

Infecțiile genitale înalte

Prof. dr. Radu
Vlădăreanu,
dr. Vlad Andrei
Trăistaru

UMF "Carol Davila",
Clinica de Obstetrică
și Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență Elias,
București

Abstract

Pelvic inflammatory disease represents a group of polymicrobial infection of the female upper genital tract, affecting sexually active young women (under 25 years old). Usually, the contamination occurs during the intercourse, and the pathogens are N. gonorrhoeae and C. trachomatis. PID is one of the most frequent conditions affecting fertile women. If left untreated, it can lead to serious complication, increasing long term morbidity (infertility, ectopic pregnancy, pelvic pain syndrome). The diagnostic process is often imprecise, with no historical or physical finding being specific enough. The therapy must be initiated as soon as possible in order to avoid complication.

Keywords: pelvic inflammatory disease; infection; fertility

Rezumat

Boala inflamatorie pelvină cuprinde un grup de infecții polimicrobiene ale tractului genital înalt care afectează mai ales femeile tinere (vârsta mai mică de 25 de ani) cu viață sexuală activă. Cel mai frecvent contaminarea se face prin contact sexual, iar agenții patogeni implicați sunt N. gonorrhoeae și C. trachomatis. Infecțiile genitale înalte reprezintă o importantă problemă de sănătate deoarece este una din cele mai frecvente patologii care afectează femeile la vârsta fertilității, iar în lipsa tratamentului adecvat se soldează cu o serie de complicații care cresc morbiditatea pe termen lung (infertilitate, sarcină ectopică, sindrom algic pelvin). Diagnosticul este frecvent dificil, neexistând un semn sau simptom destul de sensibil sau specific pentru a stabili cu certitudine diagnosticul pozitiv. Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce pentru a evita dezvoltarea sechelelor.

Cuvinte-cheie: boală inflamatorie pelvină, infecție, fertilitate

Infecțiile genitale înalte cuprind diferite forme de infecții utero-anexiale, complicate sau nu: endometrite, salpingite, abcese tubo-ovariene, pelvipertonite cu origine genitală. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt cei cu transmitere sexuală, în special *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*, dar mai pot fi implicați și alți germeni precum cei ai florei vaginale aerobe (*Streptococ* de grup B, *Stafilococ* aerob, *E. coli*) sau anaerobe (*Bacteroides Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*).

Contaminarea poate avea loc prin contact sexual, manevre ginecologice (inserția de dispozitive intrauterine, histerosalpingografii, curetaj biopsic), post-partum, manevre abortive sau intervenții chirurgicale în sfera genitală.

Afectarea tractului genital înalt se produce prin ascensionarea microorganismului de la nivelul vaginului sau al endocolului, și mai rar pe cale hematogenă sau limfatică.

Cel mai frecvent, pacientele afectate sunt tinere (vârsta sub 25 de ani), cu viață sexuală activă, cu mulți parteneri sexuali, care nu folosesc metode contraceptive și provin dintr-o zonă cu prevalență crescută a bolilor cu transmitere sexuală. Boala inflamatorie pelvină reprezintă o importantă problemă de sănătate, având în vedere că este una dintre cele mai comune cauze de infertilitate la nivel mondial. De asemenea, evoluția bolii inflamatorii pelvine, mai ales în absența tratamentului adecvat, se soldează cu complicații și sechele care determină morbiditate crescută pe termen lung (sindromul algic pelvin, hemoragii, sarcină ectopică, abces tubo-ovarian). Rata recurenței infecțiilor genitale înalte este ridicată, ajungând până la 25-40%.

Etiologie

Principalii agenți implicați în etiologia bolii inflamatorii pelvine sunt *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* în până la 55% din cazuri și în aproximativ 10% din cazuri este vorba de o coinfecție. În etiologia afecțiunii mai sunt implicați agenți patogeni ai florei vaginale aerobe (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococ* de grup B, *Peptostreptococi*, *E. coli*, *Stafilococ* auriu, *Enterococ*)

și anaerobe (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*), precum și micoplasme (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*). Asocierea mai multor germeni în etiologia bolii inflamatorii pelvine este frecvență.

