مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۰ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۷ صفحات ۵۲- ۴۹

مطالعه یرسینیا انتروکولیتیکا در اسهالهای حاد کودکان زیر چهارده سال در مرکز طبی اطفال بیمارستان امام خمینی تهران

دکترمحمد مهدی سلطان دلال: گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد تقی اخی: گروه میکروبشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: M_T_Akhi@yahoo.com
علیرضا پرتو آذر: گروه میکروبشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۶/۱۴، پذیرش: ۸۷/۷/۱۸

چکیده

زمینه واهداف: شیوع یرسینیا انتروکولیتیکا در دنیا افزایش یافته و مطالعات مختلفی ارتباط بین اسهال حاد کودکان را با آن مطرح نموده اند. در این مطالعه میزان عفونت و نقش بعضی از فاکتورهای دخیل در ایجاد عفونت توسط یرسینیا انتروکولیتیکا در کودکان زیر ۱۴ سال بررسی شده است. در ضمن تاثیر استفاده از KOH به همراه روش غنی سازی باسرما در جداسازی یرسینیا ها و نیز الگوی مقاومت آن نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف تحت مطالعه قرار گرفت.

روش بررسی: پانصد نمونه مدفوع اسهالی(در نوزادان بصورت رکتال سوآب) کودکان زیر چهارده سال ارجاع شده به آزمایشگاه مرکز طبی اطفال بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۱۳۸۱ بر روی محیط های کشت انتخابی برای گونه های یرسینیا انتروکولیتیکا، شیگلا، اشریشیا کلی پاتوژن و سالمونلا کشت داده شدند. عمل غنی سازی با روش سرما (۴ درجه سانتیگراد) و نیز KOH بر روی نمونه های مخصوص جداسازی یرسینیا انتروکولیتیکا قبل از انجام کشت اجرا گردید.

یافته ها: شش سویه از یرسینیا انتروکولیتیکا سروتایپ O:3 از میان پانصد نمونه اسهالی کودکان زیر چهارده سال جدا گردید. در تمام نمونه های مثبت از نظر یرسینیا انتروکولیتیکا لکوسیت زیادی مشاهده گردید و در چهار مورد از نمونه ها همراه با خون بود. علائم بالینی شامل اسهال، درد های شکمی واستفراغ در تمام بیماران وتب در دونفرثبت گردید. یرسینیا انتروکولیتیکاهای جداشده نسبت به آمینو گلیکوزید ها، کوتریموکسازول، سفتی زوکسیم حساس و در مقابل آمپی سیلین، سفازولین وسفالوتین مقاوم بودند.

نتیجه گیری: میزان جدا سازی یرسینیا انتروکولیتیکا با بکار گیری توام روش غنی سازی KOH و سرما (۴ درجه سانتیگراد) افزایش یافت. میزان جدا سازی یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر از سایر انتروپاتوژن ها نبوده و با سن وفصل در ارتباط می باشد.

کلید واژه ها: یرسینیا انتروکولیتیکا، حساسیت آنتی بیوتیکی، اسهال کودکان

مقدمه

یرسینیا انتروکولیتیکا که اولین بار در سال ۱۹۳۹ شرح داده شد(۱) یک پاتوژن دستگاه معدی روده ای بوده وباعث انتری تیس یا انتروکولیت حاد در تمام دنیا میشود(۷-۲). این باسیل بیهوازی اختیاری، گرم منفی ولاکتوز منفی به کرات از خاک، آب، حیوانات مختلف وبسیاری از مواد غذائی مثل گوشت، شیر، سبزیجات ولبنیات جدا میشود(۱۲-۸). جداسازی این ارگانیسم ها با استفاده از روشهای غنی سازی مثل به کار گیری روش سرما (Cold enrichment) ویا استفاده از KOH به شدت تقویت میشود(۸). ارتباط بیماری های انسان با خوردن مواد غذائی آلوده به یرسینیا انتروکولیتیکا و آب کلر نزده توسط تحقیقات فراوانی بطور کامل ثابت شده است(۱۵-۱۳).مواد غذائی یخچالی وسیله انتقال مناسبی می باشد چرا که این باکتری نه تنها در دمای یخچال زنده می ماند

