

Prevalence of Erythromycin and Clindamycin Resistance in *Streptococcus agalactiae* Isolated from Pregnant Women in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis

Reza Beigverdi¹
 Mahsa Ghamari²
 Mohammad Abdi²
 Hamid Reza Goli³

¹ Associate Professor, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Iran

² MSc in Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Iran

³ Associate Professor, Department of Medical Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Iran

(Received May 5, 2024 ; Accepted October 2, 2024)

Abstract

Background and purpose: Group B *Streptococcus* (GBS), or *Streptococcus agalactiae*, is a major cause of invasive diseases such as meningitis and septicemia in newborns, as well as various diseases in pregnant women and non-pregnant adults with underlying conditions. This bacterium colonizes the vagina and rectum in 10% to 30% of pregnant women. GBS colonization in pregnant women increases the risk of preterm delivery and transmission of the bacteria to the baby during childbirth. Penicillin is the first-line antibiotic for treating GBS infections, while macrolides (e.g., erythromycin), lincosamides (e.g., clindamycin), and streptogramins have been recommended as alternative treatments. However, the prevalence of antibiotic resistance is rising and could lead to significant clinical challenges. Therefore, this study aimed to investigate the prevalence of resistance to erythromycin and clindamycin, as well as the associated resistance genes, in GBS strains isolated from pregnant women in Iran.

Materials and methods: This meta-analysis examines studies focused on resistance to erythromycin and clindamycin in GBS strains isolated from pregnant women. A comprehensive search was conducted across databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, SID (Scientific Information Database), and Google Scholar, using keywords such as *Streptococcus agalactiae*, *Group B Streptococcus*, antibiotic resistance, erythromycin, clindamycin, MLS_B (macrolide, lincosamide, and streptogramin B) resistance, and related terms. Inclusion criteria included sufficient sample size, control of confounding factors, inclusion of the relevant antibiotics, and availability of full-text articles. Data were analyzed using Comprehensive Meta-Analysis software (Biostat V2.2). Heterogeneity between studies was assessed using the I² index, and a random-effects model was applied due to heterogeneity in the results.

Results: The initial database search identified 241 studies. After removing 41 duplicates, 201 studies were considered for meta-analysis. After reviewing the titles and abstracts, 158 studies were excluded for not meeting the research criteria, leaving 16 studies for final analysis. This meta-analysis investigated the prevalence of resistance to erythromycin and clindamycin, resistance phenotypes, and the genes encoding antibiotic resistance in GBS isolates from pregnant women. All studies included were cross-sectional. The pooled resistance rates for erythromycin and clindamycin were 27.9% (CI95%: 16-43.9) and 28.4% (CI95%: 17-43.5), respectively. Continuous and inducible resistance phenotypes were observed in 17.5% (CI95%: 6.2-40.4) and 10.9% (CI95%: 4.7-23.2) of the isolates. The M and L phenotypes were found in 8.1% (CI95%: 3.9-16) and 4.8% (CI95%: 2.7-8.4) of the isolates, respectively. The prevalence of resistance genes, including *ermTR*, *ermB*, and *mefA*, was 34% (CI95%: 27.4-41.4), 24.5% (CI95%: 3-77.1), and 6.7% (CI95%: 3.9-11.4), respectively.

Conclusion: The study shows an increasing trend of erythromycin and clindamycin resistance in GBS isolates from pregnant women in Iran. Therefore, antibiotic susceptibility testing should be performed before prescribing these antibiotics to prevent the development and spread of resistant strains.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, erythromycin, clindamycin, antibiotic resistance, pregnant women

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (237): 201-212 (Persian).

Corresponding Author: Hamid Reza Goli - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Iran. (E-mail: goli59@gmail.com)

فراوانی مقاومت به اریترومايسين و کليندامايسين در استرپتوکوکوس آگالاکتیه جدا شده از خانم‌های باردار در ایران: مرور نظام مند و متاآنالیز

رضا بیگ وردی^۱مهسا قمری^۲محمد عبدی^۲حمیدرضا گلی^۳

چکیده

سابقه و هدف: استرپتوکوکوس گروه B (Group B Streptococcus; GBS) یا استرپتوکوکوس آگالاکتیه یکی از مهم‌ترین علل بیماری‌های تهاجمی نظیر سپتی سمی و مننژیت در نوزادان بوده و توانایی ایجاد انواع بیماری در زنان باردار و بالغین با بیماری زمینه‌ای را دارد. این باکتری در واژن و رکتوم ۱۰ درصد الی ۳۰ درصد از خانم‌های باردار کلونیزه می‌شود. کلونیزاسیون خانم‌های باردار با GBS خطر زایمان زودرس و انتقال باکتری در هنگام زایمان به نوزاد را افزایش می‌دهد. پنی سیلین به عنوان آنتی‌بیوتیک خط اول جهت درمان عفونت‌های ناشی از GBS تجویز می‌شود، درحالی که ماکرولیدها (اریترومايسين)، لینکوزامیدها (کلیندامايسين) و استرپتوگرامین‌های گروه B به عنوان داروهای جایگزین توصیه شده‌اند. شیوع مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در این باکتری در حال افزایش بوده و ممکن است باعث بروز مشکلات در درمان شود. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی فراوانی مقاومت به اریترومايسين و کلیندامايسين و ژن‌های کد کننده مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها در سویه‌های GBS جدا شده از نمونه‌های واژن و رکتوم خانم‌های باردار در ایران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک متاآنالیز می‌باشد که به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و کلیندامايسين در سویه‌های GBS جدا شده از خانم‌های باردار می‌پردازد. در ابتدا جمع‌آوری اطلاعات با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science، SID (Scientific Information Database) و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌های استرپتوکوکوس آگالاکتیه، استرپتوکوکوس گروه B (Group B Streptococcus; GBS)، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، اریترومايسين، کلیندامايسين، MLS_B (macrolide، lincosamide و group B streptogramins) صورت گرفت. سپس، از میان مقالات جمع‌آوری شده معیارهایی همچون: داشتن حجم کافی، کنترل مخدوش‌گرها، دربرگرفتن آنتی‌بیوتیک‌های مدنظر و دسترسی به متن کامل مطالعه تعیین شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive MetaAnalysis (Biostat V2.2) بررسی شدند. ناهمگنی بین مطالعات با شاخص I² بررسی و براساس نتایج ناهمگنی از مدل اثر تصادفی جهت تعیین شیوع مقاومت استفاده شد.

