

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

ЦОГТЖАРГАЛЫН УРАНЦЭЦЭГ

**ЭМНЭЛЗҮЙН СОРЬЦНООС ЯЛГАСАН *NEISSERIA GONORRHOEAE*-
ИЙН ОМГУУДЫН ЭМЭНД ТЭСВЭРЖИЛТИЙН СУДАЛГАА**

Е 723001. Микробиологи

Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2014 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

ЦОГТЖАРГАЛЫН УРАНЦЭЦЭГ

**ЭМНЭЛЗҮЙН СОРЬЦНООС ЯЛГАСАН *NEISSERIA GONORRHOEAE*-
ИЙН ОМГУУДЫН ЭМЭНД ТЭСВЭРЖИЛТИЙН СУДАЛГАА**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

АУ-ны доктор (Ph.D), профессор С.Цогтсайхан

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

АУ-ны доктор (Ph.D) Т. Хосбаяр

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор (Ph.D) Ч. Баттогтох

Улаанбаатар хот
2014 он

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

Эмнэлзүйн сорьцноос ялгасан Neisseria gonorrhoeae-ийн омгуудын эмэнд тэсвэржилтийн судалгаа

Үндэслэл:

Neisseria gonorrhoeae буюу гонококкт халдвар нь дэлхий дахинаа хамгийн өргөн тархсан бэлгийн замаар дамждаг халдварт өвчин бөгөөд жилд дунджаар 106.1 сая тохиолдол бүртгэгддэг ажээ. Монгол Улсад 2012 онд бүртгэгдсэн нийт халдварт өвчний 33.5%-ийг БЗДХӨ эзэлж байна. БЗДХӨ-ний 36.9%-ийг буюу хамгийн өндөр хувийг гонококкт халдвар болох заг хүйтэн өвчин эзэлж байна. Гэвч манай оронд заг хүйтний үүсгэгчийг илрүүлэх лабораторийн оношлогоо зонхилон өсгөврийн бус аргаар хийгддэг, эмийн тэсвэржилтийн бодитой тоо баримт үгүй байна.

Мөн манай оронд ихэвчлэн АНУ-ын Эмнэлзүйн болон Лабораторийн Стандартын Хүрээлэн (CLSI)-гийн зөвлөмжилдөг Кирби-Бауэрын дискнээс нэвчүүлэх аргыг хэрэглэдэг. Харин Номхон далайн баруун бүсийн орнууд, тухайлбал Монгол улс оролцдог ДЭМБ-ын бүсийн итгэмжлэгдсэн хөтөлбөр болох Австралийн гонококкийн антибиотикийн тэсвэржилтийг тандах хөтөлбөр (GASP) нь чанарын гадаад үнэлгээг хийхдээ микроорганизмын антибиотикийн тэсвэржилтийг дискнээс нэвчүүлэх Тооцоолсон Давхар Мэдрэгжилт (CDS)-ийн аргыг хэрэглэхийг санал болгодог.

Тиймээс эмнэлзүйн сорьцноос ялгасан *Neisseria gonorrhoeae*-ийн омгийн эмэнд тэсвэржилтийг тодорхойлох, антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлох дээр дурдсан аргуудыг харьцуулан судалж, үнэлэх шаардлага тулгараад байгаа билээ.

Зорилго:

Эмнэлзүйн сорьцноос ялгасан *Neisseria gonorrhoeae*-ийн омгийн эмийн тэсвэржилтийн байдлыг судлах

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:

Судалгаанд ХӨСҮТөвийн ДОХ БЗДХ-ын Тандалт судалгааны албаны “Улаан тууз” эмнэлэгт 2012 оны 1-р сарын 1-ээс 2012 оны 12-р сарын 31-ны хооронд хандаж заг хүйтэн онош тодруулах зорилгоор нян судлалын шинжилгээ хийлгэсэн үйлчлүүлэгчдээс өсгөвөрлөсөн *N. gonorrhoeae*-ийн нийт 57 омгийг хамруулсан.

