

Review article

Syndromic testing for sexually transmitted infection: current and future demand

In Young Yoo 

Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

성매개감염 진단의 현재와 향후 발전 방향

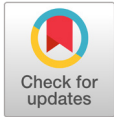
유인영 

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 진단검사의학교실

Abstract

Sexually transmitted infections (STIs) are a major global public health problem, with significant social burden worldwide. Accurate and appropriate diagnosis and treatment of STIs are important for preventing the transmission of STIs as well as major health consequences of untreated STIs, such as infertility and certain cancer. For diagnosis of STIs, the application of conventional culture and immunoassays is limited by their low sensitivity and long turnaround time. Nucleic acid amplification tests for STIs allow for syndromic tests for multiple pathogens simultaneously and show high sensitivity with a short turnaround time. In this review, we discuss the characteristics of commercially available multiplex molecular platforms and the features needed in next-generation syndromic tests for STIs.

Keywords: Sexually transmitted infection, Nucleic acid amplification test, Syndromic test


 OPEN ACCESS

pISSN : 2288-0585
eISSN : 2288-6850

Ann Clin Microbiol 2023 March, 26(1): 1-9
<https://doi.org/10.5145/ACM.2023.26.1.1>

Corresponding author

In Young Yoo

E-mail: yiy00@naver.com

Received: January 09, 2023

Revised: February 27, 2023

Accepted: February 27, 2023

© 2023 Korean Society of Clinical Microbiology.



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2020년도에 3억 7,400만건의 새로운 치료가능한 성매개감염이 발생한 것으로 추정하였으며, 병원체별로 보면, *Trichomonas vaginalis* (TV) (1억 5,600만), *Chlamydia trachomatis* (CT) (1억 2,900만), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) (8,200만), *Treponema pallidum* (TP) (710만) 순으로 새로운 감염이 발생하였음을 보고하였다[1]. 이와 같이 매해 증가하는 성매개감염을 저지하고자 하는 노력의 일환으로 WHO는 2016년에 지속 가능한 개발 목표 중의 하나로 성매개감염에 대한 향후 5년간 공중보건전략을 보고서로 제시하였다. 이 보고서에 따르면 2030년까지 공중 보건 위협인 성매개감염을 종식시키는 것을 목표로 하고 있다[2]. 따라서 성매개감염의 적절한 조기진단 및 무증상 보균자의 선별은 치료하지 않은 감염의 합병증을 예방하고 전파를 방지하는데 중요하다.

고전적인 현미경 검사와 배양은 성매개감염을 진단하고 치료하는데 이상적인 방법이기는 하나, 균 종에 따라 배양 조건이 까다롭거나 배양이 불가능한 경우도 있다[3-5]. 면역분석법은 병원체의 항원 또는 감염에 의해 체내에서 생성된 항체를 검출한다. 이들 면역분석법은 쉽고 간편하

게 사용 가능하다는 장점이 있다[6]. 그러나 이는 모든 성매개감염에 적용될 수 없으며 일부 항원 검사는 민감도가 낮은 단점이 있고, 항체검사로써는 과거 감염과 현성 감염 여부를 감별할 수 없는 한계점이 있다[7,8]. 최근 핵산증폭검사를 기반으로 성매개감염 검사 방법이 발전하였고, 이를 이용한 여러 진단 방법들이 상용화되기 시작하였다. 특히 핵산증폭검사는 검체 운반을 위한 요구조건도 배양검사에 비해 완화되어 성매개감염의 선별검사를 통한 공중보건향상에 기여도가 높다 [9,10]. 이러한 핵산증폭검사를 기반으로 한 다중 PCR 검사법은 유사한 증상을 일으키는 질환군에 대한 병원체들과 내성 유전자들을 한번에 검사하여 환자의 진단과 치료 개선에 결정적인 역할을 하고 있다[11]. 이와 같이 유사한 증상을 보이는 감염성 질환을 한번에 검사하여 정확하고 신속하게 원인 병원체를 규명하는 증상기반 진단을 ‘syndromic testing’이라고 하며, 현재 혈류감염, 호흡기감염, 위장관 및 중추신경계 감염 진단에 매우 유용하게 사용되고 있다[12-14].

