

Kafa Travması Modelleri

Head Trauma Models

Arzu ILBAY GÜRGEN^a,
Mesut METE^a,
Mehmet İbrahim TUĞLU^b

^aManisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD,
Manisa, Türkiye
^bManisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji ABD,
Manisa, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mesut METE
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD,
Manisa, Türkiye
dr.mmte@hotmail.com

ÖZET Travmatik beyin hasarı, birincil ve ikincil yaralanma ile karakterize olup birincil travmatik beyin hasarı, çarpma anında beyin parankimini zorlayan mekanik kuvvetlerin sonucunda ortaya çıkar. İkincil yaralanma mekanizmaları, birincil yaralanma tarafından başlatılan ve saatler ile günler arasında ortaya çıkan karmaşık biyokimyasal ve fizyolojik süreçleri içerir. Travmatik beyin hasarında ortaya çıkan patofizyolojiyi araştırmak için in vivo ve in vitro modeller kullanılabilir. İn vivo modeller arasında en popüler olan ve tercih edilen ‘ağırlık düşürme modeli’dir. Son yıllarda, ucuz olmaları, tekrarlanabilir olmaları, etik sorun yaratmamaları gibi nedenlerden dolayı in vitro modeller kullanılmaya başlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kraniyoserebral travma; hayvan deneyleri; in vitro teknikler

ABSTRACT Traumatic brain injury is characterized by primary and secondary insult. Primary traumatic brain injury occurs as a result of mechanical forces at impact time. Secondary injury mechanisms involve complex biochemical and physiological processes initiated by the primary injury and occurring between hours and days. In vivo and in vitro models can be used to investigate the pathophysiology of traumatic brain injury. The most popular and preferred among in vivo models is the 'weight drop model'. In recent years, in vitro models have been used for reasons such as cheaper, reproducible, and not causing ethical problems.

Keywords: Craniocerebral trauma; animal experimentation; in vitro techniques

Travmatik beyin hasarı, sanayileşmiş ülkelerde ve gelişmekte olan dünyada genç yetişkinlerde önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, travmatik beyin hasarını artıran sayıda trafik kazasının neden olduğu sessiz bir salgın olarak görmektedir. Son 20 yılda, travma sonrası sonuçlar önemli ölçüde iyileşme göstermesine rağmen, değerlendirme, terapötik müdahaleler ve uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir.¹

FİZYOPATOLOJİ

Travmatik beyin hasarı, birincil ve ikincil yaralanma ile karakterizedir. Birincil travmatik beyin hasarı, çarpma anında beyin parankimini zorlayan mekanik kuvvetlerin sonucudur. Beyindeki birincil hasar, aşağıdaki ana kategorileri içeren çok sayıda mekanizma tarafından indüklenebilir: 1) Beynin kafatasından doğrudan kontüzyonu; 2) Beyin kontüzyonu kafatasının pürüzlü iç yüzeylerine karşı bir hareketin neden olduğu ve/veya beyin darbe tarafının karşısındaki dolaylı (kontrakup) kontüzyonu 3) Beyin yapılarının kafatasına ve birbirine göre hareketinden kaynaklanan beyin dokusunun kesilmesi ve gerilmesi; 4) Beyin ve dura mater arasında yer alan köprü kan damarlarının yırtılması. Birincil yaralanma farklı büyüklükte olup genellikle hafif, orta ve şiddetli olarak karakterize edilir.¹⁻³ Travma yeterli şiddette ise kan-beyin bariyerinin hasarına neden olur. Bu da daha sonra bağışıklık hücrelerinin ekstrasvazasyonu ile artan nöroinflamasyonu, mo-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
İlbay Gürgen A, Mete M, Tuğlu Mİ. Kafa travması modelleri. Demirçivi Özer F, editör. Nöroşirürjide Klinik Dışı Araştırma Yöntemleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.110-5.

leküllerin, iyonların, amino asitlerin, proteinlerin yeniden yapılanması ile ikincil yaralanmaya katkıda bulunur. Uyarıcı amino asit salınımı, oksijen radikal reaksiyonları ve nitrik oksit üretimi, beyin hücrelerinin yaralanmaya verdiği yanıtta iç içedir. İkincil hasar, iyonik homeostaz dengesizliğini, nörotransmitterlerin aşırı salınımını, mitokondriyal disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu ve membran bozulmasını içerir.^{4,5}

