

Peran reseptor glutamat NMDA terhadap kejang pada stroke iskemik akut: *scoping review*

The role of NMDA glutamate receptors on seizures in acute ischemic stroke: scoping review

Budi Cahyono*, Ismail Setyopranoto**, Amelia Nur Vidyanti**

*SMF Saraf RSUD Purworejo, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstract

Keywords:
NMDA, ischemic stroke, seizures, glutamate, post-stroke epilepsy

Acute ischemic stroke is a medical condition frequently accompanied by seizure as its complication, which may affect the patient's prognosis. N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors play an important role in the excitotoxicity process that causes neuronal cell damage following ischemia. Overactivation of NMDA receptor contributes to increased intracellular calcium level leading to neuronal damage and potential seizure occurrence. Recent studies have shown that NMDA receptors not only mediate neuronal damage, but also play a role in the mechanism of post-stroke epileptogenesis. This scoping review aims to explore the mechanism of NMDA receptors in the occurrence of seizures in acute ischemic stroke, as well as the potential of NMDA receptor antagonists as anticonvulsant therapy.

Abstrak

Kata kunci:
NMDA, stroke iskemik, kejang, glutamat, epilepsi pascastroke

Stroke iskemik akut merupakan kondisi medis yang sering kali disertai dengan komplikasi kejang, yang dapat mempengaruhi prognosis pasien. Reseptor glutamat N-methyl-D-aspartate (NMDA) memainkan peran penting dalam proses eksitotoksitas yang menyebabkan kerusakan sel saraf setelah iskemia. Aktivasi berlebihan reseptor NMDA berkontribusi pada peningkatan kadar kalsium intraseluler yang menyebabkan kerusakan neuron dan potensi terjadinya kejang. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa reseptor NMDA tidak hanya memediasi kerusakan saraf, tetapi juga berperan dalam mekanisme epileptogenesis pascastroke. Scoping review ini bertujuan untuk mengeksplorasi mekanisme reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut, serta potensi antagonis reseptor NMDA sebagai terapi antikonvulsan.

Correspondence:
yoyon146@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke iskemik akut terjadi akibat oklusi pembuluh darah arteri serebral yang mengganggu aliran darah ke otak, mengakibatkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi penting bagi sel-sel saraf. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme sel otak yang dapat memicu kerusakan jaringan saraf secara permanen.^{1,2} Stroke iskemik menyumbang sekitar 85% dari semua jenis stroke, menjadikannya salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.³ Pada fase akut, respons otak terhadap iskemia sangat kompleks dan melibatkan banyak mekanisme patologis, termasuk eksitotoksitas glutamat, stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis.⁴

Salah satu mekanisme kunci dalam patofisiologi stroke iskemik adalah eksitotoksitas yang dimediasi oleh pelepasan glutamat yang berlebihan.⁵ Glutamat adalah neurotransmitter utama yang bertanggung jawab atas eksitasi neuron dalam sistem saraf pusat.⁶ Pada

kondisi normal, glutamat dilepaskan secara teratur dan berikatan dengan reseptor di permukaan sel saraf untuk mengatur transmisi sinaptik. Namun, pada kondisi iskemik, neuron yang mengalami depolarisasi secara masif melepaskan glutamat ke ruang ekstraseluler, yang kemudian mengaktifasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) di permukaan neuron lain.¹

Aktivasi reseptor NMDA memfasilitasi masuknya ion kalsium (Ca^{2+}) ke dalam sel saraf.¹ Peningkatan kadar kalsium intraseluler yang berlebihan memicu serangkaian reaksi biokimia yang merusak, termasuk aktivasi enzim protease, fosfolipase, dan endonuklease, yang semuanya berkontribusi pada degradasi struktur seluler dan kerusakan DNA. Kondisi ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel saraf melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis.⁷ Aktivasi berlebihan reseptor NMDA juga memainkan peran penting dalam terjadinya kejang pada fase akut

stroke iskemik, yang dapat memperburuk kerusakan otak dan mempengaruhi prognosis pasien.^{1,8,9}

Kejang pascastroke merupakan salah satu komplikasi yang sering kali terabaikan tetapi memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien.¹⁰ Kejang dapat terjadi segera setelah onset stroke atau beberapa hari setelahnya dan diketahui berpotensi berkembang menjadi epilepsi pascastroke.^{8,11} Kejang yang terjadi selama fase akut stroke umumnya disebabkan oleh peningkatan aktivitas eksitatorik yang dimediasi oleh reseptor NMDA.^{1,9} Oleh karena itu, memahami peran reseptor NMDA dalam patofisiologi stroke iskemik dan kejadian kejang pascastroke sangat penting dalam mengembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif.