WHO는 1991년에 처음으로 성매개감염의 관리에 대해 증상별로 진단 및 치료할 것을 권고하였으며 이에 해당하는 대표적인 증상으로는 질 또는 요도 분비물, 생식기 궤양 그리고 하복부 통증이 있다[15]. 따라서 증상기반의 병원체 진단법인 syndromic testing의 유용성이 높을 것으로 생각되며, 향후 현장 진단 방법(point of care test)의 발전, 다양한 검체 종류 및 자가 검체의 사용, 그리고 항생제 내성 유전자 분석의 도입으로 발전 가능성이 높을 것으로 생각된다. 이번 종설에서는 성매개감염 진단을 위해 개발되어 현재 상업적으로 사용중인 핵산증폭 검사 기반의 syndromic testing에 대해 살펴보고, 차세대 syndromic testing의 발전방향에 대해 논의해보고자 한다.

Syndromic testing for sexually transmitted infection: current and future demand

Targets

성매개감염 진단을 위해 현재 사용가능한 syndromic testing은 대부분 핵산증폭검사 기반이며 검체의 종류, 검출 대상의 수, 사용하는 패널 또는 튜브의 수 그리고 내부대조물질(internal control)의 종류가 다르다. 사용가능한 검체 종류로는 소변, 자궁경부 또는 질 분비물이며, 일부 검사들은 비뇨-생식기의 검체(extragenital specimen)인 항문 직장검체, 인두 검체들을 사용하기도 한다. 검출 대상의 수는 적게는 2개부터 14개까지 검출하는 키트가 개발되어 사용 중이다. Alinity m STI assay (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL, USA)는 CT, NG, TV, *Mycoplasma genitalium* 4가지 병원체가 1개의 패널로 구성되어 있다. 이 검사법은 Alinity m system (Abbott Molecular Inc.)을 이용하여 검체로부터 핵산 추출, 핵산 증폭과정, 판독이 모두 자동화로 2시간 이내에 이루어지는 장점이 있다 [16,17]. Alinity m system은 8시간 동안 300검체에 대한 검사를 진행할 수 있고 장비의 규모가 크기 때문에 중앙 검사실이 갖춰진 병원 또는 수탁기관에서 유용하게 사용할 수 있다. 대부분의 검사 키트들은 위 4가지 병원체를 기본으로 검출하며, 6종을 검사하는 키트는 주로 상기 4개의 병원체에 추가로 *Mycoplasma hominis*와 *Ureaplasma urealyticum*을 검출한다[18]. 그리고 12종을 검출할 수 있는 careGENE™ STD-12 (WELLS BIO, Seoul, Korea) 키트는 앞선 6종의 병원체에 추가로 *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, TP, *Ureaplasma parvum*, Herpes simplex virus 1/2를 검출할 수 있다[19]. 이와 같이 한번의 검사로 검출할 수 있는 병원체가 많아짐에 따라서 진단을 위한 검체 채취 횟수

및 단일 검사 건수를 줄일 수 있으며 이와 함께 수반되는 의료비용도 감소시킬 수 있다. 한번의 검사로 감염원인 병원균을 확인할 수 있어 빠른 진단과 치료로 연결되어 의료의 질이 향상될 수 있다. 하지만, 일부에서는 다중 핵산 증폭 방식으로 검사 시에 동일한 증폭 조건으로 다수의 병원체에 대해 검사를 시행하기 때문에 성능 저하 문제가 나타날 수 있다. 그리고 검출된 병원체 중에서 몇몇은 치료가 필요하지 않거나, 완치가 불가능한 병원체일 수 있다[11]. 따라서 syndromic testing 이 검출할 수 있는 병원체의 종류와 가짓수는 의료비용 대비 효과, 검사 대상자(무증상 선별 대상군 또는 증상이 있는 환자군), 검사 장소(1차, 2차 의료 또는 상급종합병원)등을 고려하여 선정되어야 할 것이다.

