

POTACEVSCHI OLEG

DEFECTELE DE CICATRICIU POST-CEZARIAN

*Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal "Gh. Paladi"*

SUMMARY

POST-CESAREAN SCAR DEFECT

Key-words: post-cesarean scar defect, repeated cesarean section, istmocele.

Post-cesarean scar defect is a common complication in women with a history of cesarean section and a significant risk factor for subsequent pregnancies and, especially, for future births.

The prevalence of post-cesarean scar defect varies from 24% to 70% on transvaginal ultrasonography and from 56% to 84% on sonohysterography. Possible risk factors for the development of post-cesarean scar defect include: multiple C-sections, uterine position, labor before cesarean section, and the surgical technique used to close the uterine incision. The predominant symptoms associated with post-cesarean scar defect are abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, and secondary infertility.

РЕЗЮМЕ

ДЕФЕКТ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: дефект рубца на матке после кесарева сечения, множественные кесарева сечения, истмоцеле.

Дефект рубца на матке после кесарева сечения - частое осложнение у женщин, перенесших кесарево сечение в анамнезе, и значительный фактор риска для последующих беременностей и, особенно, будущих родов.

Распространенность рубцового дефекта после кесарева сечения колеблется от 24% до 70% при обследовании с помощью трансвагинального ультразвукового исследования и от 56% до 84% при обследовании с помощью соногистерографии. Возможные факторы риска развития рубцового дефекта после кесарева сечения включают множественные кесарева сечения, положение матки, родовая деятельность до оперативного вмешательства и хирургический метод ушивания разреза матки.

Преобладающими симптомами, связанными с дефектом рубца после кесарева сечения, являются аномальное маточное кровотечение, дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль и вторичное бесплодие.

Introducere. Operația cezariană (OC) este o intervenție de finalizare a sarcinii sau nașterii în conformitate cu indicațiile apărute. Deși este o procedură extrem de sigură, nașterea prin cezariană (NC) poate induce o varietate de complicații acute și cronice, iar creșterea ratelor OC primare și repetate contribuie la dezvoltarea unui număr tot mai mare de complicații [1, 2]. Una dintre aceste complicații – defectul de cicatriciu post-cezarian (DCC) – este asociat cu diverse probleme ginecologice și obstetricale. Complicațiile obstetricale, determinate de DCC sunt bine cunoscute și documentate. Ruptura uterină, dehiscența cicatricială, placentă anormală și sarcina ectopică pe cicatriciu post-cezarian sunt complicațiile relativ rare ale DCC, dar cu consecințe grave. Sechelele ginecologice datorate vindecării deficitare a cicatricilor uterine după OC sunt identificate recent. Hemoragiile sau petele post-menstruale, dismenoreea, durerile pelvine cronice, dispareunia, infertilitatea și

sarcina ectopică cu localizare la nivelul cicatricului post-cezarian, sunt frecvent descrise în asociere cu DCC [3, 4, 5, 6, 7, 8]. În plus, DCC poate crește riscul complicațiilor în procedurile ginecologice, cum ar fi inserția dispozitivului intrauterin, ablația endometrială, evacuarea uterului și transferul de embrion [8, 9].

În ultimii ani, au fost publicate numeroase studii dedicate DCC, denumit în literatura de specialitate și istmocele, pungă sau nișă. DCC reprezintă o vindecare inadecvată a miometrului la locul inciziei cezariene. În studiile anterioare, prevalența DCC varia foarte mult – de la 6,9% până la 69%, fapt determinat de diversitatea populației de studiu, definiției DCC, metodelor și criteriilor de diagnostic și numărului de OC [4, 10]. OC anterioare, îndeosebi OC multiple, sunt considerate un factor de risc major pentru dezvoltarea DCC, stadiul avansat de travaliu și uterul retrovers, de asemenea, au fost asociate cu DCC [10, 11].

Scopul acestei lucrări constă în elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind DCC la femeile cu OC multiple și incidența acestora în funcție de numărul de NC.