Бид энэхүү судалгааны ажлыг *N.gonorrhoeae*-ийн сэргээсэн 57 омгийн антибиотик тэсвэржилтийг нь дискнээс нэвчүүлэх 2 арга (Кирби-Бауэрын, ТДМ)-аар тодорхойлж, нэвчүүлэн шингэрүүлэх Е сорилийн аргатай харьцуулан судаллаа.

Үр дүн:

Антибиотикийн мэдрэг чанарыг 57 омогт дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын аргаар тодорхойлоход пенициллин 33.3% (19/57), цефтриаксон 1.8% (1/57), ципрофлоксацин 14.0% (8/57), офлоксацин 29.8% (17/57) азитромицин 5.3% (3/57), тетрациклин 22.8% (13/57) нь тэсвэртэй байв.

ТДМ-ын аргаар пенициллин 33.3% (19/57), цефтриаксон 1.8% (1/57), ципрофлоксацин 94.7% (54/57), азитромицин 3.5% (2/57), тетрациклин 17.5% (10/57) нь тэсвэртэй гарав. Е сорилын аргаар пенициллин 31.6% (18/57), ципрофлоксацин 31.6% (18/57), офлоксацин 22.8% (13/57), азитромицин 3.5% (2/57), тетрациклин 17.5% (10/57) нь тэсвэртэй, цефтриаксон, спектиномицины хувьд 100.0% (57/57) мэдрэг байв.

Антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлох шинжилгээний аргуудын нийцлийг каппа итгэлцүүрээр үнэлэхэд Кирби-Бауэр болон Е сорилын аргын дүн 0.505-0.902-ийн хооронд буюу дунд зэргийн нийцэлтэйгээс бүрэн нийцэлтэй буюу дундаж нь 0.751 (сайн нийцэлтэй), ТДМ, Е сорилын аргын дүн 0.202-0.902-ын хооронд буюу бага зэргийн нийцэлтэйгээс бүрэн нийцэлтэй буюу дундаж нь 0.609 (сайн нийцэлтэй) гарлаа.

Судалгаанд хамруулсан 57 омгийн антибиотикт мэдрэг чанарыг Кирби-Бауэрын арга болон Е сорилын аргаар 6 төрлийн антибиотикт нэгэн зэрэг тодорхойлоход мэдрэг чанарын шинжилгээний бага зөрүү нь 35 (35/342), их зөрүү нь 1 (1/342) байлаа. Харин ТДМ, Е сорилын аргаар 57 омгийн антибиотикт мэдрэг чанарыг нийт 4 антибиотикт тодорхойлоход бага зөрүү 52 (52/228), их зөрүү 4 (4/228) байв.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамруулсан *N. gonorrhoeae*-ийн 57 омгоос пенициллин 31.6% (18/57), ципрофлоксацин 31.6% (18/57), офлоксацин 22.8% (13/57), тетрациклин 17.5% (10/57) азитромицин 3.5% (2/57) нь тэсвэртэй, харин цефтриаксон, спектиномицин 100% (57/57) мэдрэг байна.
2. Е сорилын аргыг алтан стандарт аргаар сонгон харьцуулахад *N. gonorrhoeae*-ийн антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлоход ашигладаг дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын арга болон ТДМ аргыг Е сорилын аргуудын нийцэл сайн ($\kappa=0.751$, $\kappa=0.609$), харин Кирби-Бауэрын аргын зөрүү нь ТДМ аргын зөрүүгээс бага байна.