یافته‌ها: در جستجوی اولیه پایگاه‌های اطلاعاتی، ۲۴۲ مطالعه یافت شد. سپس، ۴۱ مطالعه به دلیل تکراری بودن در پایگاه‌های اطلاعاتی از مطالعه خارج شدند و ۲۰۱ مطالعه مرتبط با موضوع واجد شرایط جهت متاآنالیز بودند. در نهایت، ۱۵۸ مطالعه به دلیل مرتبط نبودن با موضوع پژوهش، پس از ارزیابی عناوین و خلاصه مقالات، از مطالعه خارج شدند. در پایان، ۱۶ مطالعه جهت تحلیل و آنالیز وارد این مطالعه شدند. در این متاآنالیز، شیوع مقاومت به اریترومايسين و کلیندامايسين، فنوتیپ‌های مقاومت و ژن‌های کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در جدایه‌های GBS زنان باردار مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی مطالعات از نوع مطالعات مقطعی بودند. طبق محاسبات، میزان مقاومت به اریترومايسين و کلیندامايسين به ترتیب در (۹/۴۳-۱۶؛ CI95%: ۲۷/۹ درصد و (۵/۴۳-۱۷؛ CI95%: ۲۸/۴ درصد بود. فنوتیپ مقاومت پیوسته و القایی به ترتیب در (۴/۴۰-۶/۲؛ CI95%: ۱۷/۵ درصد و (۲/۲۳-۴/۷؛ CI95%: ۱۰/۹ درصد و فنوتیپ M و L به ترتیب در (۱۶-۳/۹؛ CI95%: ۸/۱ درصد و (۸/۷-۲/۷؛ CI95%: ۴/۸ درصد از جدایه‌ها مشاهده شد. میزان شیوع ژن‌های کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی ermTR (۴۱/۴-۲۷/۴؛ CI95%: ۳۴ درصد، ermB (۷۷/۱-۳؛ CI95%: ۲۴/۵ درصد و mefA (۹/۱۱-۳/۹؛ CI95%: ۶/۷ درصد بود.

استنتاج: این مطالعه نشان داد که میزان مقاومت به اریترومايسين و کلیندامايسين در جدایه‌های GBS در ایران رو به افزایش است. بنابراین تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی (آنتی‌بیوگرام) قبل از تجویز این آنتی‌بیوتیک‌ها، به منظور جلوگیری از ظهور سویه‌های مقاوم باید انجام شود.

واژه‌های کلیدی: استرپتوکوکوس آگالاکتیه، اریترومايسين، کلیندامايسين، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، زنان باردار

E-mail: goli59@gmail.com

مؤلف مسئول: حمیدرضا گلی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۲. کارشناس ارشد میکروب شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۳. دانشیار، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۴/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۷/۱۱

مقدمه

استرپتوکوکوس آگالاکتیه یا/استرپتوکوکوس گروه B (*Streptococcus*; GBS) یکی از عوامل مهم عفونت‌های شدید در نوزادان، زنان باردار، سالمندان و افراد دارای نقص سیستم ایمنی می‌باشد (۱). این باکتری در واژن و رکتوم ۱۰ درصد الی ۳۰ درصد از خانم‌های باردار کلونیزه می‌شود. کلونیزاسیون خانم‌های باردار با GBS خطر زایمان زودرس و انتقال باکتری در هنگام زایمان به نوزاد را افزایش می‌دهد و این مسئله می‌تواند منجر به ایجاد بیماری‌های شدید نظیر مننژیت، متنگوانسفالیت و باکتری می در نوزاد شود (۲). عفونت در نوزادان با سن کم‌تر از ۷ روز به نام بیماری زودرس (Early Onset Disease) از قبیل پنومونی، مننژیت، باکتری می و بیماری‌هایی که بین هفته اول تا سه ماهگی در نوزاد رخ می‌دهد به نام بیماری دیررس (Late Onset Disease) مطرح می‌باشد. از جمله عفونت‌های دیررس می‌توان به استنومیلیت و باکتری می اشاره کرد (۳). هم‌چنین، اندومتريت پس از زایمان، عفونت مرتبط با زخم و سلولیت در خانم‌های باردار، و اندوکاردیت، آرتریت، پنومونی، باکتری می و عفونت ادراری در خانم‌های غیرباردار و مردان، سایر عفونت‌های ناشی از GBS می‌باشند (۳،۱). پنی‌سیلین به‌عنوان آنتی‌بیوتیک خط اول جهت درمان عفونت‌های ناشی از GBS تجویز می‌شود (۴). با این حال، آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌های ماکرولید (اریترومایسین)، لینکوزامید (کلیندامایسین) و استرپتوگرامین‌های گروه B به عنوان داروهای جایگزین برای بیمارانی که به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام حساسیت دارند، توصیه شده‌است (۵). مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های MLS_B (Macrolide، Lincosamide و Streptogramin B) در GBS اغلب ناشی از متیلاسیون ریبوزومی به واسطه ژن‌های *erm* (*B*, *TR*, ...) یا بیان بیش از اندازه Efflux pump به واسطه ژن *mefA* می‌باشد (۶،۵). بیان فنوتیپی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های MLS_B می‌تواند به صورت پیوسته (Constitutive MLS_B: cMLS_B) و یا

القایی (Inducible MLS_B; iMLS_B) باشد (۶،۵). مقاومت به واسطه افلاکس پمپ‌های کد شده توسط ژن‌های *mef* مربوط به فنوتیپ M می‌باشد (۶،۵). ژن‌های مقاومت ذکر شده، معمولاً بر روی پلاسمیدها یا ترانسپوزون‌ها قرار داشته و امکان انتقال این ژن‌ها بین سویه‌های باکتریایی وجود دارد. بررسی میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعات گذشته و مقایسه آن‌ها با مطالعات جدیدتر اطلاعات مناسبی را در مورد تغییر الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها در مدت زمان مورد نظر می‌دهد که به‌طور مستقیم تحت تأثیر چگونگی مصرف آنتی‌بیوتیک در یک جامعه قرار دارد. پزشکان با توجه به همین نتایج می‌توانند در خصوص سیاست‌های مصرف آنتی‌بیوتیک برای هر باکتری در هر منطقه تصمیم‌گیری کنند. گزارش‌های متعددی از نقاط مختلف ایران در مورد شیوع مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین و کلیندامایسین در جدایه‌های GBS جدا شده از زنان باردار وجود دارد. در مازندران، مطالعه‌ای بر روی ۱۰۶ نمونه واژینال از خانم‌های باردار نشان داد که مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین در جدایه‌های GBS به ترتیب ۸۱ درصد و ۵۶ درصد بوده است (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر، جدایه‌های GBS از خانم‌های باردار به ترتیب ۳۳ درصد و ۱۵ درصد نسبت به اریترومایسین و کلیندامایسین مقاوم بودند (۱۴). با توجه به تفاوت در میزان شیوع مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های ذکر شده در جدایه‌های GBS، یک برآورد کلی از میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین و کلیندامایسین در جدایه‌های استرپتوکوکوس آگالاکتیه جمع‌آوری شده از خانم‌های باردار در ایران وجود ندارد. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی مقاومت به اریترومایسین و کلیندامایسین در GBS‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی (سوآب واژن یا رکتال) خانم‌های باردار ایرانی با استفاده از یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز می‌باشد. با انجام چنین مطالعاتی، پزشکان می‌توانند از روند تغییرات الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های استرپتوکوکوس آگالاکتیه در

