



Kitosan-glisero bazlı kıkırdak matriks

Chitosan-glycerol based cartilage matrix

Yalkın Çamurcu

Bursa Özel Aritmi Osmangazi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Bursa

Günümüzde doku mühendisleri hücre bazlı kıkırdak doku tamirine yoğunlaşmış durumdadır. Glikozaminoglikanların (GAG) önem kazanmasıyla, GAG ve GAG analoglarının kıkırdak doku oluşumunda ve skafold olarak kullanımları da artmıştır. Bundan dolayı GAG analogu olan kitosan (*kitosan*) kullanımı da doku mühendisliğinde önem kazanmıştır. Kitosan omurgasız eklem bacaklıların dış zırhında bulunan kitinin ham maddesidir. Kitosanın enjekte edilebilir olması, enjekte edildiği bölgede oluşturduğu jel formasyonu ile uzun süreli etki etmesi ve elde edilen başarılı in vivo çalışmalar kitosana olan ilgiyi arttırmıştır. Kitosanın kıkırdak hasarında kullanımı, 1990'ların sonunda başlayan in vivo çalışmalarda ve 2010 yılından sonra uygulanan klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Literatür tarandığında kitosan ile ilgili makalelerin son 20 yılda yoğun bir şekilde arttığı fakat bunların çoğunun deneysel çalışma olduğu gözlenmektedir. Deneysel çalışmaların çoğu kitosanın subkondral mikrokirik ile uygulandığında tek başına mikrokirığa göre daha iyi bir kıkırdak tamir dokusu oluşturduğunu ve ayrıca hiyalin kıkırdak benzeri rejenerasyon dokusu oluşturduğunu histopatolojik olarak göstermişlerdir. Kalça, diz ve ayak bileği eklemlerindeki bölgesel kıkırdak lezyonlarının tedavisinde de kitosan uygulaması sonuçlarını bildiren klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda tek başına mikrokirik ile karşılaştırma yapılmış olup kitosan ile daha iyi defekt dolumu, daha stabil kıkırdak dokusu, görüntüleme daha homojen ve doğal kıkırdağa yakın doku elde edilmiştir. Sonuç olarak kitosan, hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış, kanıt düzeyi orta düzey çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiş ve mikrokirik işleminde oluşan kan pıhtısını stabilize etme özelliğiyle iyileşmeyi pekiştirmede kullanılabilecek bir biyolojik skafolddur.

Anahtar sözcükler: kitosan; kıkırdak; rejenerasyon; doku mühendisliği

Today, tissue engineers focus on cell-based cartilage tissue repair. With the increasing importance of glycosaminoglycans (GAG), the use of GAG and GAG analogs in cartilage tissue formation and as scaffolds has also increased. Therefore, the use of chitosan, a GAG analog, has gained importance in tissue engineering. Chitosan is the raw material of chitin found in the outer armor of invertebrate arthropods. Chitosan's injectability, long-term effect with the gel formation it forms in the area where injected, and successful in vivo studies have increased the interest in chitosan. The use of chitosan in cartilage damage has been investigated in in vivo studies that started in the late 1990s and in clinical studies after 2010. When the literature is reviewed, it is observed that the articles about chitosan have increased intensively in the last 20 years, but most of them are experimental studies. Most of the experimental studies have shown histopathologically that when chitosan is applied with subchondral microfracture, it creates a better cartilage repair tissue than microfracture alone and also, creates hyaline-like cartilage tissue. There are clinical studies reporting the results of chitosan application in the treatment of regional cartilage lesions in the hip, knee and ankle joints. In most of these studies, comparisons were made with microfracture alone and better defect filling, more stable cartilage tissue, more homogeneous and closer to natural cartilage tissue in imaging were obtained with chitosan. As a result, chitosan is a biological scaffold that can be used to augment healing with its ability to stabilize the blood clot formed in the microfracture area, whose effectiveness has been proven in vivo and in vitro studies and successful results have been obtained in moderate level studies.

