

TELAAH PUSTAKA

**PAPARAN PARAKUAT TERHADAP REGULASI PROTEIN APOPTOSIS NEURON
PADA SUBSTANTIA NIGRA MODEL PARKINSON: TINJAUAN SISTEMATIK
(PARAQUAT EXPOSURE TO REGULATION OF NEURON APOPTOSIS PROTEIN
AT SUBSTANTIA NIGRA IN PARKINSON'S MODEL: SYSTEMATIC REVIEW)**

Aulia Wahyu Athiullah¹, Muhammad Ihwan Narwanto², Nindya Shinta Rusmatika³

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur,
Indonesia

³ Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa
Timur, Indonesia

Email korespondensi: muhammadnarwanto@unej.ac.id

ABSTRAK

Parakuat adalah herbisida yang berfungsi untuk mengendalikan gulma dan sering digunakan di Indonesia. Parakuat merupakan faktor risiko penyakit Parkinson. Parakuat mampu menimbulkan apoptosis neuron pada model Parkinson, namun pernyataan tersebut masih menjadi perdebatan. Hal tersebut mendorong dilakukannya kajian sistematis mengenai paparan parakuat terhadap regulasi protein apoptosis neuron pada *substantia nigra* model Parkinson. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh paparan parakuat terhadap regulasi protein apoptosis neuron pada *substantia nigra* model Parkinson. Pencarian artikel didapatkan dari empat basis data, yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Nature*, dan *GARUDA*. *Outcome* yang dinilai adalah protein apoptosis neuron menggunakan analisis kualitas serta risiko bias SYRCLE tools dan didapatkan lima studi eksperimental *in vivo* dengan risiko bias rendah. Satu artikel menunjukkan tidak adanya apoptosis neuron dan empat artikel menunjukkan adanya apoptosis neuron dengan bukti peningkatan protein pro-apoptosis bax, P-p53, sitokrom c, kaspase-9, dan kaspase-3 yang merupakan jalur intrinsik apoptosis neuron.

Kata kunci: parakuat, parkinson, protein apoptosis

ABSTRACT

Paraquat is a herbicide that functions to control weeds and is often used in Indonesia. Paraquat is a risk factor for Parkinson's disease. Paraquat is able to induce neuronal apoptosis in the Parkinson's model, but this statement has pros and cons in other studies. This prompted a systematic study of the effects of paraquat exposure on the regulation of neuronal apoptotic proteins in the substantia nigra of the Parkinson's model. The purpose of this research is to determine the effect of paraquat exposure on the regulation of neuronal apoptotic proteins in the substantia nigra of the Parkinson's model. Article searches were obtained from four

databases, namely: PubMed, Science Direct, Nature, and GARUDA. The outcome assessed was neuronal apoptotic protein using the quality and risk analysis of the SYRCLE tools which found 5 in vivo experimental studies with low risk of bias. One article demonstrated the absence of neuronal apoptosis and four articles demonstrated the presence of neuronal apoptosis with evidence of increased pro-apoptotic proteins bax, P-p53, cytochrome c, caspase-9, and caspase-3 which are intrinsic pathways of neuronal apoptosis.

Keywords: paraquat, parkinson, apoptotic proteins

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan ilmu kesehatan di dunia berjalan seiring dengan perubahan zaman sehingga mendorong penggunaan hewan uji untuk objek penelitian biomedis menjadi meningkat. Tikus dan mencit sering dipilih sebagai hewan uji karena mudah didapat, memiliki ukuran yang kecil, dan masa hidup relatif pendek. Hewan uji yang diberi bahan kimia dapat melalui beberapa rute pemberian yaitu: oral, dermal, inhalasi, atau jalur parental berupa injeksi intravena dan intraperitoneal.¹ Hewan uji penyakit Parkinson yang diberi pestisida parakuat melalui rute pemberian intraperitoneal akan menunjukkan adanya peningkatan kematian sel saraf yang progresif pada *substantia nigra*.²