بلکه رشد نیز می کند(۱۶). انتروکولیت حاصل از یرسینیا انتروکولیتیکا بوسیله علائمی مثل اسهال ودردشکم مشخص میشود. اسهال به مدت ۱۴-۷ روز ادامه داشته و اسهال ناشی از این باکتری در موارد زیادی در ماه های سرد ونیز درافراد مذکرو جوان شایع تر است. در بعضی از کشور ها مثل هلند ،بلژیک، کانادا واسترالیا تعداد آلودگیهای حاصل از یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر از عفونتهای شیگلائی می باشد(۱۷). این باکتری قادر به ایجاد لنفادنیت(۱۸)، سلولیت وعفونتهای زخم(۱۹)، فارنژیت(۲۰)، سپتی سمی ومننژیت(۲۲-۲۱)، آندوکاردیت(۲۳)، پنمونی، آبسه های متمرکزدر کبد وطحال و استئومیلیت می باشد(۲۲). واکنش های ثانوی مثل اریتما نودوزوم، گلومرولونفریت(۲۴) وآرتریت(۲۵) نیز، احتمالا توسط این باکتری ایجاد میشود. مطالعات آزمایشگاهی (in-vitro) بر روی مقاومت آنتی بیوتیکی یرسینیا انتروکولیتیکا، حساسیت آنرا نسبت به سلفامتوکسازول، جنتامیسین، سفوتاکسیم و تتراسیکلین نشان داده است(۲۶،۲۲). هدف از این مطالعه، بررسی شرکت وارتباط عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا با اسهال های حاد کودکان زیر ۱۴ سال می باشد. نقش بعض از فاکتور های دخیل در این عفونتها مثل سن، فصل نیز در کنار تعیین الگوی مقاومت یرسینیا انتروکولیتیکا های جدا شده نسبت به آنتی بیوتیکها بررسی شده است.

مواد و روش ها

یک بررسی توصیفی-مقطعی در مدت سه فصل بهار، تابستان وپائیز سال ۱۳۸۱ انجام شد. پانصد نمونه مدفوع از بیماران زیر ۱۴ سال و با اسهال حاد که به مرکزطبی اطفال بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه کرده وسپس به آزمایشگاه ارجاع شده بودند جمع آوری و تحت مطالعات میکروسکوپی وکشت قرار گرفت. در نوزادانی که به هر علت امکان جمع آوری مدفوع نبود از رکتال سواب (در صورت ارسال در محیط کشت Carry &Blair) برای کشت استفاده گردید. حدود نیم گرم از هر نمونه در داخل ml ۸ PSBB(Peptone Sorbitol Bile Broth) کشت و در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت سه هفته انکوبه گردید.همزمان با این عمل همان مقدار مدفوع روی محیط کشت CIN(Cefsulodin-Irgasan- Novobiocin) ومک گانگی آگار کشت و در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد انکوبه گردید. در روز چهاردهم آبگوشت غنی شده از یخچال بیرون آورده شده و سپس بخوبی مخلوط گردید. نیم میلی لیتر از آبگوشت به ۴/۵ میلی لیتر پتاس (KOH) ۰/۲۵٪ متقل و به مدت ۲۰ ثانیه بهم زده شد. سپس ۰/۱ میلی لیتر از آن روی محیط مک گانگی و CIN آگارکشت داده شد. بعد از ۷۲-۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد تمام پلیت ها بررسی وکلنی های مشکوک بر روی CIN و مک گانگی توسط سیستم API-20(بیومر فرانسه) وتست های بیوشیمیا ئی تعیین هویت و سپس توسط آنتی سرم های O:3, O:5, O:8,O:9 (Mast diagnostic) تعیین سروتایپ گردید (۲۹-۲۷). تعیین حساسیت باکتری های جدا شده نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف با استفاده از دیسکهای کوتریموکسازول(۲۳.۷۵/۱.۲۵ µg)، کلرامفنیکل(۳۰µg)، نالیدیکسیک اسید(۳۰µg)، سیپروفلوکساسین(۵µg)، سفتی زوکسیم(۳۰µg)، کانامایسین(۳۰µg)، تتراسیکلین(۳۰µg)، نئومایسین(۳۰µg)، آمیکاسین(۳۰µg)، کلوکساسیلین(۱µg)، سفالوتین(۳۰µg)، آمپی سیلین(۱۰µg)، کلیندامایسین(۲µg)، ریفام پین(۵µg)، سفازولین(۳۰)، پنی سیلین(۱۰units) ساخت پادتن طب بروش Kirby- Bauer و طبق دستورالعمل شرکت سازنده دیسک ها صورت گرفت(۳۰).