Material și metode. Pentru realizarea scopului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: "defect de cicatrici post-cezarian", "istmocel de cicatrici post-cezarian", "nișă de cicatrici post-cezarian", "pungă de cicatrici post-cezariană", "complicații materne", "morbidity maternă". După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2020. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre DCC în OC. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. Conform criteriilor de căutare au fost identificate 594 de articole integrale. Bibliografia finală conține 54 de surse relevante, care au furnizat informații despre DCC și asocierea acestora cu OC.

Rezultate și discuții. Defectul de cicatrici post-cezarian reprezintă o discontinuitate miometrială sau un defect anecogen (hipocogen) triunghiular în peretele uterin anterior la locul unui cicatrici post-cezarian anterior, baza căruia comunică cu cavitatea uterină (defect anatomic). DCC este cea mai frecventă complicație după o NC [10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Există mai multe definiții ultrasonografice ale DCC: 1) subțierea miometrului (o zonă anecogenă) cu o adâncime de cel puțin 1 mm și indentația miometrului de cel puțin 2 mm adâncime la locul cicatriciului post-cezarian [10, 19, 20]; 2) o indentație ce reprezintă discontinuitatea miometrială la locul cicatriciului după OC cu o adâncime de cel puțin 2 mm [21, 22, 23]; 3) oricare indentație ce reprezintă discontinuitatea miometrială la locul cicatriciului post-cezarian care comunică cu cavitatea uterină sau cavitatea cervicală [5].

DCC sunt clasificate în defecte mici sau defecte mari în funcție de grosimea peretelui deficienței miometriale. Un defect mare este definit ca o deficiență miometrială severă care implică >50% sau chiar >80% (la ultrasonohisterografie cu contrast) din grosimea miometrului adiacent sau ca grosimea miometrului rezidual (GMR) $\leq 2,2$ mm la ultrasonografie (USG)

transvaginală și $\leq 2,5$ mm la ultrasonohisterografie [8, 11, 12, 13, 24]. DCC pot fi subclasificate după cum urmează: 1) DCC simple; 2) DCC simple cu o ramură; 3) DCC complexe (cu mai multe ramuri) [32]. În scop de management, unii savanți au adoptat limita GMR < 3 mm ca defect mare și ≥ 3 mm ca defect mic [5, 17, 18, 20, 25, 26].

Au fost descrise diferite forme ale DCC: semicerc, dreptunghi, picătură, formă de pană (triunghiulară), chisturi de incluziune (rotunde sau ovale), liniare, neregulate și defecte multiple. Conform datelor din literatura de specialitate, în cele mai multe cazuri (82,0-91,8%) DCC au fost triunghiulare și semicirculare (50,4%), iar celelalte (8,2-18,0%) cu forme diferite: circulare, ovale sau defecte totale. Circa 89,0% dintre DCC au fost situate central în cicatrici și în 11,0% din cazuri au fost localizate lateral [12, 23, 27, 28, 29].

Etiopatogeneza insuficienței cicatriciale post-cezariene și a formării DCC este încă în curs de investigare. Există o incidență tot mai mare a DCC și sechelelor sale, care nu sunt, probabil, explicate în totalitate prin perfecționarea diagnosticului sau creșterea ratei OC. Evaluarea factorilor etiologici, importanți pentru formularea strategiilor preventive, are, la momentul actual, o atenție redusă. O revizuire recentă a literaturii de specialitate afirmă că tehnica chirurgicală de închidere a inciziei uterine este cel mai important factor determinant al dezvoltării DCC și sechelelor pe termen lung. Necroza ischemică a țesutului miometrial explică cel mai bine formarea DCC, însoțeste cicatricile și aderențele. Alți factori precum localizarea inciziei pe colul uterin, formarea aderențelor și factorii specifici pacienților par a fi mult mai puțin importanți în etiologie. Închiderea uterului cu suturi într-un singur strat sau în strat dublu, detaliile mai fine ale tehnicii chirurgicale care obțin rezultate bune fără a induce ischemie tisulară sunt mai importante. Sutura absorbabilă continuă, fără blocare, în două straturi, fără a include o mare parte din decidua și fără etanșeitate (constrângere/devascularizare) nejustificată realizează cea mai bună apozitie, fără devascularizarea marginilor miometriale, și pot contribui la o vindecare bună a cicatriciului uterin. Tehnica de suturare cu un singur strat poate fi rezervată pentru marginile miometriale subțiri, în special în timpul OC repetate. Aderențele între uter și vezica urinară/peretele abdominal sunt asocieri frecvente, dar nu sunt cauzale pentru DCC. Actualmente, pentru a preveni aderențele sunt recomandate tehnici rapide și simple de închidere peritoneală cu doar una sau două suturi întrerupte [26].