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang menempati urutan kedua dengan gangguan fungsi otak sistem ekstrapiramidal pada sel *substantia nigra pars compacta* (SNpc) mesensefalon.³ Model Parkinson merupakan hewan yang dibuat menyerupai kondisi penyakit Parkinson pada manusia,

sehingga dapat disebut sebagai model Parkinson apabila terdapat salah satu penanda penyakit Parkinson pada hewan uji. Kriteria model Parkinson ada tiga, yaitu agregasi alpha synuclein, penurunan TH, dan penurunan aktivitas lokomotor pada hewan uji.² Alpha-synuclein merupakan salah satu penanda parkinsonisme yang memiliki komponen utama lewy bodies.⁴ Ciri lain penyakit Parkinson yaitu defisiensi TH striatal.⁵ Defisit motorik pada penyakit Parkinson dikaitkan dengan degenerasi bertahap dan hilangnya neuron dopaminergik di SNpc maupun striatum.⁶ Etiologi penyakit Parkinson belum diketahui secara pasti, namun dapat disebabkan beberapa faktor yaitu ras, genetik, umur, stress emosional, cedera kranioserebral, dan lingkungan. Salah satu faktor lingkungan yaitu pestisida yang dapat menimbulkan stress oksidatif dan kematian sel.

Paparan pestisida parakuat dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit Parkinson sebesar 75% pada pekerja di pedesaan California.⁷ Parakuat diklorida (N,N-dimethyl-4,4'-bipyridinium)

merupakan bahan kimia yang sangat beracun yang banyak digunakan dalam herbisida.⁸ Parakuat berfungsi untuk mengendalikan gulma.⁹ Paparan parakuat di Indonesia tinggi karena inhalasi secara tidak sengaja.¹⁰ Parakuat memiliki toksisitas yang tinggi dengan melewati sawar darah otak dan dapat menimbulkan apoptosis neuron akibat produksi ROS yang berlebihan.^{7,11} Parakuat memicu apoptosis neuron melalui jalur intrinsik dengan melepaskan sitokrom c dan aktivasi kaspase-9 akibat induksi keluarga Bcl-2 yaitu Bak, Bid, BNip3, dan NOXA.¹² Penelitian di India menunjukkan indikasi apoptosis neuron dengan peningkatan imunoreaktivitas kaspase-3 akibat toksisitas parakuat.¹³ Penelitian tersebut kontra dengan penelitian pada model hewan di Amerika yang menunjukkan tidak adanya apoptosis neuron yang dievaluasi menggunakan tes TUNEL atau kaspase.¹⁴ Penelitian lainnya masih pro dan kontra mengenai pengaruh paparan parakuat terhadap apoptosis neuron pada model Parkinson. Hal tersebut menjadi fokus peneliti melakukan tinjauan sistematis untuk mengetahui protein yang meregulasi

apoptosis neuron akibat paparan parakuat pada model Parkinson.

BAGIAN ISI

Hasil Identifikasi Artikel

Pengumpulan data dari artikel yang diterbitkan pada empat database yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Nature*, dan *GARUDA*. Penilaian kualitas dan risiko bias menggunakan *The SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE). Kriteria inklusi yang digunakan adalah 1) studi eksperimental in vivo dipublikasi sepuluh tahun terakhir (2012-2021), 2) berbahasa Indonesia dan Inggris, 3) Artikel penelitian yang lolos penilaian kualitas dan risiko bias SYRCLE dengan risiko bias rendah atau *concern*, dan 4) dapat diakses secara *full text*.