یافته ها

شش سویه یرسینیا انتروکولیتیکا سروتایپ O:3 از میان پانصد نمونه مدفوع اسهالی کودکان زیر ۱۴ سال جدا گردید. از آنجائیکه سه مورد از یرسینیا انتروکولیتیکا ها بعد از بکار گیری توام دوروش غنی سازی جدا شدند، لذا بنظر میرسد که میزان جدا سازی این باکتری ها با به کار گیری توام روش های غنی سازی سرما (۴ درجه سانتیگراد) و KOH افزایش می یابد. علاوه بر یرسینیا انتروکولیتیکا سایرپاتوژن ها ی روده ای شامل گونه های شیگلا ۳۶ مورد(سونه ای ۲۴ مورد، فلکسنری ۸ مورد، بوئیدی ۴ مورد)، اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک ۲۶ مورد وگونه های سالمونلا ۱۲ مورد(سالمونلا پارا B ۶ مورد، سالمونلا پاراA ۴ مورد و سالمونلا تیفی ۲ مورد) نیز جدا گردید. چهار سویه یرسینیا انتروکولیتیکا در بهار و۲ مورد باقی مانده در پائیز جدا گردیدند. در مواردیکه یرسینیا انتروکولیتیکا جدا گردید هیچ گونه انتروپاتوژن دیگری یافت نشد. جوانترین بیمار ۲۷ روز ومسن ترین آنها ۱۳ سال سن داشتند. تمام شش نمونه آلوده با یرسینیا انتروکولی تیکا دارای لکوسیت بوده ودر چهار مورد نمونه ها همراه با خون بودند. علائم بالینی ثبت شده درپرسشنامه اطلاعاتی نشان دهنده اسهال، شکم درد واستفراغ در تمامی بیماران وتب فقط در دو نفر از آنها وجود داشت. شش یرسینیا انتروکولیتیکای جدا شده نسبت به کوتریموکسازول، کلرامفنیکل، نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین، سفتی زوکسیم، کانامایسین، تتراسیکلین، نئومایسین، آمیکاسین حساس ودر مقابل کلوکساسیلین، سفالوتین، آمپی سیلین، کلیندامایسین، ریفام پین، سفازولین، پنی سیلین مقاوم بودند.

جدول : باکتری های جدا شده در فصول مختلف

نام باکتری	بهار N = ۱۳۰ درصد (تعداد)	تابستان N = ۲۸۰ درصد (تعداد)	پائیز N = ۹۰ درصد (تعداد)	کل N =۵۰۰ درصد (تعداد)
یرسینیا انتروکولیتیکا	۳/۰۶ (۴)	۰ (۰)	۲/۲۲ (۲)	۱/۲ (۶)
گونه های سالمونلا	۳/۰۶ (۴)	۲/۱۴ (۶)	۲/۲۲ (۲)	۲/۴ (۱۲)
گونه های شیگلا	۹/۲ (۱۲)	۷/۱۴ (۲۰)	۴/۴۴ (۴)	۷/۲ (۳۶)
اشریشیا کلی انتروپاتوژنیک	۶/۱ (۸)	۵ (۱۴)	۴/۴۴ (۴)	۵/۲ (۲۶)