PREKLİNİK İN VİVO MODELLER

Kısmen de olsa insan travmatik beyin hasarında sergilenen birincil patofizyolojiyi üreten birkaç in vivo hayvan modeli vardır. Seçilen deneysel modelin şu kriterleri karşılaması hayati önem taşımaktadır: 1) Yaralanmaya neden olmak için kullanılan mekanik kuvvet, kontrollü, tekrarlanabilir ve ölçülebilir olmalı. 2) Verilen hasar tekrarlanabilir, ölçülebilir ve insan koşullarının bileşenlerini taklit edebilmeli. 3) Morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal veya davranışsal parametrelerle ölçülen hasar, hasara neden olan mekanik kuvvetle ilgili olmalı. 4) Yaralanmaya neden olmak için kullanılan mekanik kuvvetin yoğunluğu, sonucun ciddiyetini tahmin edebilmelidir.^{3,6} Her ne kadar büyük hayvanlar boyut ve fizyoloji olarak insanlara daha yakın olsa da, maliyetleri, küçük boyutları ve standartlaştırılmış sonuç ölçümleri nedeniyle travmatik beyin hasarı araştırmalarında çoğunlukla kemirgenler kullanılmaktadır. Tıp literatüründe, travmatik beyin hasarlarını taklit etmeye çalışan farklı hayvan modelleri bulunmaktadır. Bunların her biri, belirli bir travmatik beyin hasarı tipini yeniden üretmek ve simüle etmek için tasarlanmıştır. Bu anlamda, günümüzde mevcut olan farklı modeller, uygulanan enerji alışverişinin tipine (direkt hasar-indirekt hasar) veya hasarın tipine (fokal veya yaygın) göre kategorize edilebilir.⁶ Aşağıda, çalışmalarda en çok tercih edilen travma modelleri sıralanmıştır.

KAFATASININ ÜZERİNE AĞIRLIK DÜŞÜRME MODELİ

Bu tip modelde yaralanma, doğrudan kafatasına (kraniyotomi olsun veya olmasın) bir darbe ile tetiklenir. Geleneksel olarak, deney hayvanının kafatasına ağırlığı bilinen bir kütlelen düşürülmesi ile gerçekleştirilir. Yaralanmanın büyüklüğü ağırlığın kütleline ve düşürüldüğü yüksekliğe bağlıdır. Bu model tarihi süreçte önce Feeney, sonrasında ise Shohami tarafından kullanılmıştır. Feeney'nin ağırlık düşürme modelinde ağırlık kraniotomi yapılmış sağlam dura üzerine düşürülerek kortikal kontüzyon oluşturulur. Morfolojik olarak, yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde beyaz cevherdeki kanamalardan, 24 saat içinde nekrotik bir boşluk gelişimine kadar ilerler. Kaviteasyonun sonraki 2

hafta boyunca genişlediği görülür.⁷ Shohami ağırlık düşürme modelinde ise; serbest düşen 333 gr ağırlığında bir çubuk 2-3 cm yükseklikten 32-40 gr ağırlığındaki fareye düşürülür. Fare bir platforma yerleştirilir ve çubuğun künt, silikon kaplı ucu açıkta kalan kafatasına düşer. Travma sonrasında hem nörolojik bozulma hemde kan beyin bariyerinde bozulma meydana gelir.⁸ Hem Feeney hem de Shohami tarafından geliştirilen modeller beyinde fokal hasarın oluşmasına neden olur.