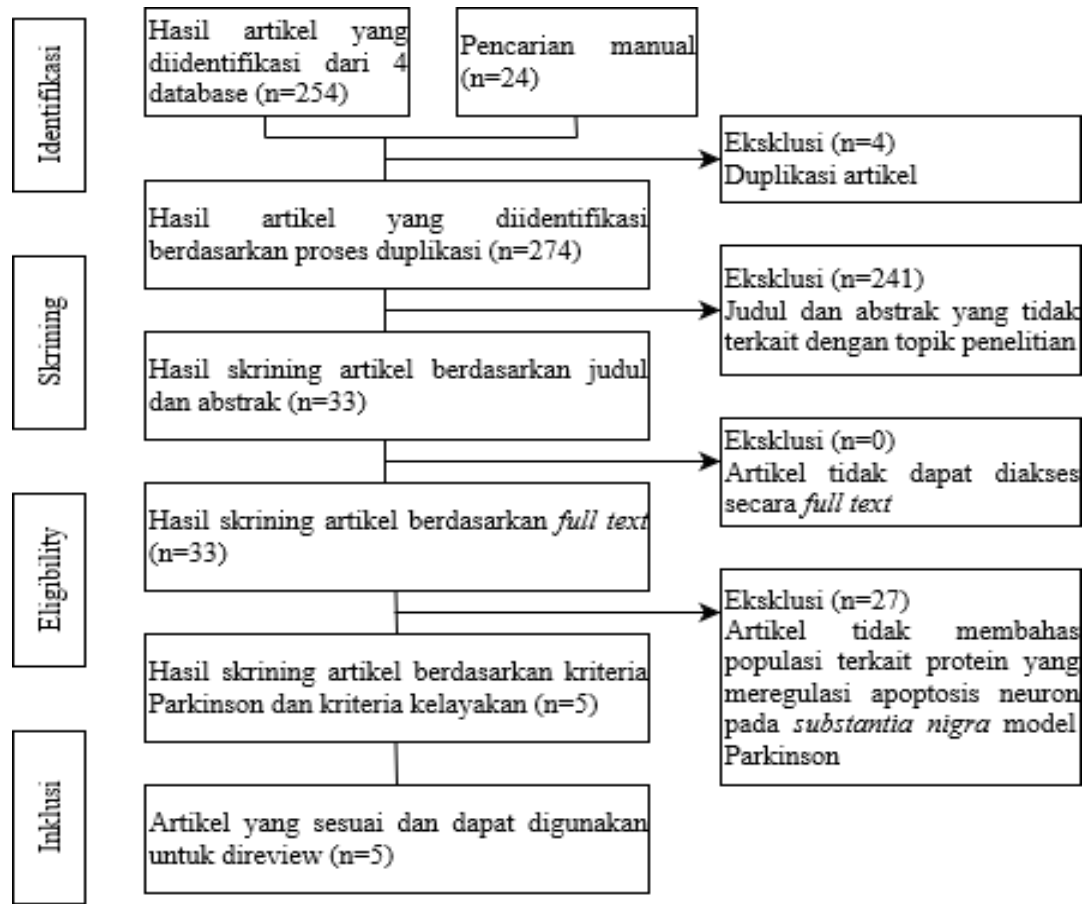
Jumlah artikel yang didapat sebanyak 278 artikel yang terakumulasi dari 12 *PubMed*, 199 artikel dari *Science Direct*, 42 artikel dari *Nature*, 1 artikel *GARUDA*, dan 24 artikel didapatkan dari *manual hand searching*. Semua studi disimpan di perpustakaan penulis di Rayyan QCRI. Detail total artikel yang ditemukan dari empat database terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil identifikasi artikel

Database	Boolean Operator	Jumlah
Pubmed	("Model parkinson" OR "Parkinson's disease") AND (Paraquat) AND (Apoptosis OR "Programmed cell death" OR "Caspase dependent apoptosis" OR "Pro apoptotic proteins" OR "Bcl2 associated X protein" OR "Bax protein") AND ("Substantia nigra" OR "Pars compacta")	12
Science Direct	(Parkinson OR "Model parkinson") AND (Paraquat) AND (Apoptosis OR "Programmed cell death" OR "Caspase dependent apoptosis" OR "Bcl2 associated X protein" OR "Bax protein") AND ("Substantia nigra")	199
Nature	("Model parkinson" OR "Parkinson's disease") AND (Paraquat) AND (Apoptosis OR "Programmed cell death" OR "Caspase dependent apoptosis" OR "Pro apoptotic proteins" OR "Bcl2 associated X protein" OR "Bax protein") AND ("Substantia nigra" OR "Pars compacta")	42
GARUDA	(Parkinson) AND (Paraquat)	1
Total artikel		254

Proses seleksi jurnal diawali dengan acuan artikel yang dibuat maksimal tahun 2012 dan dilakukan identifikasi duplikasi artikel. Selanjutnya dilakukan seleksi artikel berdasarkan judul, abstrak, dan akses *full-text*. Langkah terakhir yaitu disesuaikan dengan eligibilitas atau kriteria kelayakan. Hasil seleksi duplikasi didapatkan 4 artikel yang dieksklusikan. Seleksi *full text* didapatkan semua artikel diinklusi karena dapat diakses secara *full text*. Tahap terakhir dilakukan penilaian artikel sesuai

dengan kriteria Parkinson dan studi kelayakan berdasarkan kriteria kelayakan, sampel, dan desain studi. Total 28 artikel tereksklusi sehingga didapatkan 5 artikel yang sesuai dengan topik penelitian yang digunakan sebagai bahan tinjauan sistematis. Hasil dan proses seleksi studi artikel dapat dilihat dalam diagram alir pada Gambar 1.