Key words: chitosan; cartilage; regeneration; tissue engineering

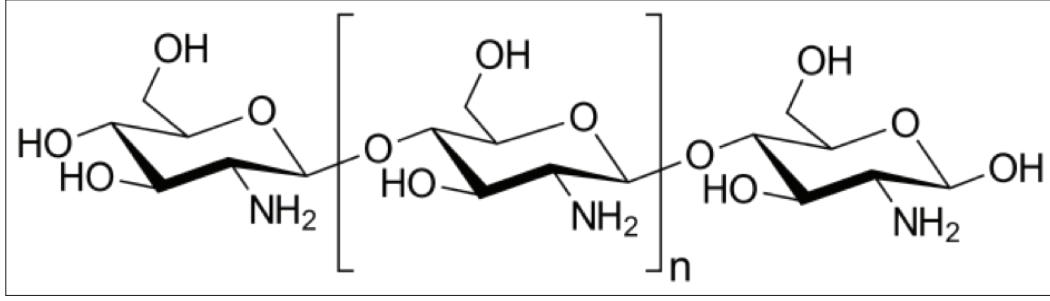
Eklem kıkırdağı, uzun kemiklerin eklem yüzeylerini oluşturan kıkırdak dokudur ve çoğunlukla hiyalin kıkırdaktan oluşmaktadır. Hiyalin kıkırdak, eklem

kıkırdağını oluşturan, vücutta en sık görülen kıkırdak doku tipidir ve temel olarak tip 2 kollajenden zengin- dir. Kıkırdak doku maalesef kısıtlı bir tamir ve iyileşme

İletişim / Contact: Doç. Dr. Yalkın Çamurcu • **E-posta / E-mail:** yalkin.camurcu@gmail.com

ORCID iD: Yalkın Çamurcu, 0000-0002-3900-5162

Geliş / Received: 18 Şubat 2022 • **Revizyon / Revised:** 19 Mayıs 2022 • **Kabul / Accepted:** 27 Temmuz 2022



Şekil 1. Kitosanın şematik formülü; kitosan, rastgele dağılmış β -(1 \rightarrow 4)-bağlı D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozaminden oluşan doğrusal bir polisakarittir.

yeteneğine sahiptir. Geçtiğimiz 50 yılda birçok tamir yöntemleri keşfedilse de uygulanan laboratuvar çalışmaları ve klinik çalışmalar hasarlanan hiyalin kıkırdak dokunun kendi orijinal formunda ve yapısında iyileşmediğini göstermiştir.^[1]

Günümüzde doku mühendisleri hücre bazlı kıkırdak doku tamirine yoğunlaşmış durumdadır. Doku mühendisliğinin temel aşamaları; eklem kıkırdağını oluşturan kondrositlerin veya öncül kök hücrelerin elde edilip çoğaltılması, bir skafold veya matriks içine yerleştirilmesi ve en son ekleme yerleştirilmesi şeklindedir.^[2] Doku mühendisliğinde önemli çalışma aşamalarından biri de seçilecek biyolojik materyal (biyomateryal) tipidir. Biyomateryaller doğal veya sentetik olarak iki tipe ayrılabilir. Doğal biyomateryaller, tip 1 ve tip 2 kollajen skafoldlar, jeller ve kollajen-aljinat jellerdir. Sentetik biyomateryaller ise poliglikolik asit (PGA), poly-L laktik asit (PLLA) ve bunların karışımlarıdır. İdeal bir hücre taşıyıcı biyomateryal, doğal kıkırdak doku matriksi ortamına yakın olmalıdır. Diğer bir anlatımla dokuya uyumlu ve biyomekanik olarak dayanıklı olmalıdır.^[3] Polisakaritler hidrojel oluşumu sağlayan doğal moleküller olup kıkırdak matriksinde bulunan proteoglikanları oluşturan GAG da bir çeşit heteropolisakarittir. Doku mühendisliğinde GAG üzerine çalışmalar da yoğun bir şekilde devam etmektedir.^[4]