Extragenital specimen

미국 질병통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서 2010년 발간한 성매개질환 치료 가이드라인에서도 특정 집단(men who have sex with men)에 대한 비뇨-생식기의 검체에 대한 검사의 중요성을 강조하고 있다[20]. 비뇨-생식기외 검체에 대한 검사의 필요성이 증가됨에 따라, 2019년 5월에 Aptima Combo 2 Assay (GenProbe, San Diego, CA, USA)와 Xpert CT/NG (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)가 비뇨-생식기외 검체인 항문과 인두 검체를 이용한 핵산증폭검사법으로 최초 미국 FDA 승인을 받았다. Xpert CT/NG (Cepheid)의 검체에 따른 성능평가 메타 분석 보고서에 따르면, 비뇨생식기 검체와 항문 검체에 대해 CT와 NG에 대한 민감도와 특이도는 큰 차이를 보이지 않았다[21]. 실제 비뇨-생식기외 검체에서 CT와 NG의 검출율을 살펴보면, 여성의 경우 CT는 인두/항문/생식기 검체에서 각각 1%-3%/7%-17%/5%-3%를 보였으며, NG는 1%-2%/0%-3%/1%-2%를 보였다[22]. 이와 같이 성매개감염의 진단을 위한 검체의 종류를 확대함에 따라 일부 집단에서 병원체의 검출 확률을 높이고 무증상 보균형태로 전파되는 확률을 줄일 수 있을 것으로 생각된다[22].

Point of care testing

현재 성매개감염 진단을 위한 현장진단 검사법(point of care testing)은 개발되어 상용화된 제품들이 있으며 대부분 25분에서 90분 내 검출 결과를 제공한다[23]. 기 개발된 현장진단 검사법들은 항원 및 항체를 검출하는 면역분석법과 핵산증폭검사를 기반으로 한 분자생물학적 진단 방법이 있으며 대부분은 1개에서 2개 정도의 병원체 검출을 대상으로 하고 있으며 높은 민감도와 특이도를 보이고 있다[24]. 성매개감염 진단에 있어 현장진단 검사법이 선호되는 이유는 대다수의 성매개감염 환자들이 검사결과 확인을 위하여 병원을 재방문하는 것을 어려워하고 이로 인해 실제 추적 검사가 중단되어 치료 실패로 이어지는 경우가 많기 때문이다[25]. 현장진단 검사의 중요성을 반영하듯, CDC에서 2020년에 제시한 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)에서 성매개감염 시 진료 방문 당일에 결과를 확인하고 치료까지 이어지는 것을 이상적인 진료체계로 제시하고 있다[26]. 또한 WHO 산하의 Sexually Transmitted Diseases Diagnostic Initiative (SDI)는 현장진단 검사법이 기본적으로 충족해야 할 기준으로 ASSURED criteria (A = affordable, S = sensitive, S = specific, U = user friendly, R = robust and rapid, E = equipment free, D = deliverable to those who need them)를 제시하고 있다[27].