طی سال‌های اخیر در کشور اطلاع یابند. با توجه به این اطلاعات، پزشکان می‌توانند تصمیم بگیرند که چه سیاست‌هایی را برای استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی در این مطالعه استفاده کنند، تا در آینده، ارزش این داروهای مؤثر در درمان عفونت‌های ناشی از استرپتوکوکوس آگالاکتیه کاهش نیابد. چنین مطالعات نظام‌مندی باید به‌طور مرتب در هر کشوری انجام شوند تا از روند الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های مختلف در کشور آگاهی یابند.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه متاآنالیز می‌باشد که به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و کليندامايسين در سويه‌های GBS جدا شده از خانم‌های باردار می‌پردازد.

استراتژی جستجو

در ابتدا جمع‌آوری اطلاعات با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی شامل PubMed، Scopus، Science Web of و پایگاه اطلاعاتی فارسی (SID) (Scientific Information Database) با استفاده از کلید واژه‌های متنی و Mesh word زیر صورت گرفت:

((((IRAN) AND (pregnant*[Title/Abstract] OR prenatal [Title/Abstract] OR antenatal [Title/Abstract] OR perinatal [Title/Abstract] OR maternal [Title/Abstract])) AND ("group B streptococcus"[Title/Abstract] OR "streptococci*agalactiae"[Title/Abstract] OR GBS [Title/Abstract])) AND ("CLINDAMYCIN"[Title/Abstract] OR "ERYTHROMYCIN"[Title/Abstract] OR "macrolide"[Title/Abstract] OR "azithromycin" [Title/Abstract] OR "clarithromycin" [Title/Abstract]))

جست و جو در پایگاه‌های اطلاعاتی ذکر شده، از اولین زمان در دسترس تا مرداد ۱۴۰۳ انجام شد. جهت افزایش حساسیت جستجو، رفرنس مطالعات مرتبط هم مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای انتخاب مطالعه

از میان مقالات جمع‌آوری شده معیارهایی همچون: داشتن حجم کافی، کنترل مخدوش‌گرها، دربرگرفتن آنتی‌بیوتیک‌های مدنظر و دسترسی به متن کامل مطالعه تعیین شد. در این بررسی، متن کامل یا خلاصه مقالات و مستندات و گزارش‌ها توسط دو محقق به صورت مجزا استخراج شد. ابتدا، عناوین مقالات و چکیده مقالات با استفاده از معیارهای ورود و خروج بررسی شد و با استفاده از نرم‌افزار اندنوت موارد تکراری حذف و مقالات مرتبط انتخاب شدند. تمامی مقالات اصیل منتشر شده تا مرداد ۱۴۰۳ که فراوانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و کليندامايسين در جدایه‌های استرپتوکوکوس آگالاکتیه جدا شده از نمونه‌های واژن و رکتوم خانم‌های باردار در ایران را گزارش نموده بودند، وارد مطالعه حاضر شدند. معیارهای ورود به مطالعه: براساس PICO، همه مطالعات مقطعی که به بررسی میزان مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و کليندامايسين در سويه‌های GBS جدا شده از خانم‌های باردار پرداخته بودند، وارد مطالعه حاضر شدند. مطابق معیارهای PICO، تعاریف به شرح زیر می‌باشد:

جمعیت ((Population (P)): زنان باردار در ایران با کلونیزاسیون استرپتوکوکوکوس آگالاکتیه.

مداخله: ارزیابی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های اریترومايسين و کليندامايسين در جدایه‌های استرپتوکوکوکوس آگالاکتیه.

مقایسه ((Intervention (I)): الگوهای مقاومت در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، بین مناطق یا دوره‌های زمانی مختلف در ایران.

نتیجه ((Outcome (O)): تعیین شیوع مقاومت به اریترومايسين و کليندامايسين، شناسایی ژن‌های مقاومت و تجزیه و تحلیل روندها در طول زمان.

معیارهای خروج از مطالعه

شامل آن دسته از مطالعاتی که براساس چک لیست

ارزیابی کیفیت، نمره پایین تر از حد نصاب را کسب نمودند (کم تر از ۲۰ از ۲۷)، عدم امکان دسترسی به متن کامل مقالات، غیر مرتبط بودن مطالعات با موضوع، غیر باردار بودن جامعه هدف، پوستره های ارائه شده در کنگره، مطالعاتی که فاقد اطلاعات کافی بودند و مطالعات گزارش مورد، مروری و نامه به سردبیر، می باشد.

استخراج داده ها

به منظور استخراج داده ها، جدولی حاوی نام نویسنده، سال چاپ مطالعه، استان انجام مطالعه، حجم نمونه، روش شناسایی باکتری و روش تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی تنظیم و از مقالات وارد شده به مطالعه حاضر استخراج شد (جدول شماره ۱).

ارزیابی کیفیت مطالعات

پس از بررسی مطالعات مطابق با معیارهای ورود و خروج، از چک لیست متاآنالیز PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis) جهت ارزیابی کیفیت مقالات استفاده شد. این چک لیست جنبه های متنوع مطالعه از قبیل نگارش عنوان، خلاصه، روش ها، روش نمونه گیری، نحوه آنالیز داده ها، ارائه یافته ها به شکل مناسب، ارائه نتایج براساس اهداف، بحث و منبع تامین

کننده بودجه مقاله را دربر می گیرد. دامنه امتیاز این ارزیابی بین ۰ تا ۲۷ است. در مطالعه حاضر، مطالعاتی که امتیاز بالای ۲۰ را کسب نموده بودند (۴۱)، برای متاآنالیز انتخاب شدند (جدول شماره ۱).