Cu excepția *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*, microorganismele implicate în etiologia bolii inflamatorii pelvine sunt similare cu cele asociate vaginozei bacteriene, afecțiune de altfel frecvent întâlnită în istoricul pacientelor cu infecții genitale înalte.

Factorii de risc pentru apariția bolii inflamatorii pelvine includ: vârsta sub 25 de ani; debutul vieții sexuale la o vârstă mai mică de 15 ani; parteneri sexuali multipli; inserția recentă a dispozitivelor intrauterine (riscul relativ este de 2-3 ori mai mare în primele 4 luni după inserția dispozitivului, apoi scade rapid); antecedente de infecții genitale înalte sau boli cu transmitere sexuală; curetajul uterin, histeroscopia, histerosalpingografia sau alte manevre care întrerup bariera protectoare a mucusului cervical; status *post-partum* sau *post-abortion*.

Diagnostic

Diagnosticul clinic în boala inflamatorie pelvină se bazează pe existența următoarelor semne și simptome: durere în etajul abdominal inferior (are caracter difuz, este localizată bilateral, debutează de obicei la câteva zile după prima zi de menstră și este exacerbată de mișcare, exerciții fizice și contactul sexual); sensibilitatea zonelor anexiale la palpare și durere la mobilizarea colului uterin la tactul vaginal; leucoree (prezența în 75% din cazuri). În funcție de severitatea infecției, mai pot apărea febră (peste 38 de grade Celsius), greață și vărsături, stare toxică.

Simptomatologia variază de la forme silențioase (mai ales în infecțiile cu *Chlamydia trachomatis* sau *Mycoplasma genitalium*) la forme grave, cu un tablou clinic bogat (în special în infecțiile cu *Neisseria gonorrhoeae*), din acest motiv, diagnosticul clinic al bolii inflamatorii pelvine fiind dificil de stabilit. Nici un simptom, semn sau examen paraclinic nu este destul de sensibil sau specific pentru a putea stabili diagnosticul cu certitudine.

Diagnosticul clinic are o sensibilitate de 87% și o specificitate de 50%, iar valoarea predictivă pozitivă a acestuia comparată cu cea a diagnosticului laparoscopic este de 65-90%. Cel mai sensibil semn este durerea anexială la tactul vaginal, ajungând până la o sensibilitate de 95%. Palparea fundurilor de sac vaginale, mobilizarea colului și tentativa de delimitare a uterului sunt manevre dureroase. În cazul prezenței unei complicații, cum ar fi piosalpinxul sau abcesul tubo-ovarian, se poate decela la palparea zonelor anexiale prezența unei mase dificil de delimitat sau împastarea țesuturilor periuterine.

Alte simptome întâlnite frecvent în boala inflamatorie pelvină sunt: dispareunie, disurie, polakiurie, greață și vărsături, durere la nivelul hipocondrului drept, asociată sau nu cu icter (în cazul sindromului Fitz-Hugh-Curtis - inflamația capsulei hepatice și a țesuturilor perihepatice).

Având în vedere polimorfismul clinic al bolii inflamatorii pelvine și riscul crescut de dezvoltare a sechelelor în lipsa tratamentului specific, CDC (Center for Disease Control and Prevention) a emis în "Ghidul pentru tratamentul bolilor cu transmitere sexuală 2010" o listă de criterii pentru a îmbunătăți diagnosticul clinic. Conform ghidului, tratamentul empiric ar trebui inițiat la pacientele tinere cu viață sexuală activă (sau la risc pentru dezvoltarea bolilor cu transmitere sexuală) care prezintă durere abdominală inferioară sau pelvină (în cazul în care nu a fost decelată o altă cauză a durerii) și cel puțin unul din următoarele criterii: sensibilitate la mobilizarea colului; sensibilitate la mobilizarea uterului; sensibilitate la palparea zonelor anexiale.

Criterii adiționale pentru diagnosticarea bolii inflamatorii pelvine sunt: febră; leucoreea mucopurulentă, prezența de numeroase leucocite în secreția vaginală; VSH crescut; proteina C reactivă crescută; dovada microbiologică a infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* sau *Chlamydia trachomatis*.