Түлхүүр үг:

N.gonorrhoeae, гонококк, заг хүйтэн, антибиотикт тэсвэржилт, антибиотик мэдрэг чанар

ABSTRACT

Antibiotic resistance of Neisseria gonorrhoeae strains isolated from clinical specimens

Gonococcal infection is the most prevalent sexually transmitted disease worldwide, and has recorded 106.1 million cases annually. In 2012, 33.5% of all infectious diseases in Mongolia accounted for sexually transmitted diseases (STDs). Gonorrhea accounted for the highest percentage (36.9%) of all STDs. However, the routine diagnosis of the gonorrhoeae is based on non culture test of *N. gonorrhoeae* in our country and there is no certain surveillance data on antibiotic resistance. Moreover, Kirby-Bauer disk diffusion method which is recommended by CLSI is used in routine laboratory practice. However, WHO accredited Australian GASP program recommends to use CDS method for External Quality Assurance in Mongolia. Therefore, it is necessary to determine antibiotic resistance rate of the *N. gonorrhoeae* isolates and evaluate diagnostic performance of the susceptibility test recommended by both CLSI and WHO.

Goal

To study antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from clinical specimens.

Materials and methods

A total of 57 *N. gonorrhoeae* isolates recovered from symptomatic patients between 1st January, 2012 and 31st December, 2012 in NCCD of Mongolia were enrolled in this study. The isolates were identified by standard procedures and tested by Kirby Bauer method and CDS disc diffusion method. MICs were determined by E test.

Results

Among 57 isolates the resistance rate were determined as follows: to penicillin 33.3% (19/57), to ceftriaxone 1.8% (1/57), to ciprofloxacin 14.0% (8/57), to ofloxacin 29.8% (17/57), to azithromycin 5.3% (3/57), to tetracycline 24.1% (13/57).

By the CDS method, resistance percentages of isolates were 33.3% (19/57) for penicillin, 1.8% (1/57) for ceftriaxone, 94.7% (54/57) for ciprofloxacin, 3.5% (2/57) for azithromycin, 17.5% (10/57) for tetracycline.

By the E test method, resistance percentages of isolates were 31.6% (18/57) for penicillin, 31.6% (18/57) for ciprofloxacin, 15.8% (9/57) for ofloxacin, 5.3% (3/57) for azithromycin, 17.5% (10/57) for tetracycline. The isolates were 100% (57/57) sensitive to ceftriaxone and spectinomycin, respectively.

When compared to E test method, both Kirby-Bauer disc diffusion method and CDS disc diffusion showed with good agreement (0.751 and 0.609) for all antibiotics.

Discrepancy of Kirby-Bauer method and E test method were 35 (35/342) minor discrepancies and 1 (1/342) major discrepancy. Discrepancy of CDS method and E test method were 52 (52/228) for minor discrepancies, 4 (4/228) for major discrepancies.

Conclusion:

1. Resistance rate of all 57 isolates to penicillin, ciprofloxacin, ofloxacin, tetracycline and azithromycin were 31.6% (18/57), 31.6% (18/57), 15.8% (9/57), 17.5% (10/57) and 5.3% (3/57), respectively. The isolates were 100% (57/57) sensitive to ceftriaxone and spectinomycin.
2. Both Kirby-Bauer disc diffusion method and CDS disc diffusion showed good agreement (0.751 and 0.609) for all antibiotics, in case of E test was chosen as a gold standard method. However, Kirby-Bauer test had less discrepancies comparing to the CDS method.

Keywords:

N.gonorrhoeae, gonorrhea, antimicrobial resistance, antimicrobial susceptibility,