성매개감염 관련 의료종사자 256명을 대상으로 설문조사를 시행한 결과, CT가 최우선 순위로 현장진단 검사법에 포함되어야 할 병원체로 선정되었으며 현장진단 검사를 선정할 시에 가장 고려해야 할 부분으로는 높은 민감도(90%-99%)의 민감도를 가장 중요시하는 것으로 나타났다[28]. 현재 개발되어 사용중인 다수의 현장진단 검사들은 주로 CT, NG, TV, TP, human immunodeficiency virus를 단독 또는 이중으로 검출이 가능하다. 대표적으로 Xpert CT/NG (Cepheid) 검사는 핵산증폭 검사를 기반으로 한 자동 분자진단 방법 중의 하나로, 실시간 중합효소 연쇄반응을 통해 90분 내에 결과를 보고한다. Xpert 플랫폼은 샘플을 buffer와 혼합하여 장비에 카트리지를 장착하면 핵산 추출부터 유전자 증폭 과정이 모두 카트리지 내에서 일어나기 때문에 검사 조작이 매우 간편하다. 검사에 적합한 검체는 면봉으로 채취한 질 분비물 검체 및 여성 또는 남성의 소변 검체이다. 최근에는 비뇨-생식기 외 검체인 직장면봉 또는 인두 검체를 이용하여 성능을 검증하고 있다[29]. 최근 보고된 메타분석 결과에 의하면, 소변 검체에 대한 CT와 NG의 민감도/특이도는 각각 90%/100%, 94%/100%였으며, 질 분비물 검체에 대한 CT와 NG의 민감도/특이도는 각각 91%/99%, 96%/100%로 보고되었다[21].

Xpert CT/NG 검사법은 총 소요시간이 90분으로 기존의 핵산증폭검사법에 비하여 검사시간이 많이 단축되었지만 진료실에서 환자가 진료를 본 후에 결과를 기다리기에는 긴 시간이다[30]. 이에 소요시간 단축을 통해 진료실에서 검체를 채취한 후 검사를 실시하고 결과를 30분 이내에 확인할 수 있는 io CT/NG assay (binx health, Boston, MA, USA) 검사법이 2019년 8월에 미국 FDA를 승인을 받았다[31]. 이 검사법의 임상연구 데이터 결과, 질 분비물 검체에 대해 CT와 NG의 민감도/특이도는 각각 96.1%/99.1%, 100%/99.9%으로 보고되었다[32]. 현재까지 개발되어 상용화된 현장검사 플랫폼들은 이와 같이 특정 병원체에 한정되어 있으며 국내에서는 대부분의 현장검사가 진료실이 아닌 검사실에서 주로 이루어지므로 검사소요 시간이 더 길어지는 단점이 있다. 검사소요 시간의 단축과 검사과정의 단순화 그리고 검출 대상의 확장을 통해 syndromic testing으로서 현장검사 플랫폼의 사용을 고려해볼 수 있을 것이다.

Detection of drug resistant pathogen

CT, NG, TP는 성매개감염 병원체 중에서 항생제로 치료 가능한 균종이다. 하지만 항생제의 오용 및 남용으로 인해 이들의 항생제 내성 균주가 증가하고 있다. 특히 다제 내성 임균에 대한 심각성이 전세계적으로 대두되면서 CDC에서 지정한 '공중보건에 위협이 되는 5가지 내성 균주'에 포함되었다[33]. Penicillin과 doxycycline에 대한 내성을 갖는 NG가 나타나면서 fluoroquinolone (FQ)이 NG에 대해 표준 치료 가이드라인에 새로이 포함되었다. 하지만, 1990년대 FQ에 내성을 갖는 임균의 등장과 함께 내성균이 급격하게 증가하였고 다수의 국가에서 FQ 내성 NG는 5% 이상으로 증가하였으며 10개의 국가에서는 FQ 내성이 90%가 넘었다[34,35]. 이에 따라 CDC는 2007년 NG에 대한 표준 치료 가이드라인에서 FQ를 제외하였다[36]. 그리고 최근에는 FQ을 대체하여 사용 중인 extended-spectrum cephalosporin과 azithromycin에 대한 약제 내성을 가진 NG도 증가하고 있다[37,38].