Conform Ghidului elaborat de CDC, cele mai specifice criterii de diagnostic pentru infecțiile genitale înalte sunt:

- curetaj uterin biopsic cu dovada histopatologică a endometritei;
- ecografie transvaginală sau imagistică prin rezonanță magnetică a pelvisului, care să evidențieze colecții salpingiene, pereți tubari îngroșați, cu sau fără lichid liber în cavitatea peritoneală, sau dovezi Doppler ale infecției pelvine (hiperemie tubară);
- anomalii compatibile cu boala inflamatorie pelvină la examinarea laparoscopică.

Investigații paraclinice

Analiza citologică și microbiologică a secreției vaginale sau endocervicale este importantă în evaluarea unei paciente cu suspiciune clinică de boală inflamatorie pelvină, aceasta decelând de obicei un număr crescut de leucocite (mai ales polimorfonucleare). O secreție clară, fără leucocite la examenul citologic, face diagnosticul improbabil, având o valoare predictivă negativă de 95%. De asemenea, în urma analizei microbiologice se poate identifica agentul etiologic.

Analizele uzuale de laborator în boala inflamatorie pelvină pot demasca un sindrom inflamator care nu este totdeauna prezent: leucocitoză, VSH crescut, nivel PCR crescut.

Examinarea ecografică are un rol important atât în diagnosticul pozitiv, cât și în cel diferențial al bolii inflamatorii pelvine, deși are o sensibilitate de 81% și o specificitate de 78% în cazurile atipice. La ecografia transvaginală în fază acută se pot observa: trompe uterine dilatate, cu pereți groși (peste 5 mm) și neregulați, colecții lichidiene salpingiene, endometru hiperogogen și îngroșat, ovare cu margini greu de evidențiat, uneori mărite și având aspect polichistic, colecții lichidiene la nivelul fundului de sac Douglas. Abcesul tubo-ovarian se prezintă ca masă anexială complexă, cu îngroșarea capsulei ovariene și prezența de lichid încapsulat la acest nivel. În faza cronică a bolii inflamatorii pelvine, hidrosalpinxul se prezintă ca masă omogenă, trans-sonică, localizată adiacent și medial față de ovar, la nivelul unei trompe uterine dilatate și cu pereți subțiri. Examinarea Doppler color aduce informații legate de vascularizația structurilor tractului genital înalt, ajutând în plus la diagnosticul diferențial al bolii inflamatorii pelvine. În faza acută, se decelează un indice de rezistență scăzut al fluxului sangvin la nivelul arterelor tubare, care poate reveni la valoarea inițială după tratament în aproximativ 50% din cazuri. În faza cronică, examinarea Doppler evidențiază absența fluxului sangvin, ajutând la efectuarea diagnosticului diferențial cu alte formațiuni tumorale pelvine. Ecografia 3D aduce informații în plus legate de poziționarea în spațiu și a raporturilor anatomice ale structurilor afectate.

Laparoscopia este considerată "standardul de aur" în diagnosticul bolii inflamatorii pelvine, însă din cauza costurilor și a caracterului invaziv nu este o procedură recomandată uzual. Criteriile minime pentru diagnosticul laparoscopic includ: edem parietal al tubei uterine, hiperemia suprafeței tubare și prezența de exsudat peritubar. De asemenea se pot vizualiza direct eventualele complicații date de boala inflamatorie pelvină (abcesul tubo-ovarian, hidrosalpinxul, sindromul Fitz-Hugh-Curtis) și se pot preleva probe pentru examinarea microbiologică și histopatologică.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) are o specificitate și sensibilitate în diagnosticarea bolii inflamatorii pelvine apropiată de cea a laparoscopiei (89% și respectiv 95%), ceea ce ar permite înlocuirea laparoscopiei cu IRM în cazuri selecționate. Imaginile sugestive pentru boala inflamatorie pelvină obținute prin IRM sunt: trompe uterine dilatate cu pereți îngroșați, colecții lichidiene salpingiene, ovare mărite cu aspect pseudopolichistic și margini slab definite, lichid liber la nivel pelvin, abces tubo-ovarian (masă pelvină cu pereți îngroșați, cu hiposemnal T1 și hipersemnal T2) sau hidrosalpinxul.