N = تعداد نمونه های مطالعه شده

بحث

یرسینیا انتروکولیتیکا در ایران از سال ۱۳۵۹ به عنوان عامل اسهال گزارش گردیده است(۳۱). در این مطالعه شیوع سروتایپ O:3 یرسینیا انتروکولیتیکا به میزان ۱/۲٪ ثبت گردید که در مقایسه باسایر انتروپاتوژن ها از میزان کمتری بر خوردار است . میزان جداسازی این ارگانیسم در بهار (۳/۰۶٪) و پائیز (۲/۲۲٪) تقریبا برابر با میزان جداسازی سالمونلا در این دو فصل می باشد (جدول). میزان پائین جداسازی یرسینیا انتروکولیتیکا در این مطالعه احتمالا در ارتباط با دلایل زیر می باشد: ۱- بخشی از این مطالعه در تابستان انجام شده وبا توجه به نتایج سایر مطالعات یرسینیا انتروکولیتیکا در فصل های سرد تر بیشتر شایع می باشد(۲۲). ۲- عادات وفرهنگ تغذیه، عدم تمایل به مصرف غذای سرد ومنع مذهبی مصرف گوشت خوک که از مهمترین منابع آلودگی یرسینیا انتروکولیتیکا می باشد تا حدودی از آلودگی به این ارگانیسم ممانعت به عمل می آورد. اهمیت انتقال یرسینیا انتروکولیتیکا از گوشت خوک با توجه به عدم مصرف آن در کشورهای اسلامی ومقایسه آن با کشور های اوروپائی مصرف کننده گوشت خوک توسط Taux و همکاران شرح داده شده است(۱۲، ۳۲). مطالعه ای توسط Hoogkamp و همکاران بر روی کودکان از بدو تولد تا پانزده ساله نشان داد که یرسینیوزیز ملایم، انتری تیس یرسینیائی ویرسینیوزیز شدید وخارج روده ای معمولا به ترتیب در کودکان کمتراز یکسال ، با شش سال سن و بالای شش سال اتفاق می افتد(۳۳). Lee و همکارن در مطالعه دیگری بر روی بیمارانی باسن ۳ ماه تا ۳۸ سال نتیجه گرفتند که بیماران با سن شش ماه، بالا ترین رقم آلودگی با یرسینیا انتروکولیتیکا را دارند(۱۱). شش سویه یرسینیا انتروکولیتیکا در این مطالعه از بیمارانی جدا گردید که زیر ۱۴ ماه سن داشتند. با توجه به میانگین ۹ ماه یک همسویی وشباهت قابل قبول خوبی بین نتایج این مطالعه و نتایج گزارش شده توسط Hoogkamp وهمکاران وجود دارد(۳۳). در چندین مطالعه دیگر علائم یرسینیوزیزبصورت اسهال، شکم درد، تب واستفراغ گزارش گردیده است که با نتایج بدست آمده در این مطالعه مطابقت داشت(۳۳، ۳۲، ۱۷). حضور خون ولکوسیت در ۴ نمونه بیماران نماینگر یک عفونت باکتریائی بوده است. Preston و همکاران برروی ۱۱۰ سروتایپ O:3, O:8, O:9 از یرسینیا انتروکولیتیکا های جدا شده از انسان وحیوانات در فاصله زمانی ۱۹۹۰- ۱۹۷۲ تست تعیین حساسیت نسبت به آنتی بیوتیک های مختلف انجام داده و نتیجه گرفت که صد در صد سویه ها به سیپروفلوکساسین، ۹۸٪ به تری متوپریم سلفا متوکسازول، تتراسیکلین، کلرامفنیکل، سفامندول، سفوتاکسیم وآمینوگلیکوزید حساس وتمام سویه های جدا شده به اریترومایسین، فورازولیدون وکلیندامایسین مقاوم بودند(۳۴). در مطالعه دیگری که در کانادا انجام شد مقاومت به آمپی سیلین، کاربنی سیلین وسفالوتین ۶۰٪ گزارش گردید(۳۴). در مقابل در تحقیق دیگری که بر روی ۱۳۲ یرسینیا انتروکولیتیکای جدا شده از انتری تیس انجام شد تمامی آنها نسبت به تری متوپریم سلفامتوکسازول، توبرامایسین، جنتامایسین و ۹۹٪ از آنها به سفوتاکسیم و۸۹٪ به سفتازیدیم و۸۸٪ به سفتی زوکسیم حساس بودند(۴). با توجه به این نتایج Bronfin وهمکاران تری متوپریم سولفامتوکسازول ، جنتامایسین، سفوتاکسیم وتتراسیکلین را به عنوان داروی انتخابی برای در مان عفونتهای یرسینیا انتروکولیتیکا پیشنهاد کردند(۲۲). سفالوسپورین های نسل سوم بهمراه یک آمینوگلیکوزید برای درمان آندوکاردیت حاصل از یرسینیا انتروکولیتیکا در سال ۲۰۰۳ توسط Papaionnou و همکاران پیشنهاد گردید(۲۳). نتایج این بررسی نشان داد که تمام یرسینیا انتروکولیتیکا های جداشده به کوتریموکسازول، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، سفتی زوکسیم، کانامایسین، تتراسیکلین، آمیکاسین، نالیدیکسیک اسید، نئومایسین حساس و نسبت به کلوکساسیلین، سفالوتین، آمپی سیلین، سفازولین، ریفامپین، کلیندامایسین و پنی سیلین مقاوم بودند. این تشابه حساسیت با گزارشات قبلی نشان میدهد که تغییرات زیادی در حساسیت ارگانیسم ها نسبت به آنتی بیوتیک ها ی مرسوم در سال های اخیر اتفاق نیافتاده است.