Scoping review ini bertujuan untuk mengeksplorasi mekanisme reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut, serta potensi antagonis reseptor NMDA sebagai terapi antikonvulsan.

METODE

Tinjauan ini menggunakan pendekatan *scoping review* dengan mencari literatur yang relevan dari *database* seperti PubMed, Wiley, EBSCO, SCOPUS, Google scholar dan *database* perpustakaan UGM. Artikel yang diterbitkan antara tahun 2013 hingga 2023 dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang melibatkan penelitian pada model hewan mengenai peran reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut.

Mengidentifikasi pertanyaan *scoping review*

Tahap ini merupakan tahap utama sebagai dasar isi suatu *scoping review*. Pertanyaan *scoping review* didasarkan pada fenomena yang akan diteliti. Tahap ini menentukan aspek-aspek penting yang akan dibahas pada penelitian. Penyusunan pertanyaan penelitian dalam *review* ini, menggunakan *framework population, exposure, outcome* (PEO) atau *population, exposure, theme* (PET) yang tercantum pada **Tabel 1**.

Berdasarkan *framework* PEO/PET yang sudah ditentukan, pertanyaan *scoping review* yang mungkin dipilih adalah, bagaimana peran reseptor glutamat NMDA dengan kejadian kejang pada pasien stroke iskemik akut?

Tabel 1. PEO atau PER pencarian literatur

<i>Population</i>	<i>Exposure</i>	<i>Outcomes/Themes</i>
Pasien dengan stroke iskemik akut	Reseptor glutamat NMDA	Kejadian kejang atau epilepsi pascastroke iskemik akut

Keterangan: NMDA: N-methyl-D-aspartate.

Mengidentifikasi penelitian yang relevan

Setelah mengidentifikasi pertanyaan *scoping review*, langkah selanjutnya adalah mengidentifikasi artikel yang relevan, hal ini dilakukan dengan menentukan parameter kunci berupa kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan pertanyaan *scoping review*, maka kriteria inklusi yang dapat disusun adalah: (1) Populasi dengan kondisi stroke iskemik akut dan kejang, (2) Keterlibatan reseptor NMDA, (3) Artikel diterbitkan dalam bahasa Inggris, (4) Penelitian primer hewan coba, serta (5) Artikel diambil dari *database* PubMed, Wiley, EBSCO, SCOPUS, Google scholar dan *database* perpustakaan UGM. Sementara kriteria eksklusi yaitu: (1) Artikel jenis *opinion papers*, *systematic review*, *literature review*, *narrative review*, *case report*.

Pencarian literatur

Pencarian literatur dalam kajian ini menggunakan *database* sesuai kriteria inklusi dengan menggunakan *Boolean operators* “AND/OR”. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu NMDA *receptor*, *glutamate*, *acute ischemic stroke*, *seizure*, *epilepsy* dan *pathophysiology* menggunakan *Boolean operators* “AND/OR” menjadi “NMDA *receptor* and *glutamate* and *acute ischemic stroke* and *seizure* or *epilepsy* and *pathophysiology*”. Artikel yang sudah didapatkan dilakukan analisis, perbedaan, dan duplikasi. Proses pencarian dan pemilihan artikel sebagai literatur dilakukan dengan menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).¹²

Ekstraksi data

Ekstraksi data dilakukan pada artikel yang memenuhi kriteria. Data yang diekstraksi adalah data penelitian yang relevan seperti karakteristik subjek, metode, intervensi, dan hasil penelitian.

Sintesis data

Data yang telah diekstraksi dirangkum dalam tabel dan dianalisis secara naratif.