Cu toate acestea, până în prezent nu s-a stabilit ferm dacă tipul de închidere a histerotomiei afectează vindecarea plăgii, prevalența și dimensiunea DCC formate după OC și a complicațiilor asociate cu DCC [30, 31].

DCC sunt preponderent asimptomatice sau cu simptome nespecifice, nu sunt luate în considerare și nu sunt căutate, însă acestea, îndeosebi defectele mari, reprezintă un factor predispozant pentru complicații severe în sarcinile

ulterioare, cum ar fi ruptura uterină, sarcina pe cicatriciul post-cezarian sau aderența placentară anormală [13, 18, 32, 33, 34].

Majoritatea cazurilor de DCC sunt diagnosticate incidental la NC repetată, dar unele sunt identificate în timpul unui examen prenatal prin USG [35]. Majoritatea studiilor precoce despre DCC s-au bazat pe USG transvaginală, iar studiile ulterioare au constatat sonohisterografia cu contrast mai sensibilă și mai fiabilă pentru detectarea DCC, fapt care demonstrează că rezultatele obținute prin USG transvaginală pot fi, probabil, subestimate. Odată identificat, DCC este evaluat prin înregistrarea lățimii defectului, adâncimii defectului, GMR asupra defectului, grosimii miometrului adiacent defectului și raportului de vindecare (GMR/grosimea miometrului adiacent defectului [11, 17, 21].

Importanța clinică a DCC mare nu este cunoscută, însă acestea sunt considerate un factor predispozant cu risc mai mare de complicații în sarcinile ulterioare (dehiscenta și ruptura uterină – 42,9%, aderența placentară anormală, sarcina pe cicatriciul post-cezarian), comparativ cu cicatricile intacte sau cu DCC mici (5,3%) [10, 12, 13, 14, 15, 16]. GMR mică și DCC sunt asociate cu simptome ginecologice și complicații obstetricale în sarcina și nașterea ulterioară și cu infertilitate [36]. Complicațiile cicatriciale după OC sunt probleme de sănătate maternă cauzate direct de OC anterioară sau OC multiple, atunci când toți ceilalți factori funcționali și/sau anatomici au fost excluși. Aceste complicații se pot manifesta atât la femeile non-gravide, cât și la femeile în timpul sarcinii și nașterii [10, 12, 13].

Complicațiile obstetricale ale OC anterioare (ruptura uterină, dehiscenta cicatricială, aderența placentară anormală etc.) sunt bine cunoscute și au fost documentate în numeroase articole și manuale. Cu toate acestea, sechelele ginecologice datorate vindecării deficitare a cicatriciului uterin sunt identificate și descrise recent. Deși, de obicei, sunt asimptomatice și depistate întâmplător la examenul prin USG, DCC prezintă o gamă largă de prezentări clinice, constatate semnificativ statistic mai frecvent, comparativ cu femeile fără DCC: hemoragii uterine anormale, caracterizate în principal ca sângerări post-menstruale (28,9-82%) sau pete post-menstruale (20,0-34%), sarcina pe cicatriciul post-cezarian (13,0-72,2%), dureri pelvine cronice (36,9-46,2%), dismenoree (52,0-53,1%), infertilitate secundară (34,8-71,5%) și dispareunie (18,3-24,2%) [6, 8, 17, 18, 37, 25, 38]. Aceste complicații sunt cauzate de inflamația cronică, polipii mici și/sau infiltrarea limfocitară a cicatriciului [18]. Dehiscenta uterină, ruptura uterină, placenta praevia și aderența placentară anormală (placenta accreta/increta/percreta) sunt, de asemenea, asociate cu DCC [8, 17, 21]. Prevalența raportată a DCC în literatura de specialitate variază foarte mult. În funcție de populația studiată, metoda utilizată pentru evaluare și perioada postoperatorie la care au fost efectuate examinările ultrasonografice, studiile anterioare au raportat o prevalență de 6,9-69%.