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГСИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ	8
БҮЛЭГ 2. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	12
2.1. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	12
2.1.1. <i>N. gonorrhoeae</i> -ийн бүтэц	12
2.1.2. <i>N. gonorrhoeae</i> -ийн таксоном	12
2.1.3. <i>N. gonorrhoeae</i> -ийн эмэнд тэсвэржилт	13
a) β -лактамын бүлэг	15
b) Хинолоны бүлэг	18
c) Макролидын бүлэг	20
d) Тетрациклины бүлэг	21
e) Амингликозидын бүлэг	22
2.2. Заг хүйтэн өвчин	23
2.2.1. Тархалт	23
2.2.2. Эмнэлзүйн илрэл	25
2.3. Заг хүйтэн өвчний лабораторийн оношлогоо	26
2.3.1. Түрхэцийн/наацын шинжилгээ (Грамын арга)	26
2.3.2. Өсгөвөрлөх шинжилгээ	27
a) Нүүрс ус задлах идэвхийг тодорхойлох сорил	28
b) Дархлаа судлалын сорил	28
c) Биохимийн сорил	29
d) Нуклейн хүчил олшруулах сорил (NAAT)	29
2.4. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -ийн антибиотикт мэдрэг чанар тодорхойлох лабораторид суурилсан арга	30
2.4.1. Дискнээс нэвчүүлэх арга	30
2.4.2. Шингэрүүлэх арга	32
2.4.3. E сорилын арга	32
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ	34
3.1. Судалгааны ажлын загвар	34
3.2. Судалгааны ажлын хүрээ ба түүвэр	34
3.3. Судалгааны ажлын материал	34
3.4. Судалгааны арга зүй	34
3.4.1 Бактер судлалын шинжилгээ	35

3.4.2	Антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлсон арга зүй	38
a)	Дискнээс нэвчүүлэх Кирби-Бауэрын арга	38
b)	Дискнээс нэвчүүлэх Тооцоолсон давхар мэдрэгжилтийн арга	40
c)	Е сорилын арга	41
3.5.	Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалт	43
3.5.1.	Аргуудын нийцлийг тодорхойлсон арга	43
3.5.2.	Аргуудын зөрүүг тодорхойлсон арга	44
	БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	45
4.1.	<i>N.gonorrhoeae</i> -ийн өсгөврийг сэргээж, баталгаажуулсан үр дүн	45
4.2.	Антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлсон үр дүн	45
4.3.	Аргуудын зөрүү болон нийцлийг тодорхойлсон үр дүн	49
4.4.	Антибиотикт мэдрэг чанарын хяналтын омгийн үр дүн	54
	БҮЛЭГ 5. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	55
	ДҮГНЭЛТ	66
	ПРАКТИК ЗӨВЛӨМЖ	66
	НОМ ЗҮЙ	67
	ХАВСРАЛТ	71

НОМ 3ҮЙ

1. Jane Rowley IT, Francis Ndowa. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. 2012
2. ХӨСҮТөв. ДОХ/БЗДХ-ын тандалт судалгааны албаны мэдээлэл. 2012
3. John Tapsall. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. 2001
4. Эрдэнэчимэг Л. Монголд ялгасан *Neisseria gonorrhoeae*-н антибиотик мэдрэмжийн молекулын биологийн судалгаа. 2001; Анагаах ухааны докторын зэрэг горилсон бүтээл
5. Hudzicki J. Kirby-bauer disk diffusion susceptibility test protocol. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;2009.02
6. S. M. Bell JNP, T.T. Nguyen. Antibiotic susceptibility testing by the CDS method. 2013
7. Schwebke JR, Aira T, Jordan N, Jolly PE, Vermund SH. Sexually transmitted diseases in Ulaanbaatar, Mongolia. *Int J STD AIDS*. 1998;9:354-358
8. М.Энхтуяа, Т.Хосбаяр, Ц.Гэрэлмаа, Н.Энхчимэг. Заг хүйтэн өвчний үүсгэгчийн антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлсон дүн. *Халдварт Өвчин Судлалын Монголын Сэтгүүл*. 2008;5(24):9-11
9. Ганбаатар Б., Аварзэд А. *Анагаах ухааны бичил амь судлал*. Улаанбаатар, Монгол Улс; 2012.
10. The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. 2005
11. WHO. Antimicrobial resistance. 2013;2013
12. CDC. Antibiotic resistance threats in the united states, 2013. 2013
13. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM, Jr. Emerging antimicrobial resistance in *neisseria gonorrhoeae*: Urgent need to strengthen prevention strategies. *Annals of internal medicine*. 2008;148:606-613
14. Dillon JA, Pagotto F. Importance of drug resistance in gonococci: From mechanisms to monitoring. *Curr Opin Infect Dis*. 1999;12:35-40
15. Tapsall JW. Implications of current recommendations for third-generation cephalosporin use in the who western pacific region following the emergence of multiresistant gonococci. *Sex Transm Infect*. 2009;85:256-258
16. Tapsall JW. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:87-91
17. Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, Saika T, Kobayashi I. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;27:20-26
18. Dougherty TJ, Koller AE, Tomasz A. Penicillin-binding proteins of penicillin-susceptible and intrinsically resistant *neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980;18:730-737
19. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis*. 1988;10:699-711
20. Lahra MM. Surveillance of antibiotic resistance in *neisseria gonorrhoeae* in the who western pacific and south east asian regions, 2010. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2012;36:95-100
21. Tapsall JW, Limnios EA, Abu Bakar HM, Darussalam B, Ping YY, Buadromo EM, Kumar P, Singh S, Lo J, Bala M, Risbud A, Deguchi T, Tanaka M, Watanabe Y, Lee K, Chong Y, Noikaseumsy S, Phouthavane T, Sam IC, Tundev O, Lwin KM,