HASIL DAN DISKUSI

Seleksi studi

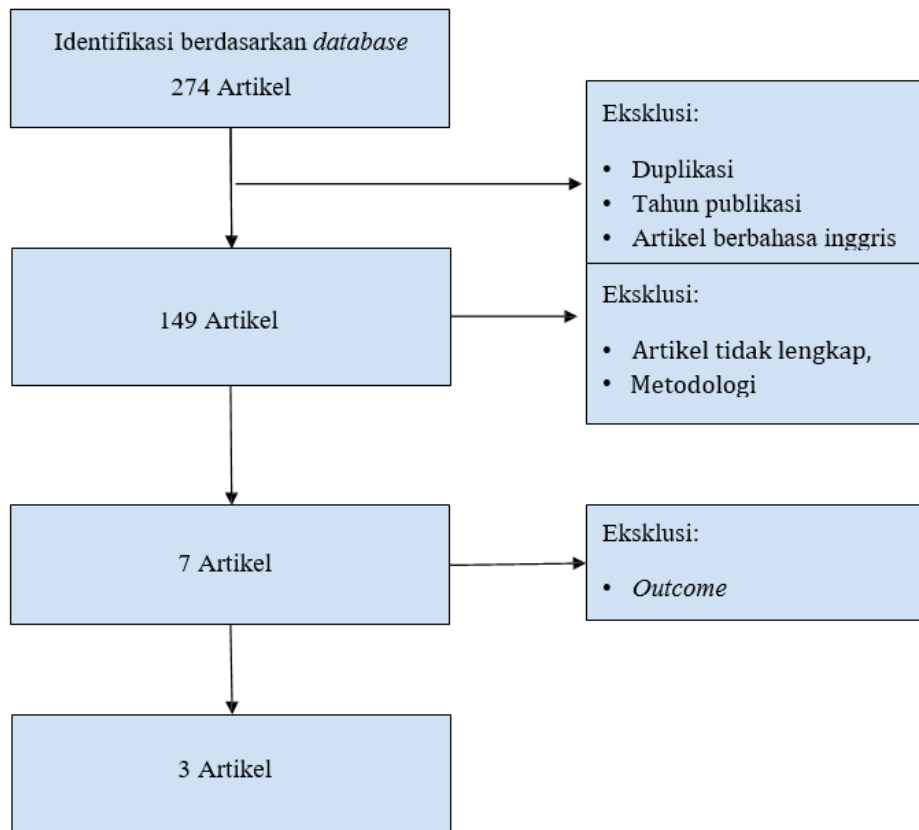
Seluruh artikel yang didapatkan melalui *database* sesuai kriteria inklusi, didapatkan 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan 65 artikel yang dieliminasi karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Rincian proses seleksi artikel dapat ditinjau pada **Gambar 1**.

Karakteristik studi

Karakteristik penelitian yang relevan mencakup informasi mengenai peran reseptor glutamat NMDA terhadap kejang pada stroke iskemik akut disusun pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**.

Penelitian mengenai peran reseptor NMDA dalam

patofisiologi stroke iskemik akut menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara peningkatan aktivitas reseptor ini dengan kejadian kejang dan kerusakan neuron.^{1,7,9} Eksitasi berlebihan dari reseptor NMDA oleh glutamat mengarah pada peningkatan influks ion kalsium ke dalam sel saraf, yang kemudian memicu serangkaian proses seluler destruktif.^{1,7}



Gambar 1. Diagram *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA)

Eksitotoksisitas glutamat pada stroke iskemik akut

Eksitotoksisitas adalah kondisi di mana jumlah neurotransmitter eksitatorik, terutama glutamat, dilepaskan dalam jumlah besar yang abnormal, sehingga menyebabkan kerusakan neuron.⁷ Pada stroke iskemik, suplai darah yang terganggu mengakibatkan penurunan kadar ATP dalam neuron, yang menyebabkan kegagalan pompa ion Na^+/K^+ -ATPase. Akibatnya, neuron mengalami depolarisasi yang menyebabkan pelepasan glutamat secara berlebihan ke dalam sinaps.¹³ Glutamat ini kemudian berikatan dengan berbagai reseptor di membran pascasinaps, termasuk reseptor NMDA, yang dikenal sangat sensitif terhadap ion kalsium.¹⁴

