Efek Siklofosfamid dan Steroid untuk Penanganan Keracunan Parakuat

Yohanes Robertus, Laura Anasthasya, Yeny Tanoyo

Rumah Sakit Umum Bethesda Serukam, Kabupaten Bengkayang, Kalimantan Barat

Abstrak**: Mortalitas akibat keracunan parakuat sangat tinggi, namun belum ditemukan antidot yang spesifik. Banyak usaha yang telah dilakukan untuk menurunkan mortalitas keracunan parakuat, salah satunya adalah dengan menggunakan siklofosfamid dan steroid. Dilaporkan sebuah kasus keracunan parakuat pada pasien wanita berusia 16 tahun. Penderita datang dengan keluhan muntah-muntah setelah minum racun rumput (Gramoxone®) 6 jam sebelum masuk rumah sakit. Tes urin menunjukkan hasil positif untuk parakuat. Pada pasien diberikan siklofosfamid dan parakuat, dan memperlihatkan respons yang baik. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap peran siklofosfamid dan steroid dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat keracunan parakuat. **J Indon Med Assoc. 2012;62:66-70.
***Kata kunci**: keracunan parakuat, siklofosfamid, steroid*

The Role of Cyclophosphamide and Steroids in Paraquat Poisoning

Yohanes Robertus, Laura Anasthasya, Yeny Tanoyo

Bethesda Serukam General Hospital, Bengkayang District, West Borneo

Abstract:** Mortality rate caused by paraquat poisoning is very high, but there is no specific antidote known. Many attempts have been done to decrease mortality from paraquat poisoning, one of those was cyclophosphamide and steroid therapy. This is a case report of paraquat poisoning in 16 year old patient. Patient came with chief complain of vomitting after drank grass poison (Gramoxone®) 6 hours before admission. Urine test for paraquat was positive. The patient survive after the administration of cyclophosphamide and steroid. The exact role of cyclophosphamide and steroid for decreasing mortality from paraquat poisoning need to be determined. **J Indon Med Assoc. 2012;62:66-70.
***Key words**: paraquat poisoning, cyclosphosphamide, steroid*

Korespondensi: Yeny Tanoyo, Email: yeny.tanoyo@gmail.com

Pendahuluan

Parakuat diklorida, biasa disebut parakuat, adalah herbisida yang digunakan untuk mengendalikan rumput liar di area agrikultural maupun non-agrikultural.[1] Parakuat digunakan di lebih dari 120 negara dan umumnya dijual dalam larutan 20 % dengan merk Gramoxone®. Saat ini parakuat merupakan pestisida ke-3 paling banyak dijual secara global.[2]

Keracunan parakuat pada upaya bunuh diri mengakibatkan beberapa ratus ribu kasus kematian tiap tahunnya. Diperkirakan bahwa 798 000 orang meninggal karena keracunan pestisida yang disengaja pada 1999, lebih dari 75% terdapat di negara berkembang. Parakuat dapat dideskripsikan sebagai agen bunuh diri utama di banyak negara karena sangat toksik. [3]

Keracunan parakuat sistemik ditandai dengan luka bakar saluran pencernaan atas dan juga gagal organ multipel, termasuk paru sebagai target organ utama. Racun tersebut juga memiliki efek terhadap sejumlah organ seperti hati, ginjal, sistem saraf pusat, jantung, kelenjar suprarenal, dan otot. Pada kasus yang fatal, kematian umumnya disebabkan oleh gagal napas akibat edema paru atau fibrosis paru yang terjadi dalam kurun waktu beberapa hari hingga sebulan setelah onset keracunan.[3] Hingga saat ini belum terdapat antidot atau terapi khusus yang diakui sebagai standar tatalaksana baku.