- Eh PH, Goarant C, Goursaud R, Bathgate T, Brokenshire M, Latorre L, Velemu E, Carlos C, Leano S, Telan EO, Goh SS, Koh ST, Ngan C, Tan AL, Mananwatte S, Piyanoot N, Lokpichat S, Sirivongranson P, Fakahau M, Sitanilei H, Hung le V. Surveillance of antibiotic resistance in neisseria gonorrhoeae in the who western pacific and south east asian regions, 2007-2008. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2010;34:1-7
22. Health Protection Agency, London: Michelle Cole, Rachel Pitt, Stephanie Chisholm, Catherine Ison, C. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in europe. *ECDC SURVEILLANCE REPORT*. 2011
 23. Larrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the beta-lactams. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13:551-557
 24. ЭМСайд. БЗДХ/ХДХВ/ДОХ-ын тусламж үйлчилгээний удирдамж. 2009; 429-р тушаал
 25. Centers for Disease Control and Prevention. 2011 sexually transmitted diseases surveillance. 2011
 26. Blondeau JM. Fluoroquinolones: Mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol*. 2004;49 Suppl 2:S73-78
 27. Smith A, Pennefather PM, Kaye SB, Hart CA. Fluoroquinolones: Place in ocular therapy. *Drugs*. 2001;61:747-761
 28. Ball P. Quinolone generations: Natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother*. 2000;46 Suppl T1:17-24
 29. (CDC) CDCP. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2006;55 (RR11):1-94
 30. WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003
 31. Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, Diniega BM, Mitchell BS, Small JW, Khan WN, Stein DC. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med*. 1987;317:272-278
 32. Hansen L, Wong T, Perrin M. Gonorrhoea resurgence in Canada. *Int J STD AIDS*. 2003;14:727-731
 33. (PHAC) PHAC. Gonococcal infections. *Canadian guidelines on sexually transmitted infections*. 2008
 34. De Schryver A, Meheus A. Epidemiology of sexually transmitted diseases: The global picture. *Bull World Health Organization*. 1990;68:639-654
 35. Fox KK, Whittington WL, Levine WC, Moran JS, Zaidi AA, Nakashima AK. Gonorrhea in the united states, 1981-1996. Demographic and geographic trends. *Sex Transm Dis*. 1998;25:386-393
 36. (CDC) CDCP. Trends in reportable sexually transmitted diseases in the united states, 2006: National surveillance data for chlamydia, gonorrhea and syphilis. 2007a
 37. (AGSP) AGSP. The incidence of gonorrhoea and the antibiotic sensitivity of gonococci in Australia, 1981-1991. *Genitourinary Medicine*. 1993;69:364-369
 38. Donovan B, Bodsworth NJ, Rohrsheim R, McNulty A, Tapsall JW. Increasing gonorrhoea reports--not only in London. *Lancet*. 2000;355:1908
 39. Sparling P.F. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandel GL BJ, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone; 2000:2242-2258.
 40. Kinghorn GR, Rashid S. Prevalence of rectal and pharyngeal infection in women with gonorrhoea in sheffield. *Br J Vener Dis*. 1979;55:408-410