Reseptor NMDA adalah salah satu reseptor ionotropik yang sangat penting dalam proses transmisi sinaptik dan plastisitas sinapsis, terutama dalam pengaturan memori dan pembelajaran.^{1,15} Namun, ketika aktivasi reseptor ini tidak terkontrol, terutama

pada kondisi iskemik, hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel melalui peningkatan kadar ion kalsium intraseluler.¹³ Ion kalsium yang berlebihan di dalam sel saraf memicu aktivasi berbagai jalur molekuler yang menyebabkan apoptosis, termasuk aktivasi enzim degradasi protein seperti kalpain, fosfolipase, serta aktivasi jalur mitokondria yang menyebabkan pelepasan sitokrom C dan aktivasi kaspase.^{7,16}

Dalam konteks stroke iskemik akut, eksitotoksisitas glutamat dianggap sebagai salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan jaringan otak.¹ Selain merusak neuron, glutamat juga dapat mempengaruhi sel glial dan menyebabkan inflamasi jaringan, yang semakin memperparah cedera iskemik.¹⁷ Oleh karena itu, penghambatan jalur eksitotoksisitas melalui antagonisme reseptor NMDA menjadi strategi potensial dalam mencegah kerusakan saraf yang lebih lanjut.¹⁴

Reseptor NMDA dan jalur pensinyalan kalsium

Reseptor NMDA terdiri dari beberapa subunit, yang paling dominan adalah subunit GluN1, GluN2A-D, dan GluN3. Subunit GluN2B dan GluN2C diketahui sangat penting dalam proses eksitotoksitas yang terkait dengan stroke iskemik.^{7,18} Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi reseptor NMDA yang

mengandung GluN2B (NR2B) meningkat setelah terjadinya stroke, terutama pada wilayah yang mengalami kerusakan otak parah, seperti korteks dan hipokampus.¹⁹ NR2B mengaktifkan jalur *Ca²⁺-dependent downstream* yang memediasi kematian neuron dengan berikatan pada DAPK1 dan kompleks PSD-95/nNOS.¹³

Tabel 2. Karakteristik studi untuk perubahan reseptor NMDA pada stroke iskemik

Penelitian	Subjek	Metode	Intervensi	Hasil
Holmes <i>et al.</i> , 2017 ¹⁸	Tikus jantan WT (GluN2C ^{+/+}) dan tikus GluN2C KO/ <i>nß-galactosidase knockout</i> (GluN2C ^{-/-}) dengan latar belakang C57BL/6 dan >F7, digunakan untuk menginduksi stroke.	Eksperimental	Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk wilayah penumbra WT (GluN2C ^{+/+}) dan tikus KO (GluN2C ^{-/-}) setelah 15 menit dan reperfusi 7 hari.	Kelompok GluN2C KO memiliki jumlah neuron yang bertahan hidup yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok WT. Temuan ini menunjukkan bahwa GluN2C memberikan efek neuroprotektif terhadap iskemia serebral secara <i>in vivo</i> , dan tanpa adanya ekspresi GluN2C, neuron menjadi lebih rentan terhadap gangguan iskemik

Keterangan: WT: *wild type*; KO: *knockout*.

Selain itu, reseptor NMDA juga berperan dalam regulasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam neuroplastisitas dan respons inflamasi. Pada fase awal iskemia, aktivasi reseptor NMDA dapat memicu aktivasi jalur pensinyalan *cAMP response element-binding protein* (CREB) yang berperan dalam regulasi ekspresi faktor neurotropik, seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang berfungsi dalam perbaikan neuron. Namun, jika stimulasi NMDA berlebihan, respons ini dapat bergeser dari mekanisme perbaikan ke kerusakan neuron, terutama melalui peningkatan aktivasi jalur proapoptotik.^{7,13}

Peran antagonis NMDA dalam terapi stroke

Mengingat peran penting reseptor NMDA dalam patofisiologi stroke iskemik, berbagai upaya telah dilakukan untuk mengembangkan agen farmakologis yang dapat menghambat aktivitas reseptor ini. Antagonis reseptor NMDA, seperti memantine, MK-801, dan ketamin, telah diuji dalam berbagai model hewan dan studi klinis manusia.^{20,21} Memantine, misalnya, bekerja sebagai antagonis nonkompetitif terhadap reseptor NMDA dengan mengurangi influks ion kalsium berlebih tanpa sepenuhnya memblokir aktivitas fisiologis reseptor tersebut, yang menjadikannya agen terapeutik potensial.⁷