Studiile contemporane au determinat DCC simptomatice sau relevante clinic de la 19,4% până la 88% [4, 6, 8, 37, 39], 24-74% la examinarea prin USG transvaginală, 56-84% la examinarea prin sonohisterografie cu contrast (soluție salină sau gel) [5, 17, 25, 29, 40, 41, 42] și 75% la examinarea prin histeroscopie [43] printre femeile cu cel puțin o NC. DCC mari sunt mai puțin frecvente, cu o prevalență raportată în limitele 11-45%, în funcție de definiție și de metoda utilizată pentru evaluare [26].

Un studiu de cohortă observațional prospectiv recent, realizat prin sonohisterografie pe un lot din 371 de femei la 6 luni după OC, a relevat o prevalență a DCC de 45,6% [27]. Alt studiu de cohortă observațional prospectiv recent, realizat prin USG transvaginală la 6 luni după OC pe un lot din 514 femei, a constatat o prevalență a DCC de 43,4% [21]. Un studiu retrospectiv de cohortă, realizat prin USG transvaginală pe un lot din 98 de femei neînsărcinate, în premenopauză, cu una sau mai multe OC anterioare a determinat o prevalență a DCC de 30,6% [44]. Un studiu randomizat controlat, realizat prin USG transvaginală la 6-24 de luni după OC pe un lot din 435 de femei, a remarcat o prevalență a DCC de 28,0% [45]. Printre 108 femei cu o OC anterioară în travaliu avansat (dilația cervicală ≥ 5 cm), 71,9% au prezentat DCC la 6-9 luni după OC, inclusiv 51,9% DCC mici și 20,4% DCC mari [10].

O revizuire sistematică a literaturii, publicată în 2012, și un studiu randomizat controlat, publicat în 2020, au constatat prevalența DCC la femeile non-gravide cu OC anterioare în funcție de metoda de diagnostic: 58% prin histerografie, 41-59% prin sonohisterografie și 21-37% prin USG transvaginală. Sonohisterografia a fost asociată cu o rată și dimensiuni mai mari a DCC, comparativ cu USG transvaginală [20, 23].

Această variabilitate largă a detectării, prevalenței și dimensiunii DCC depinde de indicațiile pentru OC realizată, definiție, metoda utilizată pentru evaluare și calendarul examinării, tehnica chirurgicală utilizată (nivelul și tipul de închidere a inciziei uterine), intervalul după OC, designul studiului și experiența cercetătorului [4, 6, 36, 46, 47].

Datele recente sugerează că incidența DCC, în general, și a defectelor mari, în particular, crește concomitent cu numărul OC [19, 25, 32, 37, 48]. La evaluarea prin USG transvaginală, incidența unui DCC constituie 35-61% după prima OC, 76-81% după 2 OC și 88-100% după 3 și mai multe OC [16, 19, 32, 37]. Incidența unui defect mare a alcătuit 14%, 23% și 45%, iar a unui defect total – 6%, 7% și 18% după 1, 2, și 3 OC, respectiv [16]. Astfel, un DCC mai profund este observat la femeile cu două sau mai multe OC, fapt care sugerează că concomitent cu lezarea repetată a uterului, vindecarea cicatriciului este afectată și peretele uterin se subțiază [49].

DCC trebuie suspectat la femeile care prezintă pete post-menstruale (eliminări maronii mai mult de 2 zile după sfârșitul menstruației), dismenoree, dureri pelvine cronice, dispareunie, infertilitate secundară

și antecedente de OC, mai ales atunci când alte cauze (anovulație, mioame, polipi, hiperplazie și endometrită cronică) nu pot fi identificate [7, 8, 32, 36, 49, 50, 51].

Deoarece nu există criterii definitive pentru diagnosticarea unui DCC, se pot utiliza mai multe metode imagistice pentru a evalua integritatea peretelui uterin și pentru a diagnostica un DCC. Cu toate acestea, USG transvaginală și sonohisterografia cu contrast sunt mai accesibile decât imagistica prin rezonanță magnetică, mai puțin invazive decât histeroscopia și produc măsurători specifice, sensibile, fiabile și rentabile pentru diagnosticarea DCC [8, 17, 18].