41. Goodhart ME, Ogden J, Zaidi AA, Kraus SJ. Factors affecting the performance of smear and culture tests for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis*. 1982;9:63-69
42. Identification and antimicrobial susceptibility testing of *neisseria gonorrhoeae*. 2011
43. Kellogg DS, Jr., Turner EM. Rapid fermentation confirmation of *neisseria gonorrhoeae*. *Appl Microbiol*. 1973;25:550-552
44. Knapp JS. Historical perspectives and identification of *neisseria* and related species. *Clin Microbiol Rev*. 1988;1:415-431
45. Dillon JR, Carballo M, Pauze M. Evaluation of eight methods for identification of pathogenic *neisseria* species: *Neisseria*-kwik, rim-n, gonobio-test, minitek, gonochek ii, gonogen, phadebact monoclonal gc omni test, and syva microtrak test. *J Clin Microbiol*. 1988;26:493-497
46. Jephcott AE. Microbiological diagnosis of gonorrhoea. *Genitourin Med*. 1997;73:245-252
47. Cohen MS, Sparling PF. Mucosal infection with *neisseria gonorrhoeae*. Bacterial adaptation and mucosal defenses. *J Clin Invest*. 1992;89:1699-1705
48. Knapp JS, Totten PA, Mulks MH, Minshew BH. Characterization of *neisseria cinerea*, a nonpathogenic species isolated on martin-lewis medium selective for pathogenic *neisseria* spp. *J Clin Microbiol*. 1984;19:63-67
49. Koumans EH, Johnson RE, Knapp JS, St Louis ME. Laboratory testing for *neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: A performance review with clinical and public health considerations. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1171-1180
50. (CDC) CDCP. Notice to readers: Recall of lcx *neisseria gonorrhoeae* assay and implications for laboratory testing for n. *Gonorrhoeae* and *chlamydia trachomatis*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:709
51. Knapp JS. Laboratory methods for the detection and phenotypic characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains resistant to antimicrobial agents. *Sexually transmitted diseases*. 1988;15:225-233
52. Standards NCfCL. National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Tentative standard. 1988;8
53. Ericsson HM, Sherris JC. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol*. 1971;217:Suppl 217:211+
54. Nccls is now clsi. *LABNOTES*. 2006;16
55. Bala M, Ray K, Gupta SM, Muralidhar S, Jain RK. Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *neisseria gonorrhoeae* in india and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:582-586
56. Bell SM. The CDS disc method of antibiotic sensitivity testing (calibrated dichotomous sensitivity test). *Pathology*. 1975;7:Suppl 1-48
57. WHO. *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal infection. *World Health Organization Technical Report Series* 616:65-91
58. Biddle JW, Swenson JM, Thornsberry C. Disc agar diffusion antimicrobial susceptibility tests with beta-lactamase producing *neisseria gonorrhoeae*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1978;31:352-358
59. CLSI. Clsi: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *19th Informational Supplement. CLSI Document M100-S20*. 2010

60. Singh V, Bala M, Kakran M, Ramesh V. Comparative assessment of cds, clsi disc diffusion and e test techniques for antimicrobial susceptibility testing of neisseria gonorrhoeae: A 6-year study. *BMJ Open*. 2012;2
61. CDC. Antibiotic-resistant strains of neisseria gonorrhoeae: Policy guidelines for detection, management and control. 1987;36
62. Reyn AT, C. & Wilkinson, A.E. Susceptibility testing of neisseria gonorrhoeae to antimicrobial agents. Recommended methods and use of reference strains. 1980:1-16
63. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174
64. Administration. USFaD. Class ii special controls guidance document: Antimicrobial susceptibility test (ast) systems. 2007
65. CLSI. Clsi. M23 - development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters; approved guideline. (most recently approved supplement).