Antagonis reseptor NMDA terbukti efektif dalam mengurangi ukuran infark pada model hewan stroke, serta mengurangi kejadian kejang dan menghambat proses epileptogenesis.^{21,22} Namun, penggunaan klinisnya masih dibatasi oleh efek samping, seperti gangguan kognitif dan psikotomimetik, yang

berhubungan dengan antagonisme reseptor NMDA di area otak lainnya yang tidak terlibat dalam iskemia.^{7,14}

Ekspresi subunit reseptor NMDA pada stroke iskemik akut

Penelitian eksperimental pada model hewan telah mengidentifikasi perubahan signifikan dalam ekspresi subunit reseptor NMDA, terutama pada NR2B, setelah terjadinya iskemia serebral. Subunit ini terbukti meningkat secara signifikan di area otak dengan kerusakan parah akibat iskemia, seperti korteks serebral dan hipokampus.¹⁹ Studi yang dilakukan oleh Liu *et al.*¹⁹ menunjukkan bahwa ekspresi NR2B meningkat dalam beberapa jam setelah onset iskemia pada model tikus dengan stroke. Peningkatan ekspresi ini berhubungan dengan peningkatan kejadian kejang pada fase akut stroke, menandakan bahwa NR2B memiliki peran kunci dalam mediasi eksitotoksitas glutamat yang memicu kejang.

Selain NR2B, subunit GluN2C juga memiliki peran penting dalam pengaturan influks ion kalsium melalui kanal reseptor NMDA. Penghapusan subunit GluN2C dalam model hewan menunjukkan penurunan signifikan dalam keparahan kerusakan otak dan kejadian kejang pascastroke. Tikus yang diinduksi dengan stroke tetapi kekurangan subunit GluN2C mengalami pengurangan ukuran infark dan memiliki tingkat kelangsungan hidup neuron yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus kontrol. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa subunit GluN2C memainkan peran protektif dalam regulasi aktivitas reseptor NMDA selama kondisi iskemik.¹⁸

Tabel 3. Karakteristik studi untuk potensi kejang pada deregulasi reseptor NMDA dan potensi antagonis reseptor NMDA

Penelitian	Subjek	Metode	Intervensi	Hasil
Acutain <i>et al.</i> , 2021 ²³	Tikus wistar diberi injeksi shGluN2A untuk menginduksi reduksi ekspresi GluN2A dan kemudian dilakukan kultur neuron hipokampal	Eksperimental	Evaluasi kejadian kejang dan kemampuan memori	Penurunan ekspresi GluN2A mengubah rasio GluN2A/GluN2B tanpa mengubah ekspresi subunit GluN2B lainnya. Hewan-hewan ini menunjukkan peningkatan kerentanan kejang. Deregulasi dalam ekspresi GluN2A di hipokampus dikaitkan dengan kerentanan kejang dan mekanisme memori-pembelajaran.
Punnakkal <i>et al.</i> , 2017 ²⁴	Tikus Wistar jantan dan betina yang dikelompokkan sebagai neonatus (P5–P10) dan tikus remaja (P11–P16). Setelah itu, irisan hipokampus diambil dan dibuat kejang dengan aplikasi cairan serebrospinal buatan yang mengandung kalium tinggi tetapi tidak mengandung magnesium	Eksperimental	Tikus diberikan pan-antagonis reseptor NMDA (AP5). EFE direkam dari area CA1 dan DG hipokampus.	Terlepas dari kelompok usia, CA1 dan DG menunjukkan aktivitas epilepsi. Pemberian pan-antagonis reseptor NMDA AP5 dapat mengurangi jumlah EFE secara signifikan.

Keterangan: shGluN2A: *short hairpin RNA anti-GluN2A*; EFE: *epileptiform event*; CA1: cornu ammonis 1; DG: gyrus dentatus.