تحلیل آماری

متاآنالیز توسط نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis (Biostat V2.2) انجام شد. جهت ارزشیابی ناهمگنی مطالعات، شاخص I^2 بکار گرفته شد. در صورت وجود ناهمگنی در مطالعات (هتروژنیسی) برای ترکیب مطالعات از روش مدل اثرات تصادفی (Random effect) استفاده شد. هم چنین، جهت بررسی Publication bias در این مطالعه، از آزمون Egger و Begg استفاده شد و نمودار کیفی با سطح معنی داری کم تر از ۰/۵ جهت ارزیابی سوگیری انتشار به کار گرفته شد.

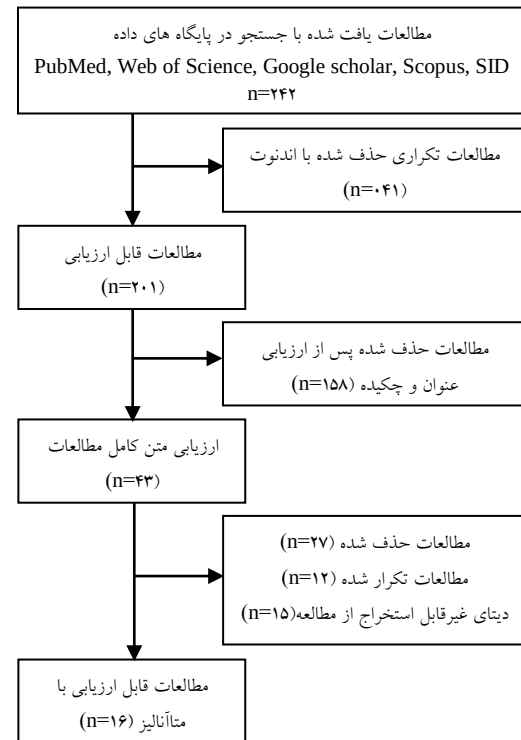
یافته ها

در جستجوی اولیه پایگاه های اطلاعاتی، ۲۳۱ مطالعه یافت شد. سپس، ۳۱ مطالعه به دلیل تکراری بودن در پایگاه های اطلاعاتی از مطالعه خارج شدند و ۲۰۰ مطالعه مرتبط با موضوع واجد شرایط جهت متاآنالیز بودند. در نهایت، ۱۷۰ مطالعه به دلیل مرتبط نبودن با موضوع مطالعه و پس از ارزیابی عناوین و خلاصه مقالات از

جدول شماره ۱: مشخصات مطالعات وارد شده به متاآنالیز حاضر

مطالعه	استان	زمان انجام مطالعه	منبع نمونه	تعداد نمونه	تعداد GBS	روش شناسایی	روش تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی	امتیاز کیفیت مقاله
منصوری (۶)	کرمان	۱۳۸۷	واژینال	۶۰۲	۵۵	کشت	آگار دایلوئن	۲۷
حبیب زاده (۷)	اردبیل	۱۳۸۹	واژینال و رکتال	۴۲۰	۶۲	کشت	دیسک دیفیوژن	۲۵
جنتی (۸)	اردبیل	۱۳۸۷	واژینال	۴۲۰	۵۶	کشت	دیسک دیفیوژن و E-test	۲۷
نصری (۹)	اراک	۱۳۸۹	واژینال	۱۸۶	۳۰	کشت	دیسک دیفیوژن	۲۶
یاسینی (۱۰)	کاشان	۹۲-۱۳۹۱	واژینال	۳۸۲	۳۶	کشت	دیسک دیفیوژن	۲۵
بیگ وردی (۱۱)	تهران	۱۳۹۲	واژینال	-	۴۱	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۷
بهروش (۱۲)	کرمانشاه	۱۳۹۳	واژینال	۱۰۰	۷	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۴
برناسی (۱۳)	اراک	۱۳۹۲	واژینال	۵۰۰	۶۰	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۳
گودرزی (۱۴)	خرم آباد	۱۳۹۱	واژینال و رکتال	۱۰۰	۲۲	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۶
دارام رودی (۱۵)	کرمانشاه	-	واژینال	۱۰۰	۶	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۴
صحرایی (۱۶)	رشت	۱۳۹۷-۱۳۹۶	واژینال و رکتال	۴۹۰	۴۳	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۷
دشتی زاده (۱۷)	کاشان	۱۳۹۶	واژینال و رکتال	۲۴۰	۱۶	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۵
نبوی نیا (۱۸)	یزد	۹۵-۱۳۹۴	واژینال	-	۵۷	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۶
احمدی (۱۹)	یزد	۹۹-۱۳۹۸	واژینال	۷۶۰	۷۰	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۴
رستمی (۲۰)	اصفهان	۱۳۹۶	واژینال و رکتال	۲۰۰	۲۷	کشت و PCR	دیسک دیفیوژن	۲۷
ذاکری قر (۲۱)	ساری	۱۴۰۰	واژینال و رکتال	۴۲۰	۱۰۶	کشت	دیسک دیفیوژن	۲۵

مطالعه خارج شدند. در پایان، ۱۶ مطالعه جهت تحلیل و آنالیز وارد این مطالعه شدند (۷-۲۲) (فلوچارت شماره ۱، جدول شماره ۱).