성매개감염의 원인균 중 하나인 *Ureaplasma* spp.와 *Mycoplasma* spp.에 대한 항생제 내성도 증가하고 있다. *Ureaplasma* spp.는 크게 *U. parvum*과 *U. urealyticum*으로 구분되며, 건강한 성인 여성의 80%까지 요로생식기에 집락을 이루고 있다고 보고된다[39]. 하지만 일부 치료가 필요한 생식

기 감염을 일으키기도 하며(요도염, 자궁내막염, 전립선염, 질염), 특히 임신부의 감염은 유산, 사산, 용모막염 및 조산의 위험성이 증가된다는 보고도 있다[40,41]. 이러한 *Ureaplasma* spp.는 세포벽이 없어 glycopeptide나 β -lactam계열의 항생제는 치료 효과가 없다. 따라서 단백질 합성 저해제인 tetracyclines, macrolides를 사용하거나, 핵산 복제를 저해하는 FQ를 치료제로 사용한다. 하지만 부적절한 항생제 사용으로 *Ureaplasma* spp.의 획득 내성 변이가 발생하고 있으며 그 빈도는 점차 증가하고 있다[42]. 최근 중국에서 보고된 문헌에 따르면, ofloxacin에 대한 *Ureaplasma* spp.의 내성 빈도는 1999년 24.1%에서 2019년 71.9%로 보고되었다[42]. 하지만 이러한 내성 빈도의 보고는 지역에 따라 차이가 있으며 이는 나라별 항생제 사용 규정에 따른 결과로 생각된다[43]. *M. genitalium*은 남성의 비임균성 요도염, 여성의 자궁경부염, 골반 염증성 질환을 일으킬 수 있다[44,45]. 마찬가지로 세포벽이 없기 때문에 β -lactam계열의 항생제에는 자연 내성을 갖으며, 이에 macrolides계열인 azithromycin을 일차 치료제로 사용하며, 더불어 FQ계열의 moxifloxacin 사용이 권장된다[46,47]. Azithromycin에 대한 *M. genitalium*의 내성은 23S rRNA 유전자의 V 영역의 2058과 2059 위치의 (*E. coli* numbering) 점 돌연변이와 관련이 있음이 이미 많이 보고되고 있다[48]. 또한, moxifloxacin에 대한 내성은 ParC 단백질의 아미노산 중에서 S83, D87 (*M. genitalium* numbering)부분의 아미노산 변이에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다. 일부 연구에서는 *gyrA* 유전자의 변이도 moxifloxacin 치료 실패와 연관성이 있는 것으로 보고 되었다[49]. 이와 같이 항생제 내성 기전과 관련된 유전자 변이들이 밝혀 짐에 따라, 이들 변이를 확인할 수 있는 검사 방법들이 개발되었으며 일부는 상용화 단계에 있다.

ResistancePlus GC assay (SpecDx Pty Ltd, Sydney, Australia)검사법은 NG의 검출과 FQ 내성균의 여부를 함께 확인할 수 있다. 해당 검사법은 *opa* 유전자와 *porA* 가성 유전자를 확인하여 NG 여부를 검출하고, ciprofloxacin에 대한 내성 여부는 *gyrA* 유전자의 S91F 변이가 있으면 내성이 있음으로 판단한다. 유럽의 20개국에서 진행된 대규모 임상시험기 평가 결과에 의하면 해당 검사법은 NG 검출에 대해서는 98.6%의 민감도와 100%의 특이도를 보였다. 또한, GyrA S91WT/S91F 검출에 대해서는 표현형 감수성 대비 99.8%의 민감도와 특이도를 보고하였다[50]. *M. genitalium*의 내성 변이 검출과 관련된 분자유전 기반의 검사법은 현재 몇가지 상용화 된 검사법이 있으며, FQ에 대한 내성 검출은 주로 ParC의 변이 유무를 확인한다. 검사 방법과 문헌에 따라 차이를 보이기는 하나, FQ 내성 검출에 대한 민감도는 91.8%-94.7%, 특이도는 100%를 보였다[51-53]. 또한, macrolide 내성 *M. genitalium*을 검출하는 있는 검사법도 개발되었으며, 23S rRNA 유전자 부위의 변이 여부를 확인하여 내성 여부를 확인한다. 해당 검사법은 한 연구에 의하면 민감도 100%, 특이도 99.2%로 보고되었다[53].