Glikozaminoglikanların önem kazanmasıyla, GAG ve GAG analoglarının kıkırdak doku oluşumunda ve skafold olarak kullanımları da artmıştır. Bundan dolayı GAG analogu olan kitosan (chitosan) kullanımı da doku mühendisliğinde önem kazanmıştır.^[3] Kitosan omurgasız eklem bacaklıların dış zırhında bulunan kitinin ham maddesidir^[5] (Şekil 1). Kitosanın biyomateryal olarak kıkırdak tamirinde kullanımına dikkat çekilmesi 1990'lı yılların sonuna doğru başlamıştır. Lu ve ark., fare dizine enjekte ettikleri kitosan solüsyonu sonrası kondrosit hücre sayısının arttığını bildirmişlerdir.^[6] Mattioli-Belmonte ve ark., tavşan dizinde kıkırdak defektine kemik morfojenik protein (BMP) ile kitosan enjekte etmişler ve BMP ile kitosan



Şekil 2. Venöz kanla karıştırılan kitosanın enjektörle kıkırdak defektine uygulanmasının görünümü.

enjekte edilen tarafta daha fazla kondrosit oluşumu bildirmişlerdir.^[7] Kitosanın enjekte edilebilir olması, enjekte edildiği bölgede oluşturduğu jel formasyonu ile uzun süreli etki etmesi ve elde edilen başarılı in vivo çalışmalar kitosana olan ilgiyi arttırmıştır^[8] (Şekil 2).

Kitosanın kıkırdak hasarında kullanımı, 1990'ların sonunda başlayan in vivo çalışmalarda ve 2010 yılından sonra uygulanan klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Bu derleme makalede kıkırdak hasarında kitosan uygulaması sonuçlarını bildiren laboratuvar çalışmalarından ve klinik çalışmalardan bahsedeceğiz.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Kitosan-gliserol fosfatın hemostatik, uygulandığı bölgede yeniden damarlanma oluşumu ve bağ dokusu onarma özellikleri in vivo çalışmalarda gösterilmiştir.^[9] Giriş kısmında Lu ve ark. ve Mattioli-Belmonte ve ark.'na ait kitosan sonuçlarını bildiren in vivo çalışmalarından bahsedildiği. Hoemann ve ark. kitosan ile ilgili en fazla sayıda deneysel çalışma yapan ekip olup yazarlar, kitosanın subkondral mikrokırık ile uygulandığında tek başına mik-

rokırığa göre daha etkili bir tamir dokusu oluşturduğunu ve hiyalin kıkırdak benzeri onarım dokusu oluşturduğunu histopatolojik olarak göstermişlerdir.^[9,10] Hoemann ve ark., mikrokırık uygulanan bölgede oluşan fibröz kıkırdak yapısı olarak dayanıksız olduğunu belirtmişler ve mikrokırık sonrası oluşan kan pıhtısının stabilize olmasının önemini vurgulamışlardır.^[9,10] Yazarlar yaptıkları deneysel çalışmada normal kan pıhtısına nazaran kitosan ile karıştırılan venöz kanın daha elastik ve toplu yapıda olduğunu göstermişlerdir.^[9] Aynı zamanda hem tavşan hem de koyun kıkırdığında kitosan-gliserol bazlı matrisi uygulandığında tip 2 kollajenden zengin ve defekti tamamen dolduran hiyalin kıkırdak oluşumu bildirmişlerdir.^[9,10]

Kemik iliği stimülasyonu işlemi yani diğer adıyla mikrokırıkta amaç hasarlı kıkırdak doku altındaki subkondral kemikten ufak delikler açarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin açığa çıkmasını sağlamak ve tamir sürecini uyarmaktır. Kitosan-gliserol fosfatın venöz kan ile karıştırılması sonucu elde edilen yoğun kıvamlı jel, biyolojik olarak adeziv ve kemotaktik etkiye sahiptir.^[11] Kemotaktik etkiyle enflamatuvar hücrelerin tamir bölgesine göçünü tetiklerken, aynı zamanda endotel hücreleri için de kemotaktik olan kitosan yeniden damarlanmayı da tetikler.^[11] Marchand ve ark. kitosan ile kan dokusu karışımının sadece kan pıhtısı dokusuna göre trombin aktivasyonu, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu ile lizise daha dayanıklı bir pıhtı dokusu oluşturduğunu göstermişlerdir.^[12]