نتیجه گیری

میزان جداسازی یرسینیا انتروکولیتیکا درمقایسه با سه انتروپاتوژن دیگر(سالمونلا، شیگلا واشریشیا کلی انتروپاتوژن) کمتر ازهمه بوده وبا بکار گیری توام روشهای غنی سازی سرما و پتاس میزان جدا سازی این ارگانیسم افزایش می یابد. میزان جدا سازی یرسینیا انتروکولیتیکا با فصل و سن کاملا در ارتباط بوده وتغییرات زیادی درارتباط با حساسیت آنها نسبت به آنتی بیوتیک ها، درمقایسه با گزارش های قبلی مشاهده نگردید.

References

1. Brooks DC. Yersinia enterocolitica (24 Jun 2005). http;//www.emedicine.com/med/topic 2434.htm.
2. Lee LA, Taylor J, Carter GP, Quinn B, Farmer JJ, Tauxe RV. *Yersinia enterocolitica* 0:3 an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. *The J. of Infect. Dis* 1991; **163** (3): 660-3.
3. Marks MI, Pai CH, Laufleur L, Lackman L, Hammerberg O. *Yersinia enterocolitica* Gastroenteritis: A prospective study of clinical bacteriologic and epidemiologic features. *J.pediatr* 1980; **96**: 26.
4. Abdel- Hag NM, Asmar BI, Abuhammour WM, Brown WJ. *Y. enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**(10): 954-8.