Actualmente, cele mai bune măsuri de prevenire a complicațiilor cicatricului post-cezarian sunt, cu siguranță, reducerea numărului de OC, în special în sarcinile cu risc scăzut, deschiderea uterului transversal în SUI, închiderea histerotomiei cu sutură într-un strat continuu cu ac mare pentru a lăsa cât mai puțin material de suturare [54].

Managementul DCC poate fi medical sau chirurgical. Tratatamentul medicamentos al DCC include controlul simptomelor, în primul rând reducerea metroragiei. A fost raportată prevenirea hemoragiilor recurente la peste 80% dintre femei. În caz de eșec sau contraindicații la tratamentul medical, trebuie luat în vedere managementul chirurgical în funcție de gravitatea simptomelor, dorința de a păstra sau nu uterul, dimensiunea DCC și GMR. Corecția chirurgicală a DCC include rezecția histeroscopică, excizia laparoscopică, repararea transvaginală, ablația endometrială sau tratamentul combinat. Opțiunea finală pentru tratamentul DCC este histerectomia. Deși femeile asimptomatice care prezintă DCC nu ar trebui tratate, acele care doresc să conceapă o sarcină pot necesita reparație chirurgicală, datorită riscului ridicat de ruptură uterină sau sarcină pe cicatricul post-cezarian [8, 15, 25, 32, 51, 52, 53].

În concluzie, defectul de cicatriciu post-cezarian este o complicație frecventă la femeile cu operații cezariene în antecedente și un factor de risc semnificativ pentru următoarele sarcini și, mai ales, pentru viitoarele nașteri. Toate sarcinile la femeile cu operații cezariene anterioare sunt considerate a fi expuse unui risc ridicat de complicații ginecologice sau obstetricale ale defectelor de cicatricii post-cezariene, frecvența cărora sporește concomitent cu creșterea numărului de nașteri prin cezariană. Mai mult, nu există niciun factor care ar putea servi drept criteriu de prognostic pentru obstetricieni în luarea deciziei unei nașteri vaginale după operația cezariană [4, 8, 12, 37, 54]. Defectele de cicatricii post-cezariene sunt preponderent asimptomatice și depistate incidental la examenul prin ultrasonografie ca o zonă anecogenă sau hipocogenă (defect de umplere) în interiorul miometrului segmentului uterin inferior, la locul inciziei cezariene precedente, care comunică cu uterul sau cu cavitatea cervicală [4, 12, 37, 54].

Prevalența defectului de cicatriciu post-cezarian variază

de la 24% până la 70% la examenul prin ultrasonografie transvaginală și de la 56% până la 84% la examenul prin sonohisterografie. Factorii de risc posibili pentru dezvoltarea defectului de cicatriciu post-cezarian includ OC multiple, poziția uterină (uterul retrovers), travaliul înainte de OC și tehnica chirurgicală utilizată pentru închiderea inciziei uterine (închiderea miometrului cu suturi blocate într-un singur strat). Simptomele predominante asociate cu defectul de cicatriciu post-cezarian sunt hemoragiile anormale uterine, în primul rând petele post-menstruale, dismenoreea, disporeunia, durerile cronice pelvine și infertilitatea secundară [5, 25]. Deși, în ultimii ani problema defectului de cicatriciu post-cezarian a atras atenția și îngrijorarea specialiștilor din întreaga lume, nu există ghiduri pentru diagnosticul, tratamentul și prevenirea acestei complicații a operațiilor cezariene, deoarece evoluția naturală a defectului de cicatriciu post-cezarian nu a fost complet elucidată [8, 21].

BIBLIOGRAFIE

1. Sandall J, Tribe R, Avery L, Mola G, Visser G, Homer C et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1349-1357.
2. Aujang ER. Complications of Cesarean Operation. In: *Caesarean Section* (ed. Georgios Androustopoulos). London: IntechOpen, 2018. <https://www.intechopen.com/chapters/60912>.
3. Pędraszewski P, Wlazlak E, Panek W, Surkont G. Cesarean scar pregnancy - a new challenge for obstetricians. *J Ultrason*. 2018; 18(72): 56-62.
4. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34(1): 85-89.
5. Bij de Vaate A, van der Voet L, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brölmann H et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43(4): 372-382.
6. van der Voet L, Bij de Vaate A, Veersema S, Brölmann H, Huirne J. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014; 121(2): 236-244.
7. Bij de Vaate A, Brölmann H, van der Voet L, van der Slikke J, Veersema S, Huirne J. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(1): 93-99.
8. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim*