Buna karşılık Marmarou ve ark. tarafından geliştirilen model diffüz beyin hasarına neden olur. Travma aletinin ana prensibi metallere yapılmış 450 gram ağırlığın yer çekiminin etkisi ile metal boru içerisinden sıçanların kafatasındaki metal diske düşürülmesinden ibarettir. Bu modelde, travma aleti 2.15 m boyunda, iç çapı 19 mm, dış çapı 25 mm olan metal bir boru, bu boruya ait vertikal bir sabitleyici, sıçanların yerleştirildiği 12x12x43 cm ebatlarında metal muhafaza ile korunmuş 10 cm kalınlığında köpük madde, 3 mm yüksekliğinde, 10 mm çapında paslanmaz çelikten metal disk ve 50 gram ağırlığında 18 mm çapında 5 adet metalik segment içermektedir. Kraniyumda, bregma ve lambda noktaları arasındaki orta hatta siyanoakrilik yapıştırıcı ile parietal kemiğe 10 mm çapındaki paslanmaz çelik disk monte edilir. Marmarou'nun modeli, özellikle korpus kallozum, internal kapsül, optik yollar, serebral ve serebellar pedünküller ve beyin sapındaki uzun yollarda nöronların, aksonların, dendritlerin ve mikro damarların yaygın ve iki taraflı hasarı ile karakterize edilir. En önemli sorun, solunum depresyonuna bağlı yüksek mortalite oranıdır.⁹ Bu nedenle zaman içinde modifiye yöntemler geliştirilmiştir. Ucar ve ark. 300-450 gr metal ağırlığın 1 metre yükseklikten düşürülmesi sonrasında kafa travması oluşturmuşlardır.¹⁰ Biz de, yapmış olduğumuz kafa travması çalışmalarımızda bu yöntemi kullanmayı tercih ediyoruz.^{11,12} Bu yöntemde; deney hayvanları, 18-21°C oda sıcaklığındaki kontrollü koşullar altında bir kafese yerleştirilir ve travma oluşmadan önce 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodik koşullarına tabi tutulur. Travmadan önce, her hayvana intraperitoneal olacak şekilde 30 mg/kg kloral hidrat enjeksiyonu ile anestezi uygulanır. Bu şekilde trakeal entübasyon olmadan spontan soluyabilirler. Kan basıncı femoral arterden izlenir. Solunum hızları, kalp hızları ve rektal vücut sıcaklıkları takip edilir. Travma cihazı, kemik mumu ile sıçanın kafatası tepe noktasına sabitlenen metalik bir kask üzerine yerçekimi ile serbestçe düşen çelik ağırlığı olan bir pleksiglas tüp sütunundan oluşur (Resim 1).

300-450 gr arasında değişkenlik gösteren çelik ağırlık, 1 m'lik yükseklikten pleksiglas tüpün içinden geçirilerek düşürülür. Pelksiglas tüpün iç yüzeyi 20 mm, dış yüzey



RESİM 1: Yazarın kafa travması çalışmalarında kullandığı ağırlık düşürme sistemi. Mavi ok: İç çapı 20 mm, dış çapı 25 mm olan cam boru, Kırmızı ok: 300-450 gr arasında değişkenlik gösteren çelik ağırlık, Beyaz ok: Kask olarak kullanılan 2 mm kalınlığında çelik disk.

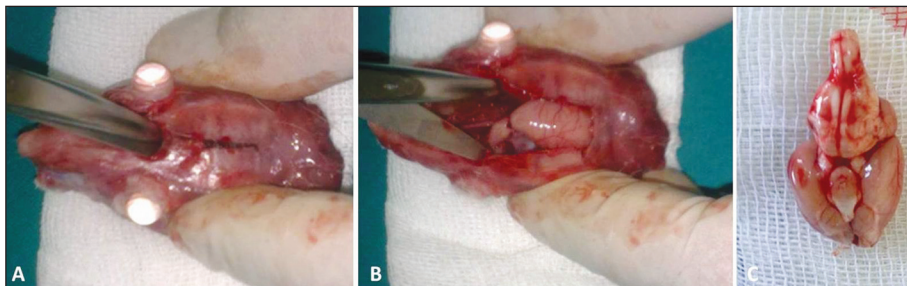
ise 25 mm çapta olup iç yüzey sürtünmeyi azaltmak için ince bir yağlayıcı ile sıvanır. Kask olarak 2 mm kalınlığında çelik disk kullanılır. Anestezi uygulanmış sıçanların her birinin kafa derisi traş edilir ve orta hat insizyonu yapılarak periost açılır. Metalik disk, kemik mumu kullanılarak kafatasının orta kısmına sabitlenir. Hayvanlar köpük yatak üzerine prone pozisyonunda yerleştirilir. Daha sonra pleksiglas tüpün alt ucu doğrudan kaskın üzerine gelecek şekilde düzenlenir ve belirlenen ağırlık düşürülür. Tekrarlanan darbeleri önlemek için ağırlığa esnek olmayan bir ip bağlanır.¹⁰⁻¹²

Travma sonrasında sıçan beyinleri hasarsız bir şekilde çıkarılarak sakrifiye edilir (Resim 2).