Culdcenteza este o procedură efectuată rar, mai ales în cazul absenței mijloacelor imagistice de investigare, având o acuratețe diagnostică scăzută.

Curetajul uterin biopsic este util pentru diagnosticul histopatologic al endometritei întâlnite în cadrul bolii inflamatorii pelvine, fiind considerat de CDC unul dintre cele mai specifice criterii de diagnostic. Această investigație se efectuează atunci când nu se decelează semne de salpingită, iar endometrita este singura manifestare a bolii.

Tratament

Tratamentul în boala inflamatorie pelvină are ca scop eradicarea infecției, a simptomatologiei și prevenirea sechelelor pe termen lung. Terapia cu antibiotice trebuie inițiată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului și trebuie să aibă un spectru cât mai larg pentru a acoperi majoritatea agenților patogeni implicați. În mod obligatoriu, tratamentul trebuie să fie eficient împotriva *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* și pe cât posibil pe germenii anaerobi, gram-negativi și diverse specii de streptococ.

Formele ușoare sau moderate pot fi tratate în ambulator, spitalizarea fiind necesară doar în cazuri speciale, cum ar fi: lipsa de răspuns clinic după 72 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic per os, lipsa de complianță sau de toleranță la tratamentul per os, pacienta însărcinată, cazuri cu simptomatologie severă (febră înaltă, greață, vărsături), evidențierea abscesului tubo-ovarian la investigațiile imagistice. În majoritatea cazurilor, răspunsul clinic apare la 48-72 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic. Persistența simptomelor (febră, sensibilitatea uterină, anxială și cervicală, persistența leucoreei) trebuie să ridice suspiciunea unei complicații (absces tubo-ovarian) sau a unui alt diagnostic, iar pacienta trebuie spitalizată în vederea reevaluării, efectuării unor investigații suplimentare și administrării parenterale a tratamentului.

Durata tratamentului antibiotic este cuprinsă între 10 și 14 zile. În cazul formelor ușoare sau moderate, atât tratamentul parenteral, cât și cel per os au aceeași eficiență. Schimbarea tratamentului parenteral cu cel

Tabelul 1 | Tratamentul ambulator în boala inflamatorie pelvină (conform CDC 2010)

Ceftriaxonă 250 mg i.m. doză unică sau Cefoxitin 2 g i.m. doză unică și Probenecid 1 g per os doză unică sau Altă cefalosporină de generația a 3-a administrată parenteral (Ceftizoxim sau Cefotaxim)
PLUS
Doxiciclină 100 mg per os de două ori pe zi timp de 14 zile sau Azitromicină 500 mg per os în prima zi, apoi 250 mg per os zilnic timp de 7 zile
CU sau FĂRĂ
Metronidazol 500 mg per os de două ori pe zi timp de 14 zile (Metronidazolul va fi administrat în cazurile în care există suspiciunea sau dovada de vaginoză bacteriană sau dacă pacienta a suferit intervenții ginecologice cu 2-3 săptămâni înainte de debutul bolii inflamatorii pelvine.)

Tabelul 2 | Tratamentul intraspitalicesc în boala inflamatorie pelvină (conform CDC 2010)

Regimul A:	
	Cefoxitin 2 g i.v. la 6 ore sau Cefotetan 2 g i.v. la 12 ore
	PLUS
	Doxiciclină 100 mg per os sau i.v. la 12 ore (administrarea orală este de preferat pentru a evita scleroza venoasă)
Regimul B:	
	Clindamicină 300 mg i.v. la 8 ore
	PLUS
	Gentamicină i.v. sau i.m. 2 mg/kgc inițial, apoi 1,5 mg/kgc la fiecare 8 ore sau 3-5 mg/kgc o dată pe zi
Regim alternativ:	
	Ampicilină sau Sulbactam 3 g i.v. la fiecare 12 ore
	PLUS
	Doxiciclină 100 mg per os sau i.v. la 12 ore (administrarea orală este de preferat pentru a evita scleroza venoasă)

per os poate fi inițiată după minimum 24 de ore de la ameliorarea simptomatologiei și continuată până la un total de 14 zile de terapie antibiotică. Se preferă administrarea de Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi sau Clindamicină 450 mg de patru ori pe zi. În cazul prezenței unui abces tubo-ovarian, este recomandată spitalizarea pentru minimum 24 de ore, cu administrarea tratamentului parenteral, după care se poate continua per os cu Doxiciclină, asociată cu Metronidazol sau Clindamicină.