Gejala dan tanda klinis keracunan parakuat tergantung dari dosis parakuat yang tertelan:[4]

- Dosis ringan (<20 mg ion paraquat/kg berat badan): asimtomatik atau mual-muntah dan diare.
- Dosis sedang hingga berat (20-40 mg/kg ion parakuat/kg berat badan): Beberapa pasien dapat bertahan hidup, namun sebagian besar pasien akan meninggal dalam 2-3 minggu karena gagal paru. Gejala-gejala yang dapat ditemukan:
  - Segera: muntah
  - Beberapa jam: diare, nyeri perut, ulserasi mulut dan tenggorokan
  - Satu sampai 4 hari: gagal ginjal, kerusakan hati, hipotensi dan takikardi
  - Satu atau dua minggu kemudian: batuk, hemoptisis, efusi pleura, fibrosis paru dengan penurunan fungsi paru
- Dosis fulminan (>40 mg/kg ion parakuat/kg berat badan): Kematian karena kegagalan multi organ dapat terjadi dalam waktu 1-4 hari. Gejala-gejala yang dapat ditemukan:
  - Efek segera: muntah
  - Beberapa jam sampai beberapa hari: diare, nyeri perut, gagal ginjal dan hati, ulserasi mulut dan esofagus, pankreatitis, miokarditis, koma, dan kejang.

Prognosis kasus keracunan parakuat sangat buruk. Dari seluruh kasus yang ada, 40% akan berakhir dengan kematian dalam kurun waktu seminggu setelah tertelan. Gangguan pernapasan progresif dapat terjadi 5-10 hari setelah onset, atau kadang setelah periode pemulihan. Sekali terbukti ada perubahan pada paru, kemungkinan untuk pulih kembali sangat minim.[5]

Penanganan keracunan parakuat yang pertama adalah memastikan bahwa jalan napas, pernapasan dan sirkulasi berada dalam kondisi baik. Selanjutnya dilakukan usaha sesegera mungkin untuk mengeluarkan sebanyak mungkin parakuat untuk mengurangi absorpsi. Hal itu dilakukan dengan membantu eliminasi racun melalui ginjal. Bilas lambung harus dilakukan dengan hati-hati karena risiko terjadinya cedera esofagus. Suspensi *bentonite* 7% (minimal 500 ml) dimasukkan ke dalam lambung 1-2 jam setelah parakuat tertelan. Bila tidak ada, dapat digunakan *Fuller's earth* - larutan 15% sebanyak 1 liter untuk orang dewasa atau 15 mg/kg berat badan untuk anak-anak, karbon aktif (Norit®) dengan dosis 100 g untuk orang dewasa atau 2 g/kg berat badan untuk anak, atau obat pencahar (contoh: manitol atau magnesium sulfat). Selanjutnya diberikan obat antiemetik untuk mengendalikan muntah. Obat yang dapat digunakan antara lain antagonis SHT3, misalnya Ondansetron 8 mg (5 mg/m^2 untuk anak-anak) dengan suntikan intravena perlahan-lahan atau infus selama 15 menit. Selain itu antiemetik golongan fenotiazin seperti proklorperazin dapat pula diberikan. Antagonis dopamin, seperti metoklopramid, harus dihindari karena dapat berinteraksi dengan dopamin yang mungkin diperlukan untuk fungsi ginjal.[4,5]

Ginjal merupakan jalur utama ekskresi parakuat, oleh karena itu fungsi ginjal harus dipantau dengan seksama dan fungsinya dijaga tetap optimal. Pasien perlu diberi cairan yang adekuat untuk mengoptimalkan pembersihan parakuat dari ginjal, dengan memperhatikan keseimbangan antara cairan dan elektrolit. Hemodialisis dan dialisis peritoneal diindikasikan bila terdapat bukti gagal ginjal. Penggunaan diuresis paksa tidak dianjurkan lagi. Oksigen tidak diberikan kecuali terjadi hipoksia berat karena dapat meningkatkan toksisitas parakuat.[4] Hal tersebut disebabkan oleh radikal bebas yang diproduksi oleh parakuat di dalam tubuh bereaksi dengan molekul oksigen membentuk anion superoksida. Dalam jumlah yang berlebih, anion superoksida menyebabkan pembentukan radikal bebas hidroksil, yang dapat menghancurkan sel melalui peroksidasi lipid dan inhibisi enzim seluler yang esensial. Hal tersebut menjelaskan mengapa paru menjadi target organ pada keracunan parakuat, yaitu karena jaringan paru kaya akan oksigen. Dengan demikian, penggunaan oksigen dapat meningkatkan jumlah radikal bebas yang terbentuk dan menambah kerusakan yang terjadi pada jaringan paru.[6] Analgesik yang agresif (misalnya opiat) mungkin diperlukan bila pasien sangat kesakitan karena cedera korosif pada mulut, esofagus atau lambung. Perawatan mulut dilakukan untuk mengatasi ulserasi dan reaksi inflamasi. Asupan nutrisi peroral dihindari jika diduga terdapat cedera orofaring atau esofagus. Antibiotik dapat diberikan bila terdapat infeksi.[4] Tidak didapatkan kepustakaan yang