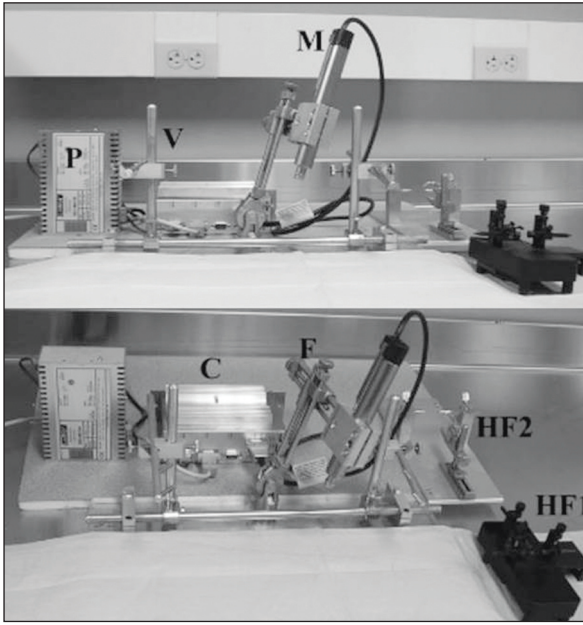
KONTROLLÜ KORTİKAL ETKİ MODELİ

Kontrollü darbe, hava basınçlı veya elektromanyetik metalik bir piston tarafından bregma ve lambda arasında uzanan tek taraflı bir kraniotomi sonrasında ortaya çıkan sağlam duraya uygulanan travma ile gerçekleştirilir. Travma sonrasında alttaki kortekste deformasyon meydana gelir. Bu şekilde akut subdural hematoma, aksonal yaralanma, kontüzyon, kan-beyin bariyeri hasarı gibi durumlar taklit edilir. Bu yöntem öncelikle fokal fasara yol açmakta geniş bir kortikal kayıp, hipokampus ve talamik bölgelerde hasar, sitotoksik ve vazojenik beyin ödemi oluşturmada böylece insanlarda görülen ağır kafa travması modellerini taklit etmektedir. Kullanılan çarpma hızı, çarpma düzeneğini etkileyen basınca bağlı olarak 0,5-10 m/s arasındadır. Kortikal deformasyonun derinliği, silindiri tutan çapraz çubuğun dikey olarak ayarlanmasıyla 1-3 mm arasında kontrol edilir ve değiştirilebilir. Darbe süresi ise 25-250 ms arasında ayarlanabilir. Bu yaralanma modelinin diğer travma modellerine göre avantajı, zaman, hız ve çarpma derinliği gibi mekanik faktörlerin kontrol edilebilmesinin kolaylığıdır. Ek olarak, bu modelde ağırlık düşürme modellerinde görülen geri tepme yaralanması riski görülmez.^{13,14}

Kontrollü kortikal etki modeline örnek Dr. Mehmet Bilgen tarafından tasarlanan travma aleti gösterilebilir (Resim 3). Model, sinir dokusunda kontüzyon oluşturma prensibine dayanır. Bilgisayar kontrollü mekatronik parçalardan inşa edilen alet, sıçan, fare ve diğer deney hayvanlarında beyin ve omurilik travmalarını modelleme özelliğine sahiptir. Sinir dokusuna hasar vermek amacıyla tasarlanmış metal uçları vardır. Uçlar, beyin veya omurilik hasarına veya hayvanın cinsine göre değişik ölçülerde yapılabilir. Uçların nöral dokuya çarpma anındaki hızı ve doku yüzeyinde yapmış olduğu penetrasyonun derinliği ve süresi trav-



RESİM 2: A: Klempin burr hole içine yerleştirilmesi; B: Klempin burr hole içine yerleştirilip, açılmaya çalışılması manevrasıyla kranyum ikiye ayrılması; C: Diseksiyonla çıkarılan sıçan beyini. (Resimler yazarın kendi çalışmalarından alınmıştır.)