Schemele de tratament recomandate de CDC sunt redată în tabelele 1 și 2.

Regimurile de tratament care includ quinolone nu mai sunt recomandate în boala inflamatorie pelvină din cauza frecvenței crescute a tulpinilor rezistente de *Neisseria gonorrhoeae*. În cazul în care nu se pot folosi cefalosporinele, terapia cu fluoroquinolone (Levofloxacin 500 mg per os o dată pe zi sau Ofloxacin 400

mg de două ori pe zi, timp de 14 zile) asociate sau nu cu Metronidazol (500 mg per os de două ori pe zi, 14 zile) poate fi luată în considerare dacă riscul infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* este scăzut. În cazul izolării acestui agent patogen, se recomandă administrarea de cefalosporine, iar dacă acestea nu sunt disponibile, se va iniția regimul terapeutic cu fluoroquinolone, adăugând și Azitromicină 2 g per os în doză unică.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazul apariției complicațiilor precum: piosalpinxul, abces tubo-ovarian, abces al Douglas-ului sau peritonită.

Partenerul pacientei cu boală inflamatorie pelvină trebuie evaluat și tratat pentru uretrită infecțioasă cu *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae* (deseori asimptomatică), mai ales dacă a existat contact sexual cu până la 60 de zile anterior debutului bolii. Contactul sexual neprotejat trebuie descurajat până la finalizarea tratamentului antibiotic. ■