5. Fenwick SG, McCarthy MD. *Yersinia enterocolitica* is a common cause of gastroenteritis in Auckland. *N Z Med J* 1995 14; **108**: 269-71.
6. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992; **166**(4): 812-7.
7. CDC. *Yersinia enterocolitica* gasteroeteritis among infants exposed to chitterlings-Chicago, Illinois, 2002. *MWR* 2003; **52**(40): 956-958.
8. De Boer E. Isolation of *Yersinia enterocolitica* from foods. *Int J Food Microbiol*. 1992; **17**(2): 75-84.
9. Black RE, Jackson RJ, Tsai T, Medvesky M, Shayegani M, Fee JC, MacLeod KI, Wakelee AM. Epidemic of *Yersinia enterocolitica* infection due to contaminated chocolate milk. *N Engl J Med*. 1978; **298**(2): 76-9.
10. Ackers ML, Schoenfeld S, Markman J, Smith MG, Nicholson M, De witt W, et al. Outbreak of *Yersinia enterocolitica* O: 8 infections associated with Pasteurized milk. *J Infect Dis* 2000; **81**(5): 1834-7.
11. Lee LA, Gerber AR, Lonsway DR, Smith JD, Carter GP, Puhr N, et al. *Yersinia enterocolitica* O: 3 infections in infants and children, associated with the household preparation of chitterlings. *N Engl J Med* 1990; **322**(14): 984-7.
12. Tauxe RV, Vandepitte J, Wauters G. *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet*.1987; **1**: 1129-32.
13. Aulisio CCG, Lanier JM, Chappel MA. *Yersinia enterocolitica* O: 13 associated with Outbreaks in three southern states. *J Food Prot*.1982; **45**:1263
14. Aulisio CCG, Stanfield JT, Weagant SD, and Hill WE. Yersiniosis associated with tofu consumption: serological, biochemical and pathogenicity studies of *Yersinia enterocolitica* isolates. *J Food Prot*.1983; **46**: 226-230.
15. Constantiniu S. Isolation of *Yersinia enterocolitica* group in human infections, animal and environment factors. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 1990; **49** (2): 131-7.
16. CDC, Red blood cell transfusion contaminated with Y. enterocolitica-United States,1991-1996.*MMWR* 1997; 46(24): 553-555. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048006.htm
17. Cover TL, Alber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med*. 1989; **321**: 16-24.
18. Green RM, Steinberg JP. Suppurative cervical lymphadenitis after *Yersinia enterocolitica* bacteremia. *South Med J* 1991; **84**(5): 653-4
19. Krogstad P, Mendelmen PM, Miller VL, Clausen C, Abbott S, Weagant S, et al. Lewis DB. Clinical and microbiologic characteristics of cutaneous infection with *Yersinia enterocolitica. J Infect Dis* 1992 Apr; **165**(4): 740-3.
20. Tacket CO, Davis BR, Carter GP, Randolph JF, Cohen ML. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med*. 1983; **99**(1): 40-2.
21. Foberg U, Fryden A, Kihlsrom E, Person K, Weiland O. *Yersinia enterocolitica* septicemia Clinical and microbiological aspects. *Scand J Infect Dis* 1986; **18**: 269.
22. Bronfin DR, Krilov LR, Konop R, Domachowske J, Tolan RW, Steel R. *Yersinia enterocolitica*. Infection. E-medicine May 20, 2003. http://www .E medicine.com/ped/topic 2465.htm
23. Papaionnou CA, Varvarigos N, Karatsolis G, Papaionnou N, Draganigos A, Katsantouris C, et al. *Yersinia enterocolitica* endocarditis. *Hellenic J Cardiol* 2003; **44**: 427-430.
24. Friedberg M, Denneberg T, Brun C, Larsen JH, Larsen S. Glomerulonephritis in infections with *Yersinia enterocolitica* O-serotype 3.II.The incidence and immunological features of Yersinia infection in a consecutive glomerulonephritis population. *Acta Med Scand* 1981; **209** (1-2):103-10.
25. Vesselinova A, Najdenski H, Nikolova S, Wesselinova D. Arthritis after experimental infection with *Yersinia enterocolitic* O: 3 in rabbits. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2001; **8** (1): 43-53.
26. Stock I, Wiedemann B. An in- vitro study of the antimicrobial susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* and the definition of a database. *J Antimicrob Chemother*1999; **43**:37-45.
27. Jiang GC, Kang DH, Fung DY. Enrichment procedures and plating media for isolation *Yersinia enterocolitica*. *J Food Prot* 2000; **63** (11): 1483-6.
28. FDA/CFSAN .*Y.enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*. *Bacteriological Analitical Manual online*. Jan 2001 Chapter 8. http://www.vm.cfsan.fda.gov/bam-8.html
29. Mahon CR, Mauselis G. Enterobacteriaceae. In: Mahon CR, Manuselis G ed. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co. 2000; p: 463-511.
30. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC and Truck M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *Am J Pathol*.1966; 493-6.
31. Haghighi L: The first successful isolation and identification of *Y.enterocolitica* in Iran. *Contr Microbiol Immunol*.1977; **5**: 206.
32. Tauxe RV, Wauter G, Goossens V, VAN Noyer R. *Y.enterocolitica* infections and pork. *Lancet* 1987; **16**: 1129 -1133.
33. Hoogkamp JA, Kolstaj A. *Y.enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*.1995; **14**(5): 771- 775.
34. Preston MA, Brown S, Riley G, Krishnan C. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Y.enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. Antimicrob Agents Chemothr. 1994; **38**(9): 2121-2124