Aktivasi reseptor NMDA dan eksitotoksisitas

Eksitotoksisitas adalah salah satu mekanisme utama yang menghubungkan aktivasi reseptor NMDA dengan kejadian kejang pada stroke iskemik.^{1,9} Studi eksperimental menunjukkan bahwa neuron yang mengalami aktivasi berlebihan oleh glutamat mengalami peningkatan influks kalsium, yang pada gilirannya mengaktifkan jalur pensinyalan apoptosis dan inflamasi. Kelebihan kalsium intraseluler mengaktifkan berbagai enzim proteolitik, seperti kalpain, yang merusak struktur sitoskeleton dan protein integral seluler lainnya, mengarah pada kematian neuron.^{13,16}

Penelitian juga menunjukkan bahwa aktivasi reseptor NMDA tidak hanya mempengaruhi neuron, tetapi juga sel-sel glial yang berperan dalam menjaga lingkungan mikro otak. Sel-sel mikroglia, yang berfungsi sebagai sel imun utama di otak, menunjukkan aktivasi yang signifikan setelah terpapar glutamat yang berlebihan, yang kemudian memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α . Pelepasan sitokin ini memperparah kerusakan jaringan dengan menyebabkan peradangan di sekitar area infark, yang semakin memperburuk kerusakan sel otak dan berpotensi memicu kejadian kejang lebih lanjut.^{17,25}

Kejang pada fase akut stroke iskemik

Stroke merupakan penyebab kejang paling umum pada populasi lansia.²⁶ Dalam beberapa penelitian, kejadian kejang pada pasien stroke berhubungan erat dengan eksitotoksisitas glutamat

yang dimediasi reseptor NMDA.^{1,8,9} Pada model *in vitro* epilepsi pascastroke, terjadi peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler dan cedera akibat glutamat yang memproduksi aktivitas epileptiform pada neuron hipokampus. Ini menunjukkan bahwa peningkatan eksitasi reseptor NMDA oleh glutamat secara langsung memicu terjadinya kejang. Pemberian antagonis reseptor NMDA pada model epilepsi pascastroke berhasil mengurangi aktivitas kejang, mendukung peran penting reseptor ini dalam mekanisme kejadian kejang pascastroke.²⁷

Pada manusia, kejang pascastroke sering kali terjadi dalam 24–48 jam pertama setelah onset stroke, dan pasien dengan kejang pascastroke memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami epilepsi pascastroke.²⁰ Dalam studi klinis, pasien dengan kejadian kejang pascastroke memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa kejang.^{6,11} Ini menunjukkan bahwa kontrol terhadap aktivitas kejang, termasuk melalui modulasi aktivitas reseptor NMDA, dapat berperan penting dalam memperbaiki hasil klinis pada pasien stroke iskemik.

Penggunaan antagonis NMDA pada pengobatan

Antagonis reseptor NMDA, seperti memantine dan MK-801, telah banyak diteliti dalam upaya untuk mengurangi eksitotoksisitas dan mencegah kerusakan neuron yang lebih lanjut pada stroke iskemik. Memantine, yang merupakan antagonis nonkompetitif NMDA, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam model hewan dengan stroke. Dalam beberapa studi, pemberian memantine pada fase akut stroke

mampu mengurangi ukuran infark dan mencegah kerusakan saraf yang lebih lanjut dengan cara menekan influks kalsium berlebihan melalui reseptor NMDA.^{14,29}

Eksitotoksisitas yang diinduksi oleh reseptor NMDA terjadi melalui peningkatan kalsium intraseluler, yang mengaktifkan jalur pensinyalan apoptosis dan inflamasi.¹⁶ Antagonis reseptor NMDA seperti memantine dan MK-801 menunjukkan potensi dalam mengurangi kejadian kejang dengan cara menghambat aliran ion kalsium melalui reseptor NMDA.¹⁹ Potensi penggunaan antagonis ini sebagai terapi antikonvulsan pada stroke iskemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut, namun hasil awal menunjukkan efek neuroprotektif yang menjanjikan.