- Invasive Gynecol. 2013; 20(5): 562-572.
9. Patounakis G, Ozcan M, Chason R, Norian J, Payson M, DeCherney A et al. Impact of a prior cesarean delivery on embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril*. 2016; 106(2): 311-316.
 10. Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010; 117(9): 1119-1126.
 11. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(1): 72-77.
 12. Mynbaev O., Babenko T., Ahmadi F., Raimondo I., Kosmas I., Mishutina A. et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: *Hysteroscopy* (eds. Andrea TinelliLuis, Alonso Pacheco, Sergio Haimovich). Springer International Publishing AG, 2018, p. 421-468.
 13. Rosa F, Perugin G, Schettini D, Romano N, Romeo S, Podestà R et al. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more. *Insights Imaging*. 2019; 10(1): 98.
 14. Pomorski M, Fuchs T, Zimmer M. Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 365.
 15. Allornuvor G, Xue M, Zhu X, Xu D. The definition, aetiology, presentation, diagnosis and management of previous caesarean scar defects. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Nov;33(8):759-763.
 16. Osser O, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34(1): 90-97.
 17. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019; 65(5): 714-721.
 18. Yordanov A, Strashilov S, Slavchev S, Nanev V, Ivanova D, Ivanov M. Isthmocele: An important sequelae of caesarean section - report of three cases and mini review. *AMJ*. 2019; 12(8): 234-238.
 19. Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23(6): 893-902.
 20. Roberge S, Boutin A, Chaillet N, Moore L, Jastrow N, Demers S et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol*. 2012; 29(6): 465-471.
 21. Pan H, Zeng M, Xu T, Li D, Mol B, Sun J et al. The prevalence and risk predictors of cesarean scar defect at 6 weeks postpartum in Shanghai, China: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(4): 413-422.
 22. Jordans I, de Leeuw R, Stegwee S, Amso N, Barri-Soldevila P, van den Bosch T. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(1): 107-115.
 23. Yılmaz Baran S, Kalaycı H, Durdag G, Yetkinel S, Alemdaroglu S, Cok T et al. Single or double-layer uterine closure techniques following cesarean: An ongoing debate. *Authorea*. 2020. <https://www.authorea.com/users/320501/articles/450034-single-or-double-layer-uterine-closure-techniques-following-cesarean-an-ongoing-debate?commit=cc1e138b39054d2828b696cfefaaff09bc55d0da>.
 24. Wu J, Ye J, OuYang Z, Wan Z, Zhang Q, Zhong B et al. Outcomes of reproduction following cesarean scar pregnancy treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 262: 80-92.
 25. Alkon-Meadows T, Luna-Rojas M, Hernández-Nieto C, Sandler B. Isthmocele: a systematic review of literature. *Ginecol Obstet Mex*. 2019; 87(12): 820-831.
 26. Sholapurkar SL. Etiology of Cesarean Uterine Scar Defect (Niche): Detailed Critical Analysis of Hypotheses and Prevention Strategies and Peritoneal Closure Debate. *J Clin Med Res*. 2018; 10(3): 166-173.
 27. Antila-Långsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(5): 458.e1-458.e8.
 28. Ahmadi F, Akhbari F, Niknejad F. Various Types of Niche Imaging by Sonohysterography: A Pictorial Review. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 8(3): 311-315. 31(1): 72-77.
 29. Park I, Kim M, Lee H, Gen Y, Kim M. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1): 162.
 30. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(5): 453-460.
 31. Dodd J, Anderson E, Gates S, Grivell R. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (7): CD004732.
 32. Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 2020; 113(4): 704-716.
 33. Mai El-Sayed Nagy Hebah, Ashraf El Mohamady Ghariieb, Manal Mustafa Abd Allah, Ayman Abd El Aziz El Dorf. Value of Combined 2D and Color Doppler Ultrasound in Determining the Integrity of The Lower Uterine Segment cesarean section Scar. *Life Sci J* 2020; 17(2): 74-82.
 34. Vikhareva O. *Ultrasound Studies of Cesarean Hysterotomy Scars*. Faculty of Medicine, Lund University. 2010, 52 p.