menyebutkan antiinflamasi atau antibiotik yang spesifik untuk keracunan parakuat. Tatalaksana untuk luka pada mukosa mulut antara lain pemberian preparat anestesi lokal atau steroid topikal.[7] Tindakan paliatif merupakan hal yang penting bagi pasien dengan prognosis buruk.[4]

Mengingat mortalitas yang tinggi, banyak usaha yang dilakukan untuk mencari terapi yang spesifik untuk mengobati keracunan parakuat. Salah satu yang diteliti adalah penggunaan siklofosfamid dan steroid. Sebuah penelitian melaporkan angka kesintasan 72% pada 72 pasien yang diobati dengan siklofosfamid (5 mg/kg/hari sampai jumlah maksimum 4 g) dan deksametason (8 mg setiap 8 jam selama dua minggu). Akan tetapi, data plasma parakuat dari 25 pasien menunjukkan bahwa 7 orang yang bertahan hidup tidak menunjukkan kadar parakuat yang dapat diukur, dan pada 18 orang lainnya hanya 6 pasien dengan konsentrasi parakuat yang terendah dapat bertahan hidup.[8] Studi yang lain melaporkan hasil studi acak prospektif dari terapi pulsa dengan siklofosfamid (1 g/hari selama 2 hari) dan metilprednisolon (1 g/hari selama 3 hari) terhadap 142 pasien. Tujuh puluh satu pasien meninggal karena keracunan fulminan dalam satu minggu, dan siklofosfamid tidak memberikan manfaat. Pada kelompok dengan keracunan sedang sampai berat, hanya 4 dari 22 pasien yang mendapat terapi siklofosfamid meninggal, dibandingkan dengan 16 dari 28 pasien pada kelompok kontrol.[9]

WHO telah membuat pedoman penanganan keracunan beberapa racun termasuk parakuat. Dalam pedoman itu disebutkan bahwa terapi prednison 60 mg dan siklofosfamid 3 mg/kg/hari direkomendasikan untuk mencegah lesi paru.[5] Penelitian yang paling baru adalah metaanalisis Cochrane mengenai glukokortikoid dengan siklofosfamid untuk fibrosis paru akibat parakuat. Penelitian tersebut menemukan 3 uji klinis terkontrol dimana pasien dengan keracunan moderat atau berat diberikan perawatan standar saja atau perawatan standar dengan steroid dan siklofosfamid. Ketika hasil dari 3 studi tersebut dikombinasikan, ditemukan bahwa pasien yang diberikan perawatan standar, steroid, dan siklofosfamid mengalami penurunan risiko kematian sekitar 28% (secara statistik berkisar dari 40% sampai 11%) dibandingkan pasien dengan perawatan standar saja. Bagaimanapun, ketiga studi tersebut kecil dan salah satunya dengan kualitas metodologi yang rendah sehingga temuan ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati.[10]

Sejak tahun 2008 di RS Bethesda Serukam didapatkan 8 orang yang keracunan herbisida dan dipastikan 5 di antaranya keracunan parakuat. Dari 5 pasien tersebut, 3 orang meninggal dan 2 orang berhasil selamat. Berikut ini pemaparan kasus salah satu pasien yang berhasil selamat.

Ilustrasi Kasus

Wanita 16 tahun, dengan riwayat muntah-muntah setelah minum racun rumput (Gramoxone®) sejak 6 jam sebelum masuk rumah sakit disertai dengan keluhan nyeri perut. Telah dilakukan bilas lambung sebelum pasien datang ke rumah sakit. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 110x/menit, frekuensi napas 20x/menit, dan saturasi O_2 mencapai 99%. Tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisis umum, namun terpasang selang hidung dengan produksi sekret kental putih kekuningan. Hasil laboratorium menunjukkan pemeriksaan hematologi yang normal dan pada pemeriksaan tes urin didapatkan hasil tes urin positif untuk parakuat.