Gambar 1 Flowchart PRISMA seleksi artikel.

Risiko Bias dalam Setiap Studi

Tinjauan sistematis ini menggunakan SYRCLE untuk menilai kualitas studi dan metodologi artikel penelitian. Setiap daftar periksa memiliki beberapa pertanyaan yang dijawab setelah membaca seluruh artikel penelitian.

Interpretasi hasil penilaian untuk menilai apakah studi yang disaring risiko bias rendah, *concern*, atau tinggi. Studi yang memiliki risiko bias tinggi akan dieksklusikan dan risiko bias rendah atau *concern* akan diinklusi. Hasil *critical appraisal* dapat dilihat pada Gambar 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Baseline characteristics (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Random housing (performance bias)	Blinding (performance bias)	Random outcome assessment (detection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Srivastava dkk., 2012										
Ellwanger dkk., 2015										
Kumar dkk., 2012										
Breckenridge dkk., 2013										
Wang dkk., 2017										

Gambar 2

Critical Appraisal

Karakteristik Studi yang Diinklusi

Negara tempat dilaksanakan penelitian bervariasi yaitu China (satu artikel), USA (satu artikel), India (dua artikel), dan Brazil (satu artikel). Tahun publikasi artikel yang digunakan yaitu 10 tahun. Sampel pada penelitian adalah rodensia jantan dan variasi usia yang berbeda-beda. Parakuat diinjeksikan pada rodensia melalui intraperitoneal (ip).

Karakteristik Setiap Studi

Sampel yang digunakan pada lima studi yaitu mencit atau tikus jantan dengan dosis parakut antara 5mg/kgBB-25mg/kgBB yang diinjeksikan secara intraperitoneal. Dikatakan model Parkinson jika memenuhi salah satu dari kriteria model Parkinson, yaitu 1) penurunan tirosin

hidroksilase, 2) penurunan lokomotor, dan 3) peningkatan *alpha-synuclein*. Apoptosis neuron pada model Parkinson dibuktikan dengan peningkatan protein pro-apoptosis, karakteristik setiap studi dirangkum dalam Tabel 3.

PEMBAHASAN

Terdapat lima artikel yang telah dilakukan tinjauan sistematik melalui proses seleksi studi yang didasarkan pada PICOS, kriteria inklusi, dan eksklusi. Hasil telaah studi artikel memiliki hasil yang beragam antara paparan parakuat terhadap regulasi protein apoptosis neuron pada *substantia nigra* model Parkinson (Tabel 3).

Tabel 3 Karakteristik setiap studi

Penulis, tahun	Negara	Kriteria Model Parkinson	Besar Sampel	Dosis Parakuat	Desain Studi	Karakteristik Studi	Temuan Penelitian
Wang dkk., 2017	China	↓ TH ↓ lokomotor (tremor, piloereksi, dan aktivitas berkurang)	48 mencit dibagi dalam 8 kelompok	10mg/kgBB	Eksperimental in vivo	Mencit C57/BL6 jantan dengan berat badan 18-22g dan usia 6-8 minggu	Pewarnaan imunohistokimia TH pada tikus yang terpapar parakuat 10mg/kgBB menunjukkan jumlah neuron DA yang signifikan lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu $p < 0,01$. Penilaian apoptosis sel saraf menggunakan TUNEL menunjukkan hasil $p < 0,01$ pada tikus yang diberi dosis parakuat 10mg/kgBB.
Breckenridge dkk., 2013	USA	↓ lokomotor (Postur mencit, pengurangan asupan makan dan ↓ berat badan)		10, 15, 25mg/kgBB	Eksperimental in vivo	Mencit C57BL/6J jantan usia 6-7 minggu	Uji stereologi pada penelitian ini menunjukkan $p = 0.342$ yaitu tidak ada efek pada tikus yang diberi dosis parakuat. Tidak ada bukti peningkatan pelabelan produk pembelahan kaspase-3 atau peningkatan TUNEL pada kelompok yang diberi parakuat.
Kumar., 2012	India	↓ TH ↓ lokomotor (↓ aktivitas gerak spontan)		5mg/kgBB	Eksperimental in vivo	Tikus wistar jantan dengan berat 150-180g	Perubahan signifikan $p < 0,001$ pada TH di SNpc. <i>Behavioral tests</i> pada kelompok parakuat dan kelompok kontrol menunjukkan $p < 0,001$. Hasil uji western blot kaspase-9 dan kaspase-3 menunjukkan perubahan yang signifikan

Penulis, tahun	Negara	Kriteria Model Parkinson	Besar Sampel	Dosis Parakuat	Desain Studi	Karakteristik Studi	Temuan Penelitian
							yaitu $p < 0,001$ dibandingkan dengan kontrol.
Ellwanger dkk., 2015	Brazil	↓ lokomotor (gemetar dan gangguan pernapasan)	48 tikus dibagi dalam 4 kelompok, terdiri dari 12 tikus (kontrol), 12 tikus (Se), 12 tikus (parakuat), dan 12 tikus (Se + parakuat)	10mg/kgBB	Eksperimental in vivo	Tikus wistar jantan usia 28-29 hari dan berat $82.9 \pm 14.36g$	Hasil dari one way ANOVA untuk menilai lokomotor pada hewan uji yang diberi parakuat yaitu $p < 0,001$. Kerusakan DNA yang dideteksi menggunakan <i>comet assay</i> pada parakuat menunjukkan perubahan signifikan sebesar $p < 0,001$ pada one way ANOVA.
Srivastava dkk., 2012	India	↓ TH		10mg/kgBB	Eksperimental in vivo	Mencit swiss albino jantan berat 20-25g	Perubahan signifikan antara TH pada kontrol dan hewan uji yang diberi parakuat sebesar $p < 0,001$. Ekspresi protein bax/p53/P-p53 pada parakuat menunjukkan perubahan signifikan $p < 0,05$ dibandingkan dengan kontrol

Terdapat satu artikel menyatakan tidak ada peningkatan pembelahan kaspase. Alasan perbedaan hasil tersebut dengan penelitian lainnya yaitu kemungkinan bahwa metode stereologis yang digunakan dalam penelitian ini tidak memadai untuk mendeteksi pengurangan jumlah neuron dopaminergik yang diinduksi parakuat dengan yang dilaporkan oleh orang lain.¹⁵ Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian lainnya yang menunjukkan tidak adanya kematian sel saraf pada pewarnaan AmCuAg. Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian lainnya kemungkinan terjadi karena variabilitas dalam pemrosesan dan penanganan jaringan.¹⁴

Empat artikel lainnya menunjukkan adanya apoptosis neuron pada model Parkinson. Analisis TUNEL pada mencit yang diberi parakuat dosis 10mg/kg menunjukkan apoptosis yang jelas dengan bukti inti yang terfragmentasi dan berwarna biru-hitam. Kriteria model Parkinson yang terdapat pada penelitian ini adalah penurunan TH dan penurunan lokomotor.¹⁶ Pernyataan penurunan lokomotor didukung oleh penelitian lain pada mencit Swiss jantan dan betina yang diberi parakuat dosis 20 mg/kg secara oral. Penelitian tersebut menunjukkan adanya gangguan aktivitas motorik yang disebabkan penurunan TH pada *substantia nigra*, meningkatnya tingkat kecemasan, dan melemahnya fungsi kognitif.¹⁷

Parakuat menginduksi stres oksidatif dengan aktivasi NADPH oksidase dan modulasi sistem pertahanan antioksidan, yang pada gilirannya menginduksi pelepasan sitokrom c yang mengarah pada aktivasi kaskade kaspase dan kematian sel saraf berikutnya. Kerusakan DNA meningkat pada kelompok parakuat.¹⁸ Ekspresi protein P-p53 dan Bax meningkat secara signifikan pada hewan yang diberi paparan parakuat.¹⁹ Keempat pernyataan artikel tersebut didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan parakuat menginduksi apoptosis dalam sel RAW264.7 melalui jalur mitokondria atau intrinsik dengan menurunkan MMP (*Mitochondrial membrane potential*) yang dimediasi ROS. Penanda terjadinya apoptosis pada penelitian tersebut yaitu terdapat peningkatan aktivitas kaspase-3.⁸