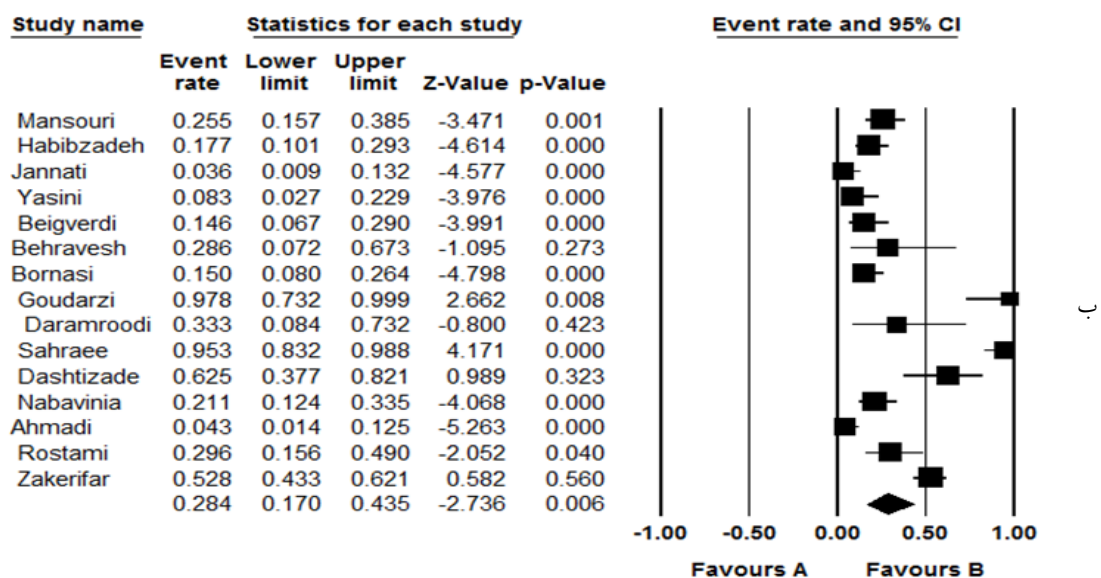
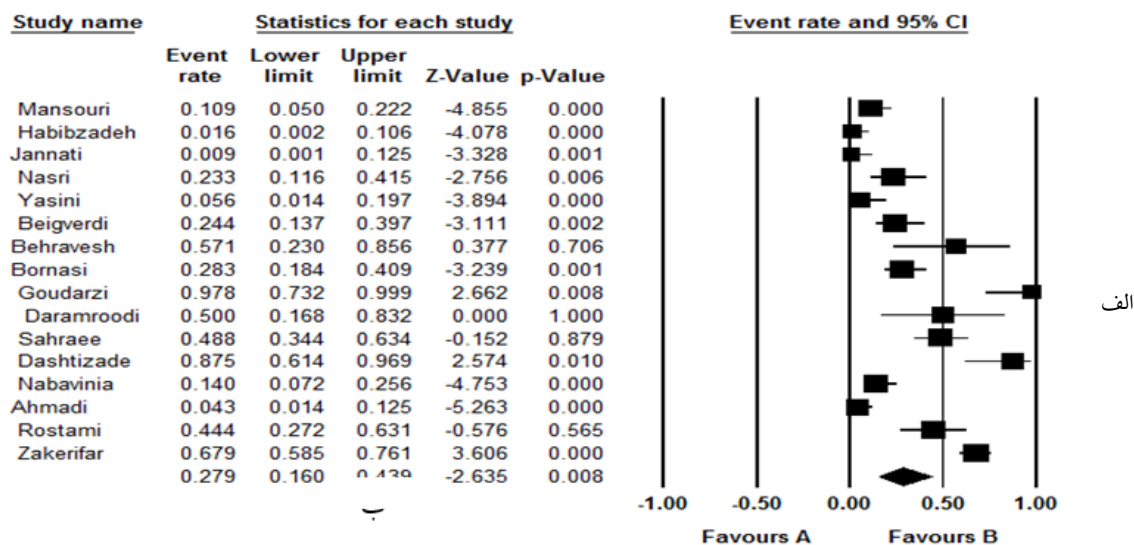
فلوچارت شماره ۱: فرآیند جستجو و ورود اطلاعات

در این متاآنالیز، شیوع مقاومت به آنتی بیوتیک های ایترومایسین و کلیندامایسین، فنوتیپ های مقاومت و ژن های کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی در جدایه های GBS زنان باردار مورد بررسی قرار گرفتند (نمودار شماره ۱). تمامی مطالعات از نوع مطالعات مقطعی بودند. طبق محاسبات، میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های ایترومایسین و کلیندامایسین به ترتیب در (۹-۴۳/۱۶ CI: ۹۵ درصد) ۲۷/۹ درصد و (۵-۴۳/۱۷ CI: ۹۵ درصد) ۲۸/۴ درصد بود. فنوتیپ مقاومت پیوسته و القایی به ترتیب در (۴-۴۰/۶ CI: ۹۵ درصد) ۱۷/۵ درصد و (۲-۲۳/۴ CI: ۹۵ درصد) ۱۰/۹ درصد و فنوتیپ M و L به ترتیب در (۱۶-۳/۹ CI: ۹۵ درصد) ۸/۱ درصد و (۴-۲/۷ CI: ۹۵ درصد) ۴/۸ درصد از جدایه ها مشاهده شد.

میزان شیوع ژن های کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی *ermTR* (۴-۴۱/۴ CI: ۹۵ درصد) ۳۴ درصد، *ermB* (۱-۷۷/۳ CI: ۹۵ درصد) ۲۴/۵ درصد و *mefA* (۴-۱۱/۳ CI: ۹۵ درصد) ۶/۷ درصد بود (جدول شماره ۲). نتایج تست های آماری Begg و Egger به منظور بررسی Publication bias در جدول شماره ۲ ارائه شده است که نتایج حاکی از وجود Publication bias در مطالعات بررسی شده می باشد. در بررسی مطالعات فراوانی، مقاومت به ایترومایسین در بین مطالعات اولیه از ۱۶ درصد الی ۴۳/۹ درصد متغیر بوده است. در ضمن، با توجه به وجود هتروژنیستی در مطالعات انجام شده (۸۹ درصد I^2)، از مدل اثر تصادفی جهت برآورد کلی استفاده شد. این میزان با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر با ۲۷/۹ درصد بوده است (نمودار شماره ۲-الف). هم چنین، در بررسی مطالعات فراوانی مقاومت به کلیندامایسین، در بین مطالعات اولیه از ۱۷ درصد الی ۴۳/۵ درصد متغیر بوده است. ضمناً، با توجه به وجود هتروژنیستی در مطالعات انجام شده (۸۸ درصد I^2) از مدل اثر تصادفی جهت برآورد کلی استفاده شد. این میزان با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برابر با ۲۸/۴ درصد بوده است (نمودار شماره ۲-ب).

بحث

در مطالعه حاضر، نتایج متاآنالیز حاکی از مقاومت ۲۸ درصد و ۲۷/۲ درصد از جدایه های GBS، به ترتیب نسبت به آنتی بیوتیک های ایترومایسین و کلیندامایسین می باشد. در متاآنالیز منتشر شده در سال ۲۰۲۰ از ایران، شیوع مقاومت به ایترومایسین و کلیندامایسین در زنان باردار به ترتیب ۲۱ درصد و ۲۶/۸ درصد گزارش شده است که در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر، شاهد افزایش شیوع مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک ها هستیم (۲۷). در متاآنالیز منتشر شده از چین در سال ۲۰۱۶، شیوع مقاومت به آنتی بیوتیک های ایترومایسین و کلیندامایسین



نمودار شماره ۱: الف) نمودار انباشت (Forest plot) فراوانی مقاومت به اریترومایسین (ب) نمودار انباشت (Forest plot) فراوانی مقاومت به کلیندامایسین در سویه های GBS جدا شده از زنان باردار