이와 같이 주요 성매개감염 원인균의 항생제 내성 여부를 확인하는 검사법의 개발과 상용화는 항생제의 올바른 사용을 통해 치료 효과를 증진시키고 항생제 내성균의 추가적인 발생을 예방할 수 있다. 하지만 현재 개발된 검사법은 다수 국외에서 사용 가능한 제품들이며, 일부 주요 병원체에만 국한되어 있다. Syndromic testing으로 검출 대상을 확장하는 것뿐만 아니라, 검출 대상의 항생제 내성 여부를 함께 확인하는 것이 항생제의 올바른 사용과 치료효과 증진을 위해 필요할 것으로 생각한다.

Conclusion

성매개감염의 효과적인 진단과 치료를 위한 syndromic testing은 증상이 있는 감염자들과 무증상 보균자의 조기진단과 치료를 가능하게 하는 중요한 수단이 될 수 있다. 하지만, 다양한 병원체를 한 번에 검출할 수 있다는 장점이 있는 반면에 집락화되어 있는 균의 검출로 인한 임상적 유효성의 검증이 필요할 것으로 생각된다. 치료가 필요하지 않은 집락화되어 있는 균의 치료는 항생제 내성균의 출현과 불필요한 의료비 증가를 초래할 위험을 가지고 있다. 따라서 syndromic testing 검사를 임상에서 진단 시 이용할 경우에는 환자의 증상과 병원체의 특성을 고려한 임상과의 적절한 판단과 해석이 중요할 것으로 생각된다.

요약

성매개감염은 전세계적으로 주요한 공중보건 문제 중의 하나로, 적절한 치료를 받지 않은 성매개 감염은 불임 또는 특정 암과 같은 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 따라서 성매개감염의 적절한 조기진단 및 무증상 보균자의 선별은 치료하지 않은 감염의 합병증을 예방하고 전파를 방지하는데 중요하다. 성매개감염 진단을 위한 기존의 배양법 및 항원/항체 면역 분석법은 민감도가 낮고 소요시간이 길다는 한계점이 있다. 반면 핵산증폭검사법을 기반으로 한 syndromic testing은 유사한 증상을 일으키는 질환군에 대한 병원체들을 한 번에 검사하여 환자의 진단과 치료 개선에 결정적인 역할을 하고 있다. 본 종설에서는 성매개감염 진단에 사용 중인 핵산증폭검사법들을 간략히 살펴보고 이를 기반으로 향후 syndromic testing의 발전 방향에 대해 논하고자 한다.

Ethics statement

It is not a human population study; therefore, approval by the institutional review board or the obtainment of informed consent is not required.

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Acknowledgements

The author would like particularly to thank Professor Yeon-Joon Park (Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital) and Professor Myeong-Seon Kim (Department of Obstetrics and Gynecology, St. Vincent's Hospital) for valuable comments and insight.

Funding

None.