RESİM 3: Dr. Mehmet Bilgen tarafından tasarlanan travma aleti. M=Motor, S=mil, C=elektronik servo kontrol / sürücü, p=güç kaynağı, F=xyz çerçeve, V=Omurilik ve omurga desteklemek için dikey direkler, HF1/HF2=yaralanma çalışmaları ve travma için stereotaksik baş çerçeveleri.

manın şiddetini belirleyici ana parametrelerdir. Bu parametrelerin değerleri, dokuda oluşturulmak istenen hasarın derecesine göre ayarlanabilir. Fare modelinde travma aparatı sensorimotor kortekse 3 mm çaplı vurucu uç, 1,5 m/s vurucu hız, 80 ms temas süresince 1 mm derinlikte kullanılmıştır.¹⁴

BALON ŞİŞİRMESİNE BAĞLI FOKAL LEZYON MODELİ

Bu model, yer kaplayan oluşum kullanılarak beyinde geçici intrakraniyal hipertansiyon oluşturularak yapılır. Kafa derisi kesilerek kemik açığa çıkarılır ve bregma belirlenir. Bregmanın 1 mm kranialinde ve 4 mm sağında bir noktada diş matkabı ile kemik delinir. Dura mater nazikçe açılır ve balon sistemi 5 mm derinliğe kadar sokulur. Daha sonra sistemdeki kanülden 1 ml'lik bir şırınga vasıtasıyla 60 saniye içinde verilen 100 ml salin ile balon şişirilir. Kanül 10 dakika boyunca klempli tutulur. Bu süre sonunda klempli açılır, balon içeriği çıkarılır ve skalp suture edilir.¹⁵

SIVI VURMALI YARALANMA MODELİ

Bu modelde yaralanma, kraniotomi sonrasında sağlam duraya sıvı basıncı darbesinin uygulanmasıyla sağlanır. Kraniotomi genellikle bregma ve lambda arasında ya verteks ya da sagittal sütürün 4 mm laterale yapılır. Kraniotomi sagittal sütürden 3,5 mm'den daha yakına yapılırsa hem ipsilateral hemde kontrateral kortekste hasar meydana gelir.

Kraniotomi alanına küçük plastik bir kapak yerleştirilir. Cihaz, steril izotonik salin ile doldurulmuş bir pleksiglas silindirik hazneden oluşur. Rezervuarın bir ucunda, hayvanların kafatasına yapıştırılan plastik kapağa bağlanan ve bir tüpe monte edilen bir dönüştürücü bulunur. Silindirik haznenin karşı ucundaki sarkacın çarpması ile oluşan basınç darbesi, sağlam duraya iletilir ve alttaki beyin deformasyonuna neden olur.¹⁶

PREKLİNİK İN VİTRO MODELLER

İn vitro model sistemleri, tekrarlanabilir, daha sık kontrol edilebilen, çevresel olarak izole edilmiş deneyler yapmak için iyi bir platform sağlar. Beyin parankiminin sistemik inflamasyon veya hipoksi/iskemi gibi sistemik etkilenmeler olmadan mekanik uyarılara yanıtını incelemek için kullanılabilirler. Ayrıca daha ucuz olmaları, etik sorun yaratmamaları gibi avantajları vardır. İlâveten, tam beyin dokusu veya ayrılmış hücrelerle çalışma olasılığı vardır. Sonuçlar, insanlardaki travmatik beyin hasarına daha doğru tahmin etmeyi sağlar. Tüm bu nedenlerden dolayı nöroprotektif ajanların araştırılması için tercih edilebilirler.^{17,18} Buna karşın bazı dezavantajları vardır. Örneğin, bu deneyleri yaparken, doku çıkarılırken ve manipülasyon sırasında meydana gelen hasarı her zaman dikkate almamız gerektiğidir. Diğer bir sınırlama ise dokunun sadece sekiz saatlik canlı kalabilmesi nedeniyle bu çalışmaları yürütmek için kısa süreye ihtiyaç olmasıdır.⁶