جدول شماره ۲: متاآنالیز شیوع مقاومت و ژن های عامل مقاومت آنتی بیوتیکی جدایه های استرپتوکوکوس آگالاکتیه

متغیرها	تعداد مطالعات	شیوع	n/N*	مدل آماری	آزمون ناهمبستگی I ² (%)	آزمون ناهمبستگی p-value	آزمون Begg	آزمون Egger
مقاومت آنتی بیوتیکی	۱۶	(۲۷/۹) ۴۳/۹-۱۶	۲۰۲/۶۹۴	تصادفی	۸۹/۶	۰	۰/۲۷	۰/۰۷
کلیندامایسین	۱۵	(۲۸/۴) ۴۳/۵-۱۷	۲۰۱/۶۶۴	تصادفی	۸۸/۳	۰	۰/۴۶	۰/۳۲
فوتیپ مقاومت	۴	(۱۰/۹) ۲۳/۲-۴/۷	۲۶/۲۶۰	تصادفی	۶۶/۸	۰/۰۲	۰/۱۵	۰/۰۶
cMLS _B	۴	(۱۷/۵) ۴۰/۴-۶/۲	۵۶/۲۶۰	تصادفی	۸۶/۲	۰	۰/۱۵	۰/۰۵
فوتیپ L	۴	(۴/۸) ۸/۴-۲/۷	۱۱/۲۶۰	ثابت شده	۰	۰/۵۶	۰/۲۴	۰/۰۳
فوتیپ M	۴	(۸/۱) ۱۶-۳/۹	۲۳/۲۶۰	تصادفی	۵۵/۸	۰/۰۰۷	۰/۳۶	۰/۰۷
ژن های مقاومت به آنتی	۳	(۳۴) ۴۱/۴-۲۷/۴	۵۹/۱۷۴	ثابت شده	۰	۰/۵۴	۰/۳۰	۰/۳۵
یونیک های MLS _B	۵	(۲۴/۵) ۷۷/۱-۳	۱۱۵/۲۴۲	تصادفی	۹۵/۷	۰	۰/۴	۰/۲۲
mefA	۵	(۶/۷) ۱۱/۴-۳/۹	۱۱/۲۴۷	ثابت شده	۲۱/۳۴	۰/۲۷	۰/۳۱	۰/۰۵

n: تعداد متغیر، N: تعداد کل، iMLS_B: مقاومت القایی به ماکرولیدها، لینکوز آمید و استرپتوگرامین گروه بی، cMLS_B: مقاومت پیوسته به ماکرولیدها، لینکوز آمید و استرپتوگرامین گروه بی

به ترتیب ۲۵ درصد و ۲۷ درصد بود که مشابه نتایج مطالعه حاضر می باشد (۲۸). متا آنالیز مطالعات منتشر شده در بازه زمانی ژانویه ۲۰۱۸ تا فوریه ۲۰۱۹ در آفریقا، حاکی از شیوع مقاومت به آنتی بیوتیک های اریترومايسين و کليندامايسين به ترتیب ۲۰/۸ درصد و ۱۹/۶ درصد می باشد که کم تر از شیوع محاسبه شده در مطالعه حاضر است (۲۹). میزان مقاومت به اریترومايسين و کليندامايسين در مناطق مختلف دنیا متفاوت می باشد که به نظری رسید تفاوت در میزان تجویز اریترومايسين و کليندامايسين توسط پزشکان در مناطق مختلف، انتظارات نامناسب بیماران از آنتی بیوتیک درمانی، اصرار بر تجویز آنتی بیوتیک حین مراجعه به پزشک و استفاده از آنتی بیوتیک با توصیه داروساز بدون نسخه تجویزی و بروز تغییرات اقلیمی سبب تفاوت در میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک ها شده است (۳۰، ۳۹، ۴۰). یکی از نکات مهم در این متا آنالیز، وجود هتروژنیسیته بالا (I^2) برابر با ۸۹ درصد برای اریترومايسين و ۸۸ درصد برای کليندامايسين است. هتروژنیسیته بالا نشان می دهد که نتایج مطالعات مختلف به طور قابل توجهی با یکدیگر تفاوت دارند، که این می تواند ناشی از عوامل مختلفی باشد، مانند تفاوت در روش های تحقیق، ترکیب های مختلف جمعیت های مورد مطالعه، و یا عوامل محیطی متفاوت. این ناهمگنی بالا ضرورت استفاده از مدل اثر تصادفی را برای تخمین کلی مطرح می کند. مدل اثر تصادفی به محققان این امکان را می دهد که تفاوت های بین مطالعات را در نظر بگیرند و یک تخمین کلی از اثرات ترکیبی ارائه دهند. با استفاده از مدل اثر تصادفی، میزان کلی مقاومت به اریترومايسين برابر با ۲۷/۹ درصد و مقاومت به کليندامايسين برابر با ۲۸/۴ درصد برآورد شده است، که هر دو با فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شده اند. این فاصله های اطمینان نشان می دهند که میزان واقعی مقاومت در جامعه با احتمال ۹۵ درصد در این بازه ها قرار دارد. این نتایج نشان دهنده یک مشکل قابل توجه در سطح

جمعیتی است، که ممکن است به افزایش عدم موفقیت در درمان های مبتنی بر این آنتی بیوتیک ها منجر شود. در مطالعه حاضر، فراوان ترین فنوتیپ مقاومت به آنتی بیوتیک های MLS_B فنوتیپ $cMLS_B$ ۱۷/۵ درصد و فنوتیپ $iMLS_B$ ۱۰/۹ درصد بود. در مطالعه انجام شده در سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ از برزیل، فنوتیپ های $cMLS_B$ در ۲/۳ درصد و $iMLS_B$ در ۱۳/۲ درصد از جدایه های GBS بررسی شده، گزارش شده است که این میزان شیوع به ترتیب کم تر و بیش تر از شیوع فنوتیپ های گزارش شده در مطالعه حاضر می باشد (۳۱). همچنین، در بررسی انجام شده در سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ از صربستان، فراوان ترین فنوتیپ مقاومت به آنتی بیوتیک های MLS_B فنوتیپ $cMLS_B$ در ۶۰/۸ درصد، فنوتیپ $iMLS_B$ در ۲۲ درصد و فنوتیپ M در ۱۷/۱ درصد از جدایه های GBS بود (۳۲).