Bibliografie

1. Wiesenfeld H.E., Hillier S.L., Meyn L.A., Amoregui A.S., et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012;120:37-43.
2. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* Dec 17 2010;59:1-110.
3. Patton D.L., Wolner-Hanssen P., Zeng W., Lampe M., Wong K., Stamm W.E., et al. The role of spermatozoa in the pathogenesis of Chlamydia trachomatis salpingitis in a primate model. *Sex Transm Dis.* Jul-Aug 1993;20(4):214-9.
4. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: state of the art. *Ann Med.* Feb 2012;44(1):18-28.
5. Taylor B.D., Darville T., Ferrell R.E., Kammerer C.M., Ness R.B., Haggerty C.L. Variants in toll-like receptor 1 and 4 genes are associated with Chlamydia trachomatis among women with pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis.* Feb 15 2012;205(4):603-9.
6. den Hartog J.E., Ouburg S., Land J.A., et al. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women?. *BMC Infect Dis.* Jul 21 2006;6:122.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of acute pelvic inflammatory disease. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); Nov 2008.
8. Herzog S.A., Althaus C.L., Heijne J.C., Oakeshott P., Kerry S., Hay P., et al. Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. *BMC Infect Dis.* Aug 11 2012;12:187.
9. Hillis S.D., Wasserheit J.N. Screening for chlamydia--a key to the prevention of pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* May 23 1996;334(21):1399-401.
10. Hook E.W., Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. eds. Sexually Transmitted Diseases. 4th edition. New York: McGraw Hill, Inc; 2008:627-645.
11. Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading?. *Arch Gynecol Obstet.* May 2012;285(5):1271-85.
12. Ross J.D. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease?. *Infect Dis Clin North Am.* Jun 2005;19(2):407-13.
13. Bjartling C., Osler S., Persson K. Mycoplasma genitalium in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2012;206(6):476.e1-8.
14. Bravender T., Matson S.C. Adolescents, IUDs, PID, and Enterococcus: a report of two cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Jun 2012;25(3):e73-4.
15. Avan B.I., Fatmi Z., Rashid S. Comparison of clinical and laparoscopic features of infertile women suffering from genital tuberculosis (TB) or pelvic inflammatory disease (PID) or endometriosis. *J Pak Med Assoc.* Nov 2001;51(11):393-9.
16. Cherpes T.L., Wiesenfeld H.C., Melan M.A., Kent J.A., et al. The associations between pelvic inflammatory disease, Trichomonas vaginalis infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2006;33:747-52.
17. Jarvis G.A., Chang T.L. Modulation of HIV transmission by *Neisseria gonorrhoeae*: molecular and immunological aspects. *Curr HIV Res.* Apr 2012;10(3):211-7.
18. Brunham R.C., Kimani J., Bwayo J., Maitha G., Maclean I., Yang C., et al. The epidemiology of Chlamydia trachomatis within a sexually transmitted diseases core group. *J Infect Dis.* Apr 1996;173(4):950-6.
19. Bjartling C., Osler S., Johnsson A., Persson K. Clinical manifestations and epidemiology of the new genetic variant of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis.* Sep 2009;36(9):529-35.
20. Kinnunen A., Molander P., Morrison R., Lehtinen M., Karttunen R., Tiitinen A., et al. Chlamydial heat shock protein 60--specific T cells in inflamed salpingeal tissue. *Fertil Steril.* Jan 2002;77(1):162-6.
21. Makepeace B.L., Watt P.J., Heckels J.E., Christodoulides M. Interactions of *Neisseria gonorrhoeae* with mature human macrophage opacity proteins influence production of proinflammatory cytokines. *Infect Immun.* Mar 2001;69(3):1909-13.
22. Champion J.D., Piper J., Shain R.N., Perdue S.T., Newton E.R. Minority women with sexually transmitted diseases: sexual abuse and risk for pelvic inflammatory disease. *Res Nurs Health.* Feb 2001;24(1):38-43.
23. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., Peipert J., Randall H., Sweet R.L., et al. Douching and endometritis: results from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis.* Apr 2001;28(4):240-5.
24. Ness R.B., Hillier S.L., Kip K.E., Richter H.E., Soper D.E., Stamm C.A., et al. Douching, pelvic inflammatory disease, and incident gonococcal and chlamydial genital infection in a cohort of high-risk women. *Am J Epidemiol.* Jan 15 2005;161(2):186-95.
25. Koumans E.H., Kendrick J.S. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm Dis.* May 2001;28(5):292-7.
26. Ness R.B., Hillier S.L., Kip K.E., Soper D.E., Stamm C.A., McGregor J.A., et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* Oct 2004;104(4):761-9.
27. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., Peipert J., Randall H., Sweet R.L., et al. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2001;185(1):121-7.
28. Shelton J.D. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet.* Feb 10 2001;357(9254):443.
29. [Guideline] C.D.C., Workowski K.A., Berman S.M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* Aug 4 2006;55(RR-11):1-94.
30. Kelly E.K., Rudinsky S.W. Intrauterine contraception: current evidence-based recommendations. *J Midwifery Womens Health.* Sep-Oct 2007;52(5):505-7.
31. Meirik O. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* 2007;06:75(6 Suppl):S41-7.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Pelvic Inflammatory Disease - PID. CDC Fact Sheet. Available at <http://www.cdc.gov/std/pid/stdfact-pid.htm>. Accessed December 9, 2012.
33. Sufrin C.B., Postlethwaite D., Armstrong M.A., Merchant M., Wendt J.M., Steinauer J.E. *Neisseria gonorrhoea* and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* Dec 2012;120(6):1314-21.
34. Viberga I., Odland V., Lazdane G., Kroica J., Berglund L., Olofsson S. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. *Infect Dis Obstet Gynecol.* Dec 2005;13(4):183-90.
35. Levgr M., Duvivier R. Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. *Obstet Gynecol Surv.* Jan 2000;55(1):41-50. Sutton MY, Sternberg M, Zaidi A, St Louis ME, Markowitz LE. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1985-2001. *Sex Transm Dis.* Dec 2005;32(12):778-84.
36. Ness R.B., Smith K.J., Chang C.C., Schisterman E.F., Bass DC. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm Dis.* Mar 2006;33(3):137-42.
37. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition.
38. World Health Organization - Sexually transmitted infections.
39. Pelvic Inflammatory Disease - CDC Treatment Guidelines 2010. www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm