington, DC, pp. 238-257 (1991).
59. Bayer, A. S., Chow, A. W., Anthony, B. F. & Guze, L. B. Serious infections in adults due to group B streptococci. Clinical and serotypic characterization. Am. J. Med. 61: 498-503 (1976).
60. Broughton, R. A. & Baker, C. J. Role of adherence in the pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection. Infect. Immun. 39: 837-843 (1983).
61. Gantenberg, R. & Tietz, H. J. Induction of human cord blood lymphocyte proliferation by type III group B streptococci. Zentralbl. Bakteriol. 275:513-520 (1991).
62. Baker, C. J., Barrett, F. F., Gordon, R. C. & Yow, M. D. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. J. Pediatr. 82:724-729 (1973).
63. Franciosi, R. A., Knostman, J. D. & Zimmerman, R. A. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J. Pediatr. 82:707-718 (1973).
64. Harris, M. C. & Polin, R. A. Neonatal septicemia. Pediatr. Clin. N. Am. 30:243-258 (1983).
65. Baker, C. J. Group B streptococcal infections. Adv. Int. Med. 25:475-501 (1980).
66. Knox, J. M. Group B streptococcal infection. A review and update. Br. J. Vener. Dis. 55:118-120 (1979).
67. Baker, C. J. & Barrett, F. F. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. J. Pediatr. 83:919-925 (1973).
68. O'Donovan, P. & O'Brien, N. Group B beta haemolytic disease in preterm twins associated with the ingestion of infected breast milk - a case report. Ir. J. Med. Sci. 154:158-159 (1985).
69. Hökl, J. & Stepanik, M. Hygiene der Milch und Milcherzeugnisse. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, pp. 282-291 (1965).
70. Brglez, I. Batis, J., Puskas, Z. & Palanscaj, B. Phagetypes of *Streptococcus agalactiae* on two dairy farms in Slovenia. Zb. Bioteh. Fak. Univ. Ed. Kard. Ljubljani, Veterinarstvo 24:57-62 (1987); cited in Dairy Sci. Abstr. 50: 3335 (1988).
71. Obiger, G. Gruppe B-Streptokokken im Genitale der Frau. Arch. Gynäk. 218:65-84 (1975).
72. Bar-Moshe, B., Weiss, I., Abuhanna, F., Hativ, N. & Shine, Y. A regional program for the eradication of *Streptococcus agalactiae* in Israeli dairy herds. Isr. J. Vet. Med. 43:236-241 (1987).
73. Jelinkova, J. & Motlova, J. Worldwide distribution of two new serotypes of group B streptococci: type IV and provisional type V. J. Clin. Microbiol. 21:361-362 (1985).
74. Rainard, P., Lautrou, Y., Sarradin, S. & Poutrel, B. Protein X of *Streptococcus agalactiae* induces opsonic antibodies in cows. J. Clin. Microbiol. 29:1842-1846 (1991).
75. Rainard, P., Lautrou, Y., Sarradin, P., Coulibaly, A. & Poutrel, A. The kinetics of inflammation and phagocytosis during bovine mastitis induced by *Streptococcus agalactiae* bearing the protein X. Vet. Res. Commun. 15: 163-176 (1991).