در مطالعه صورت گرفته در سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۹ از ایتالیا، فراوان ترین فنوتیپ مقاومت به آنتی بیوتیک های MLS_B فنوتیپ $cMLS_B$ در ۷۷/۷ درصد و فنوتیپ M در ۱۹/۷ درصد از جدایه های GBS بود (۳۳). در مطالعه حاضر، به ترتیب ژن های $ermTR$ ۳۴ درصد، $ermB$ ۲۴/۵ درصد و $mefA$ ۶/۷ درصد، شایع ترین ژن های کد کننده مقاومت به اریترومايسين و کليندامايسين بودند. در مطالعه ای از چین در سال ۲۰۱۹، شیوع ژن های $ermTR$ و $ermB$ در جدایه های GBS زنان باردار به ترتیب ۴/۷۶ درصد و ۶۹ درصد بود (۳۴). در بررسی نمونه های GBS در سال ۲۰۱۲ از آفریقای جنوبی، میزان شیوع ژن های کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی $ermTR$ و $mefA$ ۳/۴ درصد بوده که کم تر از میزان شیوع گزارش شده در مطالعه حاضر است و ژن های $ermB$ در ۳۸ درصد جدایه های GBS شناسایی شد که بیش تر از میزان شیوع گزارش شده در مطالعه حاضر است (۳۵). این تفاوت ها در میزان شیوع فنوتیپ های مقاومت و ژن های کد کننده مقاومت آنتی بیوتیکی گزارش شده از کشورهای مختلف،

می تواند ناشی از الگوی تجویز آنتی بیوتیک متفاوت، شیوع کلون های خاص GBS در مناطق جغرافیایی مختلف و انتقال افقی ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی به واسطه عناصر ژنتیکی متحرک باشد (۳۸-۳۶، ۳۰). مطالعه حاضر دارای چند محدودیت می باشد؛ اول، بررسی ها نمی توانند به طور کامل شیوع مقاومت به آنتی بیوتیک های اریتروماکسین و کلیندامایسین در جدایه های GBS زنان باردار را در ایران نشان دهند، زیرا هنوز میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک ها در مناطق مختلف کشور مشخص نشده است. دوم، تنها مقالات منتشر شده در مجلات فارسی و انگلیسی در متاآنالیز حاضر در نظر گرفته شدند و چهارده مقاله که در مجلات دیگر (به غیر از فارسی و انگلیسی) منتشر شدند وارد این متاآنالیز نشدند. بنابراین، مانند هر متاآنالیز دیگری، باید پتانسیل سوگیری انتشار در نظر گرفته شود. سوم، ناهمگونی ناشی از تنوع بین اندازه اثر هر مطالعه در بین مطالعات وارد شده مشاهده شد.

با توجه به افزایش میزان مقاومت سویه های GBS جداشده از زنان باردار نسبت به آنتی بیوتیک های اریتروماکسین و کلیندامایسین و شیوع ژن های کدکننده این مقاومت ها در ایران، تجویز این آنتی بیوتیک ها می بایست با توجه به نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی (آنتی بیوگرام) صورت پذیرد تا از ظهور بیشتر جدایه های GBS مقاوم به آنتی بیوتیک های ذکر شده جلوگیری شود. براساس نتایج این مطالعه، می توان پروتکل های درمانی جدید و بهبود یافته ای را توسعه داد که شامل استفاده از آنتی بیوتیک های جایگزین و موثرتر در درمان عفونت های GBS باشد. این اقدامات به کاهش میزان عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک و بهبود سلامت مادران و نوزادان کمک خواهد کرد. آموزش کادر درمانی درباره افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی و اهمیت انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی و هم چنین اطلاع رسانی به بیماران در خصوص اهمیت پیروی از دستورات پزشکی و انجام تست های پیش از زایمان از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

References

- Huber CA, McOdimba F, Pflueger V, Daubenberger CA, Revathi G. Characterization of invasive and colonizing isolates of *Streptococcus agalactiae* in East African adults. *J Clin Microbiol* 2011; 49(10): 3652-3655. PMID: 21865428.
- Emaneini M, Jabalameli F, van Leeuwen WB, Beigverdi R. Prevalence of Group B *Streptococcus* in Pregnant Women in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(2): 186-190. PMID: 28767617.
- Shabayek S, Spellerberg B. Group B *Streptococcal* Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol* 2018; 9: 437. PMID: 29593684.
- Van der Linden M, Mamede R, Levina N, Helwig P, Vila-Cerqueira P, Carriço JA, et al. Heterogeneity of penicillin-non-susceptible group B *streptococci* isolated from a single patient in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75(2): 296-299. PMID: 31740946.
- Domelier AS, van der Mee-Marquet N, Arnault L, Mereghetti L, Lanotte P, Rosenau A, et al. Molecular characterization of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* strains. *The J Antimicrob Chemother* 2008; 62(6): 1227-1233. PMID: 18786936.
- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34(4): 482-492. PMID: 11797175.