RANGKUMAN

Reseptor NMDA memainkan peran penting dalam patofisiologi kejadian kejang pada stroke iskemik akut. Regulasi yang tepat terhadap aktivitas reseptor ini dapat menjadi kunci dalam mencegah kejadian kejang dan mengurangi kerusakan saraf pada pasien stroke iskemik akut. Antagonis reseptor NMDA menawarkan potensi sebagai terapi antikonvulsan, meskipun data sebagian besar masih terbatas pada penelitian praklinis. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaannya terutama dalam penelitian klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Kaplan-Arabaci O, Acari A, Ciftci P, Gozuacik D. Glutamate scavenging as a neuroreparative strategy in ischemic stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Mar 23;13:866738.
- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022). Ischemic Stroke. *StatPearls*.
- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 2020 Sep 1;48(9):561-6.
- Ghozy S, Reda A, Varney J, Elhawary AS, Shah J, Murry K, Sobeeh MG, Nayak SS, Azzam AY, Brinjkji W, Kadirvel R. Neuroprotection in acute ischemic stroke: a battle against the biology of nature. *Frontiers in Neurology*. 2022 May 31;13:870141.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999 Sep 1;22(9):391-7.
- Nicolo JP, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *NeuroImage: Clinical*. 2019 Jan 1;24:102069.
- Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Molecular brain*. 2018 Dec;11:1-4.
- Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N. Post stroke seizures and epilepsy: from proteases to maladaptive plasticity. *Frontiers in cellular Neuroscience*. 2019 Sep 13;13:397.
- Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *European journal of neurology*. 2019 Jan;26(1):18-e3.
- Zhao Y, Li X, Zhang K, Tong T, Cui R. The progress of epilepsy after stroke. *Current neuropharmacology*. 2018 Jan 1;16(1):71-8.
- Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, Mandrekar J, Mikulik R, Brown Jr RD, Klaas JP. Seizures following ischemic stroke: frequency of occurrence and impact on outcome in a long-term population-based study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016 Jan 1;25(1):150-6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group* T. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, Xin L, Zhang Y, Cui X. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022 Jul 1;151:113125.
- Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in neurobiology*. 2014 Apr 1;115:157-88.
- Jewett, B. E., & Thapa, B. (2022). *Physiology, NMDA Receptor*. StatPearls Publishing.
- Chen S, Xu D, Fan L, Fang Z, Wang X, Li M. Roles of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022 Jan 7;14:797253.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine*. 2011 Jul;17(7):796-808.
- Holmes A, Zhou N, Donahue DL, Balsara R, Castellino FJ. A deficiency of the GluN2C subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is neuroprotective in a mouse model of ischemic stroke. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018 Jan 1;495(1):136-44.
- Liu Z, Zhao W, Xu T, Pei D, Peng Y. Alterations of NMDA receptor subunits NR1, NR2A and NR2B mRNA expression and their relationship to apoptosis following transient forebrain ischemia. *Brain research*. 2010 Nov 18;1361:133-9.
- Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsi & Behavior*. 2011 Dec 1;22(4):617-40.
- Sivakumar S, Ghasemi M, Schachter SC. Targeting NMDA receptor complex in management of epilepsy. *Pharmaceuticals*. 2022 Oct 21;15(10):1297.
- Stanton JA, Williams EI, Betterton RD, Davis TP, Ronaldson PT. Targeting organic cation transporters at the blood-brain barrier to treat ischemic stroke in rats. *Experimental neurology*. 2022 Nov 1;357:114181.
- Acutain MF, Griebler Luft J, Vazquez CA, Popik B, Cercato MC, Epstein A, Salvetti A, Jerusalinsky DA, de Oliveira Alvares L, Baez MV. Reduced expression of hippocampal GluN2A-NMDAR increases seizure susceptibility and causes deficits in contextual memory. *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Apr 9;15:644100.
- Punnakkal P, Dominic D. NMDA receptor GluN2 subtypes control epileptiform events in the hippocampus. *NeuroMolecular Medicine*. 2018 Mar;20:90-6.
- Tröscher AR, Gruber J, Wagner JN, Böhm V, Wahl AS, von Oertzen TJ. Inflammation mediated epileptogenesis as possible mechanism underlying ischemic post-stroke epilepsy. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021 Dec 13;13:781174.
- Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate medical journal*. 2006 Sep;82(971):568-72.
- DeLorenzo RJ, Sun DA, Blair RE, Sombati S. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *International review of neurobiology*. 2007 Jan 1;81:59-84.

28. Phan J, Ramos M, Soares T, Parmar MS. Poststroke seizure and epilepsy: a review of incidence, risk factors, diagnosis, pathophysiology, and pharmacological therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022(1):7692215.
29. Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas PS, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: preclinical and clinical analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023 Jan 19;17:1096372.