References

1. WHO. Sexually Transmitted Infections (STIs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) [Online] (last visited on 20 December 2022).
2. WHO. Global Health Sector Strategy On Sexually Transmitted Infections, 2016-2021. World Health Organization;2016:8..
3. Kraus SJ. Culture methods for *Neisseria gonorrhoea*. Arch Androl 1979;3:343-9.
4. Peng L, Chen JL, Wang D. Progress and perspectives in point of care testing for urogenital *Chlamydia trachomatis* infection: a review. Med Sci Monit 2020;26:e920873.
5. Meyer T and Buder S. The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: current testing and future demands. Pathogens 2020;9:91.
6. Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, Kelly H, Coltart C, Peeling RW. Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men. 2017;93:S31-5.
7. Herring A, Ballard R, Mabey D, Peeling RW. Evaluation of rapid diagnostic tests: chlamydia and gonorrhoea. Nat Rev Microbiol 2006;4:S41-8.
8. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. Clin Infect Dis 2010;51:700-8.
9. Nsuami M. Recommendations for screening high school students for chlamydia and gonorrhea in San Francisco. Sex Transm Dis 2003;30:367.
10. Ford CA, Viadro CI, Miller WC. Testing for chlamydial and gonorrheal infections outside of clinic settings: a summary of the literature. Sex Transm Dis 2004;31:38-51.
11. Dumkow LE, Worden LJ, Rao SN. Syndromic diagnostic testing: a new way to approach patient care in the treatment of infectious diseases. J Antimicrob Chemother 2021;76:iii4-11.
12. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 2018;31:e00024-17.
13. Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB. Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses. J Clin Microbiol 2013;51:1528-33.
14. Ward C, Stocker K, Begum J, Wade P, Ebrahimisa U, Goldenberg SD. Performance evaluation of the Verigene® (Nanosphere) and FilmArray® (BioFire®) molecular assays for identification of causative organisms in bacterial bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:487-96.
15. WHO. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. World Health Organization;2021.
16. Nelson K, Joseph A, Wiesneth R, Lander R, Hwang D, Jacobson C, et al. P058 Design and performance of the alinity m STI assay for the detection of CT, NG, TV, and MG. Sex Transm Infect 2019;95:A103.
17. Hristov A, Galindo L, Gentil L, Scarpelli L, Santiago J, Levi J. P268 Clinical performance assessment of the Alinity m STI assay. Sex Transm Infect 2021;97:A129-30.
18. Huh HJ, Ki CS, Yun SA, Lee J, Oh GY, Lee NS, et al. Comparison between DiaPlexQ™ STI6 and GeneFinder™ STD I/STD II multiplex Real-time PCR Kits in the detection of six sexually transmitted disease pathogens. J Clin Lab Anal 2019;33:e22703.
19. Park HJ, Kim YT, Moon JY, Jin CE, Ko KH, Lee SH, et al. Trend analysis of the profiles of 12 sexually transmitted disease pathogens in the Republic of Korea in 2019. Inquiry 2021;58:469580211065684.
20. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Ann Emerg Med 2011;58:67-8.

21. Xie TA, Liu YL, Meng RC, Liu XS, Fang KY, Deng ST, et al. Evaluation of the diagnostic efficacy of Xpert CT/NG for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Biomed Res Int* 2020;2020:2892734.
22. Dukers-Muijters NH, Schachter J, van Liere GA, Wolfs PF, Hoebe CJ. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women and men? Evidence and opinion. *BMC Infect Dis* 2015;15:533.
23. Cristillo AD, Bristow CC, Peeling R, Van Der Pol B, de Cortina SH, Dimov IK, et al. Point-of-care sexually transmitted infection diagnostics: proceedings of the STAR sexually transmitted infection-clinical trial group programmatic meeting. *Sex Transm Dis* 2017;44:211-8.
24. Herbst de Cortina S, Bristow CC, Joseph Davey D, Klausner JD. A systematic review of point of care testing for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016;2016:4386127.
25. Tucker JD, Bien CH, Peeling RW. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: recent advances and implications for disease control. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:73-9.
26. Barrow RY, Ahmed F, Bolan GA, Workowski KA. Recommendations for providing quality sexually transmitted diseases clinical services, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;68:1-20.
27. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 5:v1-6.
28. Hsieh YH, Gaydos CA, Hogan MT, Uy OM, Jackman J, Jett-Goheen M, et al. What qualities are most important to making a point of care test desirable for clinicians and others offering sexually transmitted infection testing? *PLoS One* 2011;6:e19263.
29. Cosentino LA, Danby CS, Rabe LK, Macio I, Meyn LA, Wiesenfeld HC, et al. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of extragenital sexually transmitted infections. *J Clin Microbiol* 2017;55:2801-7.
30. Gettinger J, Van Wagoner N, Daniels B, Boutwell A, Van Der Pol B. Patients are willing to wait for rapid sexually transmitted infection results in a university student health clinic. *Sex Transm Dis* 2020;47:67-9.
31. Van Der Pol B and Gaydos CA. A profile of the binx health *io*[®] molecular point-of-care test for chlamydia and gonorrhea in women and men. *Expert Rev Mol Diagn* 2021;21:861-8.
32. Van Der Pol B, Taylor SN, Mena L, Lebed J, McNeil CJ, Crane L, et al. Evaluation of the performance of a point-of-care test for chlamydia and gonorrhea. *JAMA Netw Open* 2020;3:e204819.
33. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
34. Lewis DA. Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:62-7.
35. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med* 2017;14:e1002344.
36. CDC. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:332-6.
37. Lee H, Suh YH, Lee S, Kim YK, Han MS, Bae HG, et al. Emergence and spread of cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with mosaic *penA* alleles, South Korea, 2012-2017. *Emerg Infect Dis* 2019;25:416-24.