7. Mansouri S, Ghasemi E, Najad N. Vaginal Colonization of Group B *Streptococci* During Late Pregnancy in Southeast of Iran: Incidence, Serotype Distribution and Susceptibility to Antibiotics. J Med Sci (Faisalabad) 2008; 8: 574-578.
8. Habibzadeh SH, Arzanlou M, Jannati E, Asmar M, Azari M, Fardiazar Z. Maternal Carriage of Group B *Streptococcus* in Ardabil, Prevalence and Antimicrobial Resistance. J Ardabil Univ Med Sci 2010; 45(1): 14-20 (Persian).
9. Jannati E, Asadollahi M, Peeri Doghaheh H, Arzanlou M. Antimicrobial Activity of Allicin against Colonizing Group B *Streptococci* Isolated from Pregnant Women in Ardabil, Iran. J Ardabil Univ Med Sci 2014; 14(2): 127-132 (Persian).
10. Nasri K, Chehrei A, Manavi MS. Evaluation of vaginal group B *streptococcal* culture results after digital vaginal examination and its pattern of antibiotic resistance in pregnant women. Iran J Reprod Med 2013; 11(12): 999-1004. PMID: 24639726.
11. Yasini M, Moniri R, Ghorbaali Z, Ansari-pour L, Movahedinejad M, Yadegarsalehi M. Prevalence rate, Antibiotic susceptibility and Colonization risk factors of Group B *Streptococcus* in genital tract of pregnant women. Med J Mashhad Uni Med Sci 2014; 57(5): 676-683.
12. Beigverdi R, Jabalameli F, Mirsalehian A, Hantoushzadeh S, Boroumandi S, Taherikalani M, et al. Virulence factors, antimicrobial susceptibility and molecular characterization of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women. Acta Microbiologica Immunologica Hungarica 2014; 61(4): 425-434.
13. Behrvash S, keshavarzi F, Raeisi F. Detection of GBS (scpB gene) Carriers in Pregnant Women in Kermanshah By phenotypic and Colony PCR Methods. J Ilam Uni Med Sci 2018; 26(2): 37-44.
14. Bornasi H, Ghaznavi-Rad E, Fard-Mousavi N, Zand S, Abtahi H. Antibiotic resistance profile and capsular serotyping of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women between 35 to 37 weeks of pregnancy. Koomesh J 2016; 17(2): 352-357
15. Goudarzi G, Ghafarzadeh M, Shakib P, Anbari K. Culture and Real-Time PCR Based Maternal Screening and Antibiotic Susceptibility for Group B *Streptococcus*: An Iranian Experience. Glob J Health Sci 2015; 7(6): 233-239.
16. Daramroodi AK, Keshavarzi F, Raissi F. The investigation of antibiotic resistance and rapid detection of group B *Streptococcus* (Bca) from vaginal specimens of pregnant women by colony PCR method. Ilam Uni Med Sci 2018; 5(2): 32-27.
17. Sahraee S, Milani F, Roushan Z, Hedayati M, Rostami S, Shoja S, et al. The Prevalence of Rectovaginal Colonization and Antibiotic Susceptibility Pattern of *Streptococcus agalactiae* in Pregnant Women in Al-Zahra Hospital, Rasht, Iran. Infect Dis Clin Pract 2019; 27(3): 1.
18. Dashtizade M, Zolfaghari MR, Yousefi M, Nazari-Alam A. Antibiotic susceptibility patterns and prevalence of *streptococcus agalactiae* rectovaginal colonization among pregnant women in Iran. Rev Bras Ginecol Obstet 2020; 42: 454-459.
19. Nabavinia M, Khalili MB, Sadeh M, Eslami G, Vakili M, Azartoos N, et al. Distribution of Pilus island and antibiotic resistance genes in *Streptococcus agalactiae* obtained from vagina of pregnant women in Yazd, Iran. Iran J Microbiol 2020; 12(5): 411-416 (Persian).

20. Ahmadi J, Sadeh M, Khalili MB, Vakili M. Identification of Capsular Serotype and Antibiotic Resistance of *Streptococcus Agalactiae* Isolated from Pregnant Women. J Isfahan Med School 2021; 39(627): 400-407.
21. Rostami R, Rahimkhorasani M, Ahmadi M, Naghshineh E, Zamanpour M. Evaluating of molecular diagnostic accuracy of pregnant women colonization with Group B *Streptococcus* after bacterial enrichment culture. Iran J Ostetric Gynecol Infertil 2019; 21(12): 16-22.
22. Zakerifar M, Kaboosi H, Goli HR, Rahmani Z, Peyravii Ghadikolaii F. Antibiotic resistance genes and molecular typing of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women. BMC Pregnancy Childbirth 2023; 23(1): 43. PMID: 36658541.
23. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, Gómez R, Rubio R, Valderrama O, et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 12(1): 41-35. PMID: 12422907.
24. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B *streptococcal* disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(Rr-10): 1-36. PMID: 21088663.
25. Li S, Huang J, Chen Z, Guo D, Yao Z, Ye X. Antibiotic Prevention for Maternal Group B *Streptococcal* Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis. Front Microbiol 2017; 8:374. PMID: 28367139.
26. Back EE, O'Grady EJ, Back JD. High rates of perinatal group B *Streptococcus* clindamycin and erythromycin resistance in an upstate NewYork hospital. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(2): 739-742. PMID: 22143529.
27. Khademi F, Sahebkar A. Group B *streptococcus* drug resistance in pregnant women in Iran: a meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol 2020; 59(5): 635-642. PMID: 32917310.
28. Huang J, Li S, Li L, Wang X, Yao Z, Ye X. Alarming regional differences in prevalence and antimicrobial susceptibility of group B *streptococci* in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist 2016; 7: 169-177. PMID: 27837713.
29. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Tessema B. *Streptococcus agalactiae* maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2019; 18(1): 14. PMID: 30922308.
30. Ko WC, Yan JJ, Lee NY, Wu HM, Wu JJ. Polyclonal spread of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* in southern Taiwan. Microb Drug Resist 2004; 10(4): 306-312. PMID: 15650375.
31. Feuerschuette OHM, Alves EV, Scheffer MC, Vilela APP, Barazzetti FH, Feuerschuette HM, et al. Genetic diversity and antimicrobial resistance of invasive, noninvasive and colonizing group B *Streptococcus* isolates in southern Brazil. Access Microbiol 2022; 4(6): acmi000370. PMID: 36004365.
32. Kekic D, Gajic I, Opavski N, Kojic M, Vukotic G, Smitran A, et al. Trends in molecular characteristics and antimicrobial resistance of group B *streptococci*: a multicenter study in Serbia, 2015–2020. Sci Rep 2021; 11(1): 540. PMID: 33436658.

33. Genovese C, D'Angeli F, Di Salvatore V, Tempera G, Nicolosi D. *Streptococcus agalactiae* in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(12): 2387-2396. PMID: 32700131.
34. Guo H, Fu M, Peng Q, Chen Z, Liu J, Qiu Y, et al. Antimicrobial resistance and molecular characterization of *Streptococcus agalactiae* from pregnant women in southern China. J Infect Dev Ctries 2019; 13(9): 802-809. PMID: 32074089.
35. Bolukaoto JY, Monyama CM, Chukwu MO, Lekala SM, Nchabeleng M, Maloba MR, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women in Garankuwa, South Africa. BMC Res Notes 2015; 8: 364. PMID: 26289147.
36. Boswihi SS, Udo EE, Al-Sweih N. Serotypes and antibiotic resistance in Group B *streptococcus* isolated from patients at the Maternity Hospital, Kuwait. J Med Microbiol 2012; 61(1): 126-131. PMID: 21903822.
37. De Francesco MA, Caracciolo S, Gargiulo F, Manca N. Phenotypes, genotypes, serotypes and molecular epidemiology of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* in Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(8): 1741-1747. PMID: 22120421.
38. Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Recchia S, et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B *streptococci* in Italy. J Clin Microbiol 2007; 45(9): 2909-2916. PMID: 17634303.
39. Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. How Antimicrobial Resistance Is Linked to Climate Change: An Overview of Two Intertwined Global Challenges. Int J Environ Res Public Health 2023; 20(3): 1681. PMID: 36767043.
40. Zahedi H, Sajjadi SL. The causes of antibiotic resistance in the community: an integrated review. 4th Res Con Stud Hormozgan Uni Med Sci. Available from: <https://civilica.com/doc/1663674>.
41. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n160. PMID: 33781993.