Penanganan awal di IGD adalah bilas lambung yang dilanjutkan hingga produk NGT menjadi jernih. Pemasangan infus KaEN3B® 500 cc dilakukan tiap 6 jam (dengan ranitidin 50 mg IV drip dalam botol infus). Pada perawatan lanjutan di ruang rawat, diberikan karbon aktif 2,5 g via selang hidung, deksametason IV 3 x 8 mg, siklofosfamid IV 1 x 200 mg, dan ceftriakson IV 1 x 1 g. Hasil pemeriksaan awal fungsi ginjal dan hati menunjukkan nilai yang normal (kreatinin 1,0 mg/dl, SGOT 18 U/l, SGPT 4 U/l). Pada pemeriksaan foto toraks didapatkan corakan bronkovaskular kedua paru meningkat, namun tidak dijumpai infiltrat ataupun efusi pleura.

Pemeriksaan ulang fungsi ginjal dan hati satu minggu kemudian menunjukkan tidak didapatkan perubahan berarti (kreatinin 0,4 mg/dl, SGOT 20 U/l, SGPT 36 U/l). Pada hasil urinalisis tidak dijumpai protein dan glukosa, namun terdapat leukosit 2-3/LPB dan sel epitel 3-4/LPB. Pada hari kesepuluh perawatan, pasien dalam kondisi baik, dan dipulangkan dengan diberikan obat siklofosfamid peroral 4 x 50 mg untuk 2 minggu, prednison 2 x 40 mg selama 1 minggu (kemudian *tappering off* 10 mg tiap minggu), cefiksim 2 x 100 mg selama 1 minggu, omeprazol 2 x 20 mg selama 2 minggu, dan antasid sirup 3 x 10 cc.

Pada pemeriksaan kontrol ulang 3 minggu kemudian pasien datang dengan kondisi umum baik. Tidak didapatkan keluhkan batuk atau mual-muntah. Dilakukan pemeriksaan foto toraks ulang dengan hasil tidak terdapat perubahan dibandingkan foto sebelumnya. Hasil laboratorium memperlihatkan hematokrit 38%, leukosit 5200/mm^3, trombosit 160.000/mm^3, kreatinin 0,7 mg/dl, SGOT 29 U/l, SGPT 32 U/l. Terapi prednison dilanjutkan dengan dosis *tappering off* 10 mg tiap minggu.

Diskusi

Prinsip umum dari penanganan kasus keracunan adalah perawatan suportif, pencegahan absorpsi lebih lanjut, peningkatan ekskresi, pemberian antidot, dan pencegahan paparan kembali.[4,5] Penilaian jalan napas (*airway*), napas (*breathing*), dan sirkulasi (*circulation*) dilakukan pada saat pasien datang dan didapatkan hasil yang baik. Oleh karena itu perawatan suportif yang dilakukan hanya berupa pemasangan infus. Langkah berikutnya adalah mencegah absorpsi parakuat lebih lanjut. Pada pasien sudah dilakukan bilas lambung dan diberikan Norit® (karbon aktif) 2,5 gram. Pada kepustakaan tidak disebutkan peranan bilas lambung pada kasus keracunan parakuat. Tindakan ini bahkan harus

dilakukan secara hati-hati karena risiko terjadinya cedera pada esofagus.[5] Saat penanganan pasien tersebut, penulis mempertimbangkan untuk tetap melakukan bilas lambung dengan harapan dapat mencegah absorpsi lebih lanjut. Pada kepustakaan, tindakan ini bukan kontraindikasi absolut walaupun harus dipertimbangkan risiko dan keuntungannya. Secara umum, tindakan bilas lambung untuk keracunan parakuat masih kontroversial. Sesuai prinsip pengosongan lambung, seharusnya bilas lambung optimal bila dilakukan dalam waktu 2 jam sejak pasien menelan parakuat. Norit® diharapkan dapat mencegah absorpsi parakuat, namun harus diberikan dalam jumlah yang besar, yaitu 100 gram (800 tablet dari sediaan 125 mg) dan efektif dalam 1-2 jam pertama. Pada kenyataannya, hal tersebut sulit dilakukan mengingat jumlah dosis yang diperlukan sangat besar dan seringkali pasien datang lebih dari 2 jam setelah menelan racun seperti yang terjadi pada kasus ini. Pada pasien ini Norit® tetap diberikan meskipun efeknya tidak optimal karena diperkirakan efek yang menguntungkan tetap lebih besar dibanding kerugian. Penggunaan diuresis paksa untuk meningkatkan ekskresi zat racun tidak dianjurkan pada kasus keracunan parakuat.[4]