Literatür tarandığında kitosan ile ilgili makalelerin son 20 yılda yoğun bir şekilde arttığı fakat bunların çoğunun laboratuvar çalışması olduğu gözlenmektedir. Klinisyen gözüyle baktığımızda bizim için önemli olan kıkırdak tamiri uygulaması sonrası elde edilen fonksiyonel ve radyolojik iyileşmedir. Fakat, doku mühendisliği çalışmaları da mutlaka klinik çalışmalarla beraber yürütülmelidir. Biyo-uyumlu, biyo-çözünebilir olması ve biyo-skelet olarak defektli bölgede konak oluşturmasının yanında eklenen büyüme faktörlerini ve kök hücreleri de taşıması özellikleriyle kitosan kabul edilebilir bir skelettir. Bundan sonraki bölümde kitosanın klinik sonuçlarından bahsedeceğiz.

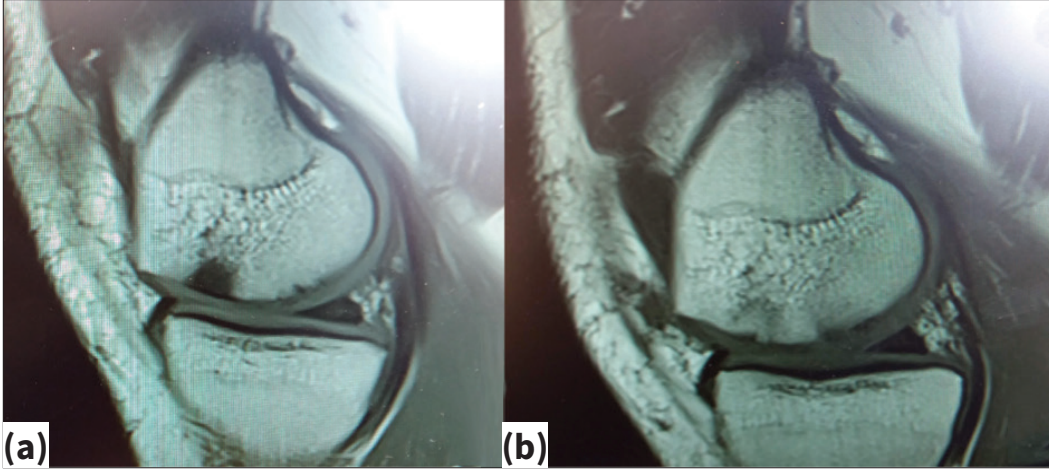
KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kitosanın kıkırdak hasarında klinik uygulaması ilk olarak Stanish ve ark. tarafından bildirilmiştir.^[13] Yazarlar yaptıkları randomize kontrollü çalışmada dizde bölgesel kıkırdak lezyonu olan hastaları iki gruba ayırmışlar ve mikrokırık uygulanan hastalar ile mikrokırıkla beraber kitosan uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır.^[13] Stanish ve ark., manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile daha iyi lezyon dolumu ve T2 görüntüleri baz alınarak

daha çok hiyalin benzeri kıkırdak görünümü elde etmiş olup, WOMAC skorları açısından gruplar arasında fark bulmamışlardır.^[13] Aynı yazarlar beş yıllık sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında benzer şekilde daha iyi iyileşme dokusu gözlemlemişler fakat fonksiyonel skor açısından gruplar arasında fark bildirmemişlerdir.^[14]