38. Gernert KM, Seby S, Schmerer MW, Thomas JC, Pham CD, Cyr SS, et al. Azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the USA in 2017: a genomic analysis of surveillance data. *Lancet Microbe* 2020;1:e154-64.
39. Clegg A, Passey M, Yoannes M, Michael A. High rates of genital mycoplasma infection in the highlands of Papua New Guinea determined both by culture and by a commercial detection kit. *J Clin Microbiol* 1997;35:197-200.
40. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:757-89.
41. Murtha AP and Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin* 2014;41:615-27.
42. Song T, Ye A, Xie X, Huang J, Ruan Z, Kong Y, et al. Epidemiological investigation and antimicrobial susceptibility analysis of ureaplasma species and *Mycoplasma hominis* in outpatients with genital manifestations. *J Clin Pathol* 2014;67:817-20.
43. Valentine-King MA and Brown MB. Antibacterial resistance in *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* isolates from urine cultures in college-aged females. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01104-17.
44. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:418-26.
45. Taylor-Robinson D and Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:498-514.
46. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-6.
47. Korean Guideline for Sexually Transmitted Infection. 2nd ed. Korean Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
48. Jensen JS. Protocol for the detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance-mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. In: MacKenzie C and Henrich B, eds. *Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases*. Totowa; Humana Press, 2012:129-39.
49. Tagg KA, Jeoffreys NJ, Couldwell DL, Donald JA, Gilbert GL. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2245-9.
50. Hadad R, Cole MJ, Ebeyan S, Jacobsson S, Tan LY, Golparian D, et al. Evaluation of the SpeeDx *ResistancePlus*[®] GC and SpeeDx GC 23S 2611 (beta) molecular assays for prediction of antimicrobial resistance/susceptibility to ciprofloxacin and azithromycin in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:84-90.
51. Gardette M, Hénin N, Roy CL, Guiraud J, Touati A, Bébéar C, et al. Clinical performance of three commercial molecular diagnostic assays for the detection of fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2022;60:e01135-22.
52. Sweeney EL, Lowry K, Ebeyan S, Lundgren M, Whiley DM. Evaluation of the SpeeDx MG *parC* (Beta) PCR assay for rapid detection of *Mycoplasma genitalium* quinolone resistance-associated mutations. *J Clin Microbiol* 2020;58:e01432-20.
53. Shipitsyna E, Khusnutdinova T, Budilovskaya O, Shedko E, Goloveshkina E, Khayrullina G, et al. Performance of the first commercial dual resistance assay, AmpliSens *Mycoplasma genitalium*-ML/FQ-Resist-FL, for detection of potential macrolide and quinolone resistance-associated mutations and prevalence of *M. genitalium* resistance mutations in St. Petersburg, Russia. *Sex Transm Infect* 2022 Jun 16 [Epub]. Available from: <https://sti.bmj.com/content/early/2022/06/15/sextrans-2021-055249>