Pada kasus ini pasien datang sekitar 6 jam setelah minum racun. Hal tersebut menyebabkan usaha untuk mencegah absorbsi atau meningkatkan ekskresi parakuat tidak optimal. Maka langkah selanjutnya adalah usaha untuk meminimalkan efek parakuat yang sudah masuk ke dalam sirkulasi. Hal tersebut sangat penting karena dapat menimbulkan komplikasi berupa kerusakan organ multipel. Pada kasus keracunan lain seperti organofosfat, terdapat antidotum yang sudah terbukti efektif, namun pada keracunan parakuat belum ditemukan antidot yang spesifik. Banyak zat-zat yang diteliti dalam skala kecil untuk mengurangi kerusakan organ dengan efek terhadap radikal bebas, seperti antioksidan (vitamin C dan E), N-asetil sistein, dan desferioksamin. Mekanisme toksisitas parakuat disebabkan oleh pembentukan anion superoksida. Molekul tersebut menyebabkan pembentukan lebih banyak spesies oksigen reaktif yang toksik, seperti hidrogen peroksida, radikal hidroksil, dan oksidasi NADPH seluler, sumber utama ekuivalen pereduksi untuk reduksi intraseluler parakuat, yang mengakibatkan gangguan proses biokimia penting yang memerlukan NADPH. Penyebab utama kematian pada keracunan parakuat adalah gagal napas karena cedera oksidatif pada epitel alveolar yang diikuti oleh fibrosis yang menghancurkan. Oleh karena parakuat menginduksi efek toksik via mekanisme yang diperantarai stres oksidatif, inovasi dalam penanganan keracunan parakuat saat ini salah satunya diarahkan menuju penggunaan antioksidan.[11]

Salah satu terapi yang menjanjikan adalah penggunaan siklofosfamid dan steroid, yang diharapkan dapat menekan respon inflamasi sehingga kerusakan organ menjadi minimal. Efek dari obat-obatan terutama diharapkan dapat mencegah fibrosis paru yang dapat berakhir pada gagal nafas dan kematian. Terapi siklofosfamid dan steroid disebutkan dalam panduan WHO dan hasil meta-analisis Cochrane. Oleh karena itu, pada kasus ini diberikan siklofosfamid dan steroid dengan harapan pasien dapat terhindar dari kerusakan organ multipel.

Pada penggunaan steroid, masih terdapat banyak variasi rekomendasi dalam golongan, dosis, rute, dan lama pemberian obat yang digunakan. Pada kasus ini digunakan deksametason karena efek antiinflamasinya cukup kuat dibandingkan golongan steroid lain. Dosis yang digunakan adalah dosis tinggi, deksametason 24 mg IV/hari dan siklofosfamid 200 mg IV/hari. Deksametason dan siklofosfamid diberikan melalui jalur IV dengan maksud agar lebih cepat masuk ke dalam sirkulasi dan segera bekerja untuk menekan proses inflamasi. Siklofosfamid IV diberikan selama 3 hari, kemudian diganti peroral, sedangkan deksametason diberikan selama 10 hari, kemudian diganti dengan prednison peroral (*tappering off*). Rekomendasi tentang kapan sebaiknya obat-obatan ini diganti ke peroral belum ada sampai saat ini. Steroid dan siklofosfamid diberikan dalam jangka waktu lama (lebih dari 2 minggu) mengingat kerusakan organ terjadi secara bertahap dalam hitungan hari sampai minggu, khususnya fibrosis paru yang biasanya terjadi dalam kurun waktu beberapa minggu setelah paparan.[4]

Selama perawatan dilakukan pemantauan kerusakan organ yang mungkin terjadi, yaitu pemeriksaan kreatinin dan urinalisa untuk gangguan ginjal, SGOT/SGPT untuk gangguan hati, dan foto toraks untuk gangguan paru. Fungsi ketiga organ tersebut dalam batas normal. Keluhan pasien selama perawatan berupa sakit perut, mual, dan batuk tampaknya merupakan gangguan ringan.