Steinwachs ve ark. 2014 yılında, Stanish ve ark. çalışmasındaki kitosan uygulamasının mini artrotomi ile kullanımını geliştirip diz kıkırdak lezyonunda enjektörle tamamen kapalı yöntemle kitosan uygulama tekniğini tanımlamışlardır.^[15] Steinwachs ve ark. daha sonra vaka serilerini yayınladıkları çalışmalarında hastaların ağrı ve ödeminde anlamlı azalma ve aynı zamanda MOCART skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlardır.^[16] Méthot ve ark.'ları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, artroskopik mikrokırık uygulanan hastalarda kitosan uygulanan ve uygulanmayan dizleri karşılaştırmışlardır.^[17] Yazarlar bir yıl sonra yapılan ikincil artroskopideki makroskopik sonuçlara göre ve yapılan biyopsi sonrası histopatolojik sonuçlara göre kitosan uygulamasının yapısal ve hücresele olarak tek başına mikrokırık uygulamasından üstün olduğunu bildirmişlerdir.^[17] Diz kıkırdak lezyonlarında mikrokırık sonrası kitosan uygulamasıyla başka bir skeletle karşılaştıran ilk çalışma Sofu ve ark. tarafından yapılmıştır.^[18] Sofu ve ark. her iki grupta anlamlı iyileşme bildirmiş olup, klinik ve radyolojik sonuçlar açısından kitosan ve hiyalüronik asit bazlı skelet arasında fark saptamamışlardır fakat kitosanın uygulama kolaylığı açısından artrotomi gerektirmemesiyle hiyalüronik asit bazlı skeletle üstünlüğünü vurgulamışlardır.^[18] Benzer çalışmayı Akmeşe ve ark. da yapmış olup yazarlar kitosan ve hiyalüronik asit bazlı skelet arasında klinik ve radyolojik skorlar açısından anlamlı fark bildirmemişlerdir.^[19]

Vilá ve ark. 2015 yılında talusun osteokondral lezyonunda kitosan uygulamasını tariflemişlerdir.^[20] Yazarlar kitosanın ayak bileği kıkırdak lezyonlarında da güvenle uygulanabileceğini bildirmişlerdir.^[20] Çamurcu ve ark. yaptıkları çalışmada talus osteokondral lezyonu olan hastalarda mikrokırık sonrası kitosan uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştırmışlar; klinik skorlardan sadece *visual analogue scale* (VAS) skorunu kitosan grubunda anlamlı olarak daha iyi bulmuşlardır.^[21] Yazarlar radyolojik sonuçlar açısından anlamlı fark bulmamışlar fakat kitosan grubunda lezyonun dolumu ve yüzeyin intakt görünümünün daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.^[21] Diğer bir çalışmada Akmeşe ve ark., talus osteokondral lezyonlarının tedavisinde hiyalüronik asit bazlı skelet ve kitosanı karşılaştırmışlar; iki skelet arasında klinik ve radyolojik anlamlı fark saptamamışlardır.^[22] Dhaliwal ve ark. daha önce mikrokırık uygulanan talus osteokondral



Şekil 3.a-b. Dizde osteokondral lezyonun ameliyat öncesi sagittal kesit MR görüntüsü (a). Mikrokırık ve kitosan uygulaması sonrası sagittal kesit MR görüntüsünde defektin dolumu ve kırıkda örtümü görülmektedir (b).

lezyonlarda tekrar mikrokırık ve beraberinde kitosanın uyguladığı prospektif çalışmada ameliyat sonrası takiplerde anlamlı klinik iyileşme bildirmişlerdir.^[23]

Kalça eklemi kırıkda hasarı tedavisinde kitosan uygulamasını bildiren klinik çalışmalar da literatürde mevcuttur. Tahoun ve ark. 2018 yılında asetabular kırıkda defektinde mikrokırık ve kitosan uygulamasının klinik sonuçlarını bildirmişler; hastaların %91'inde 2 cm² üzerinde asetabular defektlerde tatmin edici klinik sonuç elde etmişlerdir.^[24] Fakat bu çalışmada, aynı hastalarda femoroasetabular sıkışma da mevcut olup hastalara aynı seansta artroskopik tıraşlama da uygulanmıştır.^[24] Yine Tahoun ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada asetabüler kırıkda defektinin tedavisinde mikrokırık ve kitosan uygulanmış olup hastaların MR görüntülerinde T2 haritalama ile homojen ve doğal kırıkdağa yakın görüntü elde edildiği bildirilmiştir.^[25] Yazarlar bu çalışmada 2-6 cm² alan genişliğindeki lezyonları tedavi etmişlerdir.^[25] John ve ark. defekt alanı sırasıyla 3,63 ve 4,97 cm² olan asetabular kırıkda lezyonlarına sırasıyla sadece mikrokırık veya mikrokırık ile beraber kitosan uygulamışlardır.^[26] Yazarlar klinik sonuçlar açısından fark saptamaları da kitosan uygulanan grupta anlamlı olarak total kalça protezine gidişin daha az olduğunu bildirmişlerdir.^[26] Rhee ve ark. asetabular kondral defekt tanısıyla mikrokırık ve kitosan uyguladıkları hastalarda geniş kırıkda defektlerinde dahi klinik skorlarda anlamlı iyileşme gözlemişlerdir.^[27]