TRANSEKSİYON

Transeksiyon modelleri, aksotomi ve beyaz cevherde penetran yaralanma çalışmalarına izin verir. Makrotranseksiyon ve mikrotranseksiyon modellemeler şeklinde sınıflandırılabilir. Mikrotranseksiyon modellemede nöritler veya nükleer yapılar gibi belirli hücre partikülleri veya organeller hedeflenir. Makrotranseksiyon modellemede ise doku düzeyinde kültür plakalarında yapışık nöronları kazımak için plastik bir stile, dönen bir çizici veya bıçaklar kullanılarak yapılır. Yaralanmanın şiddeti, lezyonların sayısı artırılarak gerektiği şekilde artırılabilir. Hasarın kapsamı hasarlı hücrelerin oranı ve morfolojik değişiklikleri ile değerlendirilerek ölçülür. Makrotranseksiyon modellemesi eksitotoksites ve glial aktivasyon dahil olmak üzere ikincil yaralanma yollarını incelemek için tercih edilir.^{17,18}

KOMPRESYON

Beyin dokusunun yaralanmasına neden olan fokal yaralanmalar, ağırlık düşürme ve çarpma yöntemleri kullanılarak doku düzeyinde in vitro olarak taklit edilebilir. Yaralanmanın ciddiyeti, kuvvet, derinlik, çarpma tertibatı-

nın şekli ve süre ayarlanarak kontrol edilebilir. Kompresyon modelleri özellikle ikincil yaralanma yollarının incelenmesinde kullanılır. Bu yöntemde, hem uygulanan kuvvetin hem de doku deformasyonunun ölçülmesi zordur. Bu nedenle yaralanma biyomekanikliğinin tam bir karakterizasyonu mümkün değildir.^{6,17,18}

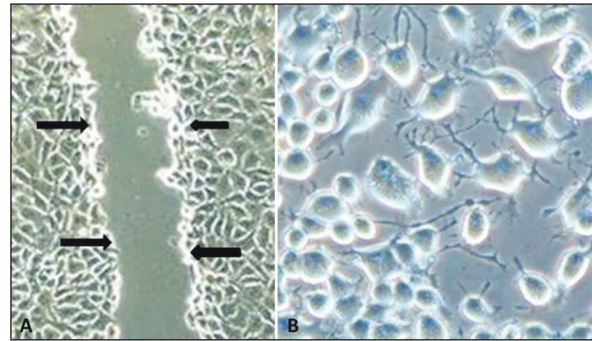
HİDROSTATİK BASINÇ

Kültürlere geçici veya statik basınç uygulanması yaralanmaya neden olur. Statik modeller basıncı yavaşça artırır, ancak hücrel bir yanıt elde etmek için basıncın travmatik beyin yaralanması sırasında meydana gelen seviyelerin çok ötesinde artması gerekir. Bu hidrostatik koşullar altında, beyin dokusu neredeyse sıkıştırılmaz olduğundan, beyin deformasyonu çok küçüktür, bu nedenle aşırı basınç gereksinimine ihtiyaç duyulur. Kapalı bir hazne üzerine bir ağırlık bırakılarak üretilen geçici basınç dalgaları, kapalı kafalı yaralanması sırasında meydana geldiği düşünülen basınç değişikliklerini üretir. Basınç dalgası dokudan geçerken, basınç gradyanları deformasyona neden olur ve bu da yaralanmaya yol açar. Bununla birlikte, doku deformasyonunun doğrulanması zor olabilir.^{17,19} Hidrostatik basınç, kompresyondan farklıdır, çünkü sabit bir basınç uygulanır.

HÜCRE ÇİZİK MODELLERİ

Yukarıda belirtilen modellerin hepsinin ortak dezavantajı, mevcut klinik travmatik beyin hasarının anlayışını tam ola-

rak tasvir edememeleridir. İkincil yaralanma süreçlerini araştırmak için, hücreleri önemli ölçüde yaralayan, ancak onları öldürmeyen bir model daha uygundur (Resim 4). Bu model, spesifik ikincil yaralanmaya yol açan bir dizi farklı sinyal yolunu tetikler. Bu nedenle ölümcül olmayan travmatik nöronal hasarı taklit etmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu model, önceden belirlenmiş genlik ve süreye sahip kademeli bir basınç darbesi uygulandığında deforme olan esnek bir silastik tabanlı altı oyuklu kültür plakalarında kültürlenmiş sıçan astrositleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.^{20,21}