Pasien dipulangkan pada hari perawatan ke-10 dengan obat-obatan oral. Tiga minggu kemudian pasien datang dengan kondisi umum yang baik. Jika terjadi kerusakan organ multipel, umumnya sudah dapat dideteksi pada waktu tersebut. Setelah melalui pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang, tidak didapatkan kerusakan paru, hati, atau ginjal pada pasien. Pemberian siklofosfamid dosis tinggi pada pasien ini tidak menimbulkan efek samping depresi sumsum tulang.

Beberapa studi epidemiologis dan uji coba pada tikus menghubungkan penggunaan parakuat dengan penyakit parkinson. Penggunaan parakuat diduga memegang peranan pada penyakit Parkinson, namun masih diperlukan studi yang lebih besar dengan metode yang lebih baik untuk mendapatkan bukti yang lebih kuat mengenai pernyataan ini.[12,13] Efek jangka panjang yang diduga dari keracunan parakuat pada pasien ini, seperti penyakit Parkinson, belum dapat dinilai.

Kesimpulan

Siklofosfamid dan steroid dapat mencegah kerusakan organ multipel pada kasus keracunan parakuat.Untuk menekan angka mortalitas akibat keracunan parakuat yang cukup tinggi, siklofosfamid dan steroid dapat digunakan

secara klinis karena didukung oleh panduan dari WHO dan metaanalisis Cochrane. Penelitian dalam skala yang lebih besar dan panduan penggunaan obat yang lebih praktis diperlukan untuk memastikan efektivitas dari terapi ini.

Daftar Pustaka

1. United States Environmental Protection Agency. Paraquat dichloride. EPA-738-F-96-018; 1997 [cited: 2011 August 1]. Available from: http://epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/0262fact.pdf
2. Weseling, Joode, Ruepert, Leon, Monge, Hermosillo, et al. Paraquat in developing countries. Int J Occup Environ Health. 2001 [cited: 2011 July 28]; 7: 275-86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11783857.
3. PAN Germany. Paraquat and suicide. Hamburg; 2003 [cited: 2011 July 28]. Available from: http://www.pan-germany.org/download/fact_paraquat2.pdf
4. Guy's and St Thomas' Hospital Trust . Keracunan parakuat; pedoman praktis untuk diagnosis, pertolongan pertama dan perawatan di rumah sakit. London: Syngenta; 2010.
5. WHO/FAO. Data sheets on pesticides. 1975; 4, Rev. 1 - Paraquat. Geneva; World Health Organization: 1975.
6. Sittipunt Chanchai. Paraquat poisoning. Respiratory Care [serial on the Internet]. 2005 March [cited 2012 July 10]. Available from: http://www.rcjournal.com/contents/03/05/03.05.0383.pdf
7. Cohen RB. Stomatitis. The Merck Manuals: The Merck Manual for Health Care Professionals; 2009 [cited 2012 July 10]. Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/dental_disorders/symptoms_of_dental_and_oral_disorders/stomatitis.html
8. Adoo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning Lancet. 1986;1:1117-20.
9. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat poisoning. Thorax. 1998;53:620-1.
10. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [cited: 2011 Juli 30], Issue 6. Art. No.: CD008084. DOI: 10.1002/14651858.CD008084.pub2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556790
11. ZE Suntres. Role of antioxidants in paraquat toxicity. Toxicology 2002 Oct 30; 180 (1): 65-77 [cited: 2012 June 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324200
12. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and parkinson's disease. Cell Death and Differentiation. 2010; 17:1115-25. [cited 2011 November 5]. Available from: URL: http://www.nature.com/cdd/journal/v17/n7/full/cdd2009217a.html
13. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and parkinson's disease. Environmental Health Perspectives. 2011; 119(6): 866-72. [cited: 2011 November 5]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269927

FA/FS