SONUÇ

Sonuç olarak kitosan in vivo ve in vitro çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış, kanıt düzeyi orta düzey çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiş, mikrokırık işleminde

oluşan kan pıhtısını stabilize etme özelliğiyle iyileşmeyi pekiştirmede kullanılabilecek bir biyolojik skafolddur. Kolay uygulanabilir olması, biyolojik uyumluluğu, GAG yapısıyla kırıkda matriksi oluşturması gibi avantajlarıyla mikrokırık sahasında pıhtıyı stabilize ederek skafold görevi görebilmektedir. Klinik olarak kullanımı sadece mikrokırık endikasyonu dahilinde olup mikrokırık ile beraber uygulandığında iyileştirmeyi arttırıcı etkisi gösterilmiştir (Şekil 3). Fakat daha büyük çaplı kırıkda hasarlarında kullanımı yoktur. Literatürde mikrokırık ile ilgili çalışmalarda olduğu gibi ne kadar büyüklükte kırıkda lezyonlarına uygulanacağı konusunda görüş birliği de mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Shestovskaya MV, Bozhkova SA, Sopova JV, Khotin MG, Bozhokin MS. methods of modification of mesenchymal stem cells and conditions of their culturing for hyaline cartilage tissue engineering. *Biomedicine* 2021;9(11):1666. [Crossref](#)
2. Bruder SP, Fox BS. Tissue engineering of bone. Cell based strategies. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367 Suppl):S68-83. [Crossref](#)
3. Suh JK, Matthew HW. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials* 2000;21(24):2589-98. [Crossref](#)
4. Ayerst BI, Merry CLR, Day AJ. The good the bad and the ugly of glycosaminoglycans in tissue engineering applications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10(2):54. [Crossref](#)
5. Satitsri S, Muanprasat C. Chitin and chitosan derivatives as biomaterial resources for biological and biomedical applications. *Molecules* 2020;25(24):5961. [Crossref](#)
6. Lu JX, Prudhommeaux F, Meunier A, Sedel L, Guillemin G. Effects of chitosan on rat knee cartilages. *Biomaterials* 1999;20(20):1937-44. [Crossref](#)