35. Odeh M, Karwani R, Schnaider O, Wolf M, Bornstein J. Dehiscence of cesarean section scar during pregnancy and delivery - risk factors. *Ginekol Pol.* 2020; 91(9): 539-543.
36. Stegwee SI, Jordans IP, van der Voet LF, Bongers MY, de Groot CJ, Lambalk CB et al. Single- versus double-layer closure of the cesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development - the 2Close study: a multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 85.
37. Tanos V, Toney Z. Uterine scar rupture - Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 59: 115-131.
38. Antila RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Association of cesarean scar defect with abnormal uterine bleeding: The results of a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 244: 134-140.
39. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate A, Smith A, Pexsters A, Stalder C et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(3): 252-259.
40. Nezhad C, Grace L, Soliemannjad R, Razavi G, Nezhad A. Cesarean scar defect: What is it and how should it be treated? *OBG Manag.* 2016; 28(4): 32-40.
41. Rosenthal MA, Sullivan MB, Thiel JA. An Unusual Finding of 2 Cesarean Scar Defects in a Patient with History of Multiple Cesarean Sections. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(8): 1440-1441.2021.
42. Voet L, Vaate A, Heymans M, Brölmann H, Veersema S, Huirne J. Prognostic Factors for Niche Development in the Uterine Cesarean Section Scar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 213: 31-32.
43. van der Voet L, Limperg T, Veersema S, Timmermans A, Bij de Vaate A, Brölmann H et al. Niches after cesarean section in a population seeking hysteroscopic sterilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 214: 104-108.
44. Bazzo J, Tambara E, Campos A, Feijó Rde P. Ultrasound evaluation of uterine scar after segmental transverse cesarean surgery. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(5): 221-227.
45. Bamberg C, Hinkson L, Dudenhausen J, Bujak V, Kalache K, Henrich W. Longitudinal transvaginal ultrasound evaluation of cesarean scar niche incidence and depth in the first two years after single- or double-layer uterotomy closure: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(12): 1484-1489.
46. Vikhareva O, Rickle G, Lavesson T, Nedopekina E, Brandell K, Salvesen K. Hysterotomy level at Cesarean section and occurrence of large scar defects: a randomized single-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(4): 438-442.
47. Tekelioğlu M, Karataş S, Güralp O, Murat Alınca C, Ender Yumru A, Tuğ N. Incomplete healing of the uterine incision after elective second cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(6): 943-947.
48. Gyokova E, Popov Y, Ivanova-Yoncheva Y, Georgiev A, Dimitrova M, Betova T et al. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after cesarean section. *J IMAB.* 2019; 25(1): 2433-2437.
49. Madhangi V, Ramany C. Cesarean scar defect and its association with clinical symptoms, uterine position and the number of cesarean sections. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020; 9(10): 4091-4096.
50. Stegwee SI, van der Voet LF, Ben AJ, de Leeuw RA, van de Ven PM, Duijnhoven RG et al. Effect of single-versus double-layer uterine closure during cesarean section on postmenstrual spotting (2Close): multicentre, double-blind, randomised controlled superiority trial. *BJOG.* 2021; 128(5): 866-878.
51. Enderle I, Dion L, Bauville E, Moquet P, Leveque J, Lavoue V et al. Surgical management of isthmocele symptom relief and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 247: 232-237.
52. Setúbal A, Alves J, Osório F, Sidiropoulou Z. Demonstration of Isthmocele Surgical Repair. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(3): 389-390.
53. He Y, Zhong J, Zhou W, Zeng S, Li H, Yang H et al. Four Surgical Strategies for the Treatment of Cesarean Scar Defect: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(3): 593-602.
54. Mynbaev O, Kosmas I, Shi Z, Firichenko S, Tzabari A, Ma L et al. Cesarean Scar Defect Manifestations during Pregnancy and Delivery. In: *Recent Advances in Cesarean Delivery* (ed. Georg Schmolzer). London: IntechOpen, 2020. <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-cesarean-delivery>.