RESİM 4: Yazarın kendi çalışmalarında kullandığı hücre çizik modeli.²¹ Oklar çizik sonrası yara kenarlarını göstermekte olup (A) hücrelerin in vivo duruma benzer şekilde çoğalma, göç etme ve farklılaşmaları ile tamir yaptıkları alanı (B) işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rostami E. Traumatic brain injury models in animals. *Methods Mol Biol.* 2016;1462:47-59. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_4.
2. Phipps HW. Systematic review of traumatic brain injury animal models. *Methods Mol Biol.* 2016;1462:61-88. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_5.
3. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx.* 2005;2(3):410-22. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410.
4. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(4):397-407. doi: 10.1016/j.nec.2016.06.002.
5. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralt A, Shah SB, et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell Mol Neurobiol.* 2017;37(4):571-85. doi: 10.1007/s10571-016-0400-1.
6. Sempere L, Rodríguez-Rodríguez A, Boyero L, Egea-Guerrero JJ. Experimental models in traumatic brain injury: from animal models to in vitro assays. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2019;43(6):362-72. doi: 10.1016/j.medint.2018.04.012.
7. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res.* 1981;211(1):67-77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6.
8. Chen Y, Constantini S, Trembovier V, Weinstock M, Shohami E. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits. *J Neurotrauma.* 1996;13(10):557-68. doi: 10.1089/neu.1996.13.557.
9. Prieto R, Tavazzi B, Taya K, Barrios L, Amorini AM, Di Pietro V, et al. Brain energy depletion in a rodent model of diffuse traumatic brain injury is not prevented with administration of sodium lactate. *Brain Res.* 2011;1404:39-49. doi: 10.1016/j.brainres.2011.06.006.
10. Ucar T, Tanriover G, Gurer I, Onal MZ, Kazan S. Modified experimental mild traumatic brain injury model. *J Trauma.* 2006;60(3):558-65. doi: 10.1097/01.ta.0000209172.75637.db.
11. Mete M, Alpay S, Aydemir I, Unsal UU, Collu F, Özel HF, et al. Therapeutic effects of Lacosamide in a rat model of traumatic brain injury: a histological, biochemical and electroencephalography monitoring study. *Injury.* 2021;52(4):713-23. doi: 10.1016/j.injury.2021.02.055.
12. Mete M, Aydemir I, Unsal UU, Collu F, Vatandas G, Gurcu B, et al. Neuroprotective effects of oleocanthal, a compound in virgin olive oil, in a rat model of traumatic brain injury. *Turk Neurosurg.* 2018;28(6):858-65. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21417-17.2.
13. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(2):128-42. doi: 10.1038/nrn3407.

14. Bilgen M. A new device for experimental modeling of central nervous system injuries. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):219-26. doi: 10.1177/1545968305278635.
15. Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, Grau M, Cabello A, Gomez-Escalonilla C. Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci*. 2000;174(1):40-6. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00288-9.
16. Schmidt RH, Grady MS. Regional patterns of blood-brain barrier breakdown following central and lateral fluid percussion injury in rodents. *J Neurotrauma*. 1993;10(4):415-30. doi: 10.1089/neu.1993.10.415.
17. Morrison B 3rd, Elkin BS, Dollé JP, Yarmush ML. In vitro models of traumatic brain injury. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011;13:91-126. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071910-124706.
18. Kumaria A. In vitro models as a platform to investigate traumatic brain injury. *Altern Lab Anim*. 2017;45(4):201-11. doi: 10.1177/026119291704500405.
19. Panickar KS, Jayakumar AR, Norenberg MD. Differential response of neural cells to trauma-induced free radical production in vitro. *Neurochem Res*. 2002;27(1-2):161-6. doi: 10.1023/a:1014875210852.
20. Ellis EF, McKinney JS, Willoughby KA, Liang S, Povlishock JT. A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes. *J Neurotrauma*. 1995;12(3):325-39. doi: 10.1089/neu.1995.12.325.
21. Mete M, Aydemir I, Ünlü Ünsal Ü, Duransoy YK, Tuğlu İM, Selçuki M. Neuroprotective effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and conditioned medium in mechanically injured neuroblastoma cells. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1900-7. doi: 10.3906/sag-1507-187.