7. Mattioli-Belmonte M, Gigante A, Muzzarelli RA, Politano R, De Benedittis A, Specchia N, et al. N,N-dicarboxymethyl chitosan as delivery agent for bone morphogenetic protein in the repair of articular cartilage. *Med Biol Eng Comput* 1999;37(1):130-4. [Crossref](#)
8. Hoemann CD, Sun J, Légaré A, McKee MD, Buschmann MD. Tissue engineering of cartilage using an injectable and adhesive chitosan-based cell-delivery vehicle. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(4):318-29. [Crossref](#)
9. Hoemann CD, Sun J, McKee MD, Chevrier A, Rossomacha E, Rivard GE, et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants elicit hyaline cartilage repair integrated with porous subchondral bone in microdrilled rabbit defects. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(1):78-89. [Crossref](#)
10. Hoemann CD, Hurtig M, Rossomacha E, Sun J, Chevrier A, Shive MS, et al. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants improve hyaline cartilage repair in ovine microfracture defects. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(12):2671-86. [Crossref](#)
11. Chevrier A, Hoemann CD, Sun J, Buschmann MD. Chitosan-glycerol phosphate/blood implants increase cell recruitment, transient vascularization and subchondral bone remodeling in drilled cartilage defects. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(3):316-27. [Crossref](#)
12. Marchand C, Rivard GE, Sun J, Hoemann CD. Solidification mechanisms of chitosan-glycerol phosphate/blood implant for articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(7):953-60. [Crossref](#)
13. Stanish WD, McCormack R, Forriol F, Mohtadi N, Pelet S, Desnoyers J, et al. Novel scaffold-based BST-CarGel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(18):1640-50. [Crossref](#)
14. Shive MS, Stanish WD, McCormack R, Forriol F, Mohtadi N, Pelet S, et al. BST-CarGel® treatment maintains cartilage repair superiority over microfracture at 5 years in a multi-center randomized controlled trial. *Cartilage* 2015;6(2):62-72. [Crossref](#)
15. Steinwachs MR, Waibl B, Mumme M. Arthroscopic treatment of cartilage lesions with microfracture and BST-CarGel. *Arthrosc Tech* 2014;3(3):e399-402. [Crossref](#)
16. Steinwachs M, Cavalcanti N, Mauuva Venkatesh Reddy S, Werner C, Tschopp D, Choudur HN. Arthroscopic and open treatment of cartilage lesions with BST-CARCEL scaffold and microfracture: A cohort study of consecutive patients. *Knee* 2019;26(1):174-84. [Crossref](#)
17. Méthot S, Changoor A, Tran-Khanh N, Hoemann CD, Stanish WD, Restrepo A, et al. Osteochondral biopsy analysis demonstrates that BST-CarGel treatment improves structural and cellular characteristics of cartilage repair tissue compared with microfracture. *Cartilage* 2016;7(1):16-28. [Crossref](#)
18. Sofu H, Camurcu Y, Ucpunar H, Ozcan S, Yurten H, Sahin V. Clinical and radiographic outcomes of chitosan-glycerol phosphate/blood implant are similar with hyaluronic acid-based cell-free scaffold in the treatment of focal osteochondral lesions of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27(3):773-81. [Crossref](#)
19. Akmeşe R, Özbek EA, Kocaoğlu H, Ertan MB, İnanç İ, Erdemli E. Comparison of all arthroscopic implantation of chitosan-based liquid scaffold and hyaluronan-based soft scaffold in the treatment of condylar osteochondral lesions in the knee. *J Knee Surg* 2022;35(2):222-30. [Crossref](#)
20. Vilá Y, Rico J, Dalmau A, Chaqués FJ, Asunción J. Treatment of osteochondral lesions of the talus with bone marrow stimulation and chitosan-glycerol phosphate/blood implants (BST-CarGel). *Arthrosc Tech* 2015;4(6):e663-7. [Crossref](#)
21. Camurcu Y, Ucpunar H, Yapici F, Karakose R, Ozcan S, Cobden A, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes of microfracture plus chitosan/blood implant vs microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Int* 2020;41(11):1368-75. [Crossref](#)
22. Akmeşe R, Ertan MB, Kocaoğlu H. Comparison of chitosan-based liquid scaffold and hyaluronic acid-based soft scaffold for treatment of talus osteochondral lesions. *Foot Ankle Int* 2020;41(10):1240-8. [Crossref](#)
23. Dhaliwal J, Wines A. Results of arthroscopic talar osteochondral lesions treatment with BST-CarGel. *J Foot Ankle Surg* 2020;59(4):792-4. [Crossref](#)
24. Tahoun MF, Tey M, Mas J, Abd-Elsattar Eid T, Monllau JC. Arthroscopic repair of acetabular cartilage lesions by chitosan-based scaffold: Clinical evaluation at minimum 2 years follow-up. *Arthroscopy* 2018;34(10):2821-8. [Crossref](#)
25. Tahoun MF, Tey M, Ormazabal I, Elsayed AS, Said HG, Monllau JC. Promising radiological outcome after repair of acetabular chondral defects by microfracture augmented with chitosan-based scaffold: Mid-term T2 mapping evaluation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021;29(1):324-8. [Crossref](#)
26. John R, Ma J, Wong I. Better clinoradiological results of BST-CarGel treatment in cartilage repair compared with microfracture in acetabular chondral defects at 2 years. *Am J Sports Med* 2020;48(8):1961-6. [Crossref](#)
27. Rhee C, Amar E, Glazebrook M, Coday C, Wong IH. Safety profile and short-term outcomes of BST-CarGel as an adjunct to microfracture for the treatment of chondral lesions of the hip. *Orthop J Sports Med* 2018;6(8):2325967118789871. [Crossref](#)