Terdapat beberapa keterbatasan penelitian yaitu 1) artikel penelitian internasional atau nasional masih terbatas dan kurang detail dalam membahas protein apoptosis neuron pada model Parkinson yang diberi paparan parakuat, 2) metode atau proses pemeriksaan TH yang digunakan pada artikel tidak memadai untuk mendeteksi pengurangan jumlah neuron, dan 3) dosis parakuat yang digunakan berbeda-beda pada setiap artikel yang memungkinkan hasilnya juga berbeda di setiap artikel.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tinjauan sistematik yang dilakukan, kesimpulan yang dapat diambil adalah paparan parakuat berpengaruh terhadap regulasi protein apoptosis neuron pada *substantia nigra* model Parkinson. Bukti pengaruh paparan parakuat terdapat pada peningkatan protein pro-apoptosis bax, P-p53, sitokrom c, kaspase-9, dan kaspase-3 pada rodensia yang merupakan jalur intrinsik apoptosis neuron. Pada penelitian ini perlu diperhatikan bahwa mekanisme tersebut juga dipengaruhi oleh dosis parakuat, proses pengelolaan jaringan, dan proses pemeriksaan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Dengan ini kami menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dokter dan teman sejawat di Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah banyak membantu selama penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indones Med Veterinus*. 2021;10(1):134–45.
2. Khasanah AM, Fahma NN, Pangestiningih TW. Apoptosis Neuron Nukleus Merah pada Tikus Model Penyakit Parkinson Akibat Induksi Parakuat Diklorida. *J Vet*. 2020;21(4):588–95.
3. Dorsey ER, Elbaz A. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939–53.
4. Kuncoro PT, Setyaningsih I, Was'an M. Peran α -synuclein sebagai target terapi parkinsonisme pasca cedera kepala. *Berk Neurosains*. 2020;19(1):28–34.
5. Bueno-carrasco MT, Cuéllar J, Flydal MI, Santiago C, Kråkenes T, Kleppe R, et al. Structural mechanism for tyrosine hydroxylase inhibition by dopamine and reactivation by Ser40 phosphorylation. (2022):1–16.
6. Maiti P, Manna J, Dunbar GL, Maiti P, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Transl Neurodegener*. 2017;6(1):1–35.
7. Hanriko R, Anzani BP. Penyakit Parkinson: Ancaman Kesehatan bagi Komunitas Pertanian. *J*

- Agromedicine. 2018;5(1):508–12.
8. Jang YJ, Won JH, Back MJ, Fu Z, Jang JM, Ha HC, et al. Paraquat induces apoptosis through a mitochondria-dependent pathway in RAW264.7 cells. *Biomol Ther.* 2015;23(5):407–13.
 9. Umiyati U, Widayat D, Salarti N. Efektivitas Herbisida Paraquat Diklorida 276 g/L sebagai Pengendali Gulma pada Tanaman Tebu (*Saccharum officinarum* L.). *Agrosintesa J Ilmu Budid Pertan.* 2018;1(1):37–44.
 10. Windarti I, Muhartono, Widayana IGE. Effect Paraquat Dichloride Herbicides Orally on the Stage of Esophagus Damage in Male Rats. *Juke Unila.* 2015;5(9):9–12.
 11. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):1-19.
 12. Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. *Toxicol Lett.* 2014;230(2):85–103.
 13. Srivastav S, Fatima M, Mondal AC. Bacopa monnieri alleviates paraquat induced toxicity in *Drosophila* by inhibiting jnk mediated apoptosis through improved mitochondrial function and redox stabilization. *Neurochem Int.* 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.10.001>
 14. Smeyne RJ, Breckenridge CB, Beck M. Assessment of the effects of MPTP and paraquat on dopaminergic neurons and microglia in the substantia nigra pars compacta of C57BL/6 mice. *PLoS One.* 2016;11(10):1–22.
 15. Breckenridge CB, Sturgess NC, Butt M, Wolf JC, Zadory D, Beck M, et al. Pharmacokinetic, neurochemical, stereological and neuropathological studies on the potential effects of paraquat in the substantia nigra pars compacta and striatum of male C57BL/6J mice. *Neurotoxicology.* 2013;37:1–14.
 16. Wang Q, Ren N, Cai Z, Lin Q, Wang Z, Zhang Q, et al. Paraquat and MPTP induce neurodegeneration and alteration in the expression profile of microRNAs: the role of transcription factor Nrf2. *npj Park Dis.* 2017;3(1):1-10.
 17. Ait-Bali Y, Ba-M'hamed S, Bennis M. Prenatal Paraquat exposure induces neurobehavioral and cognitive changes in mice offspring. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;48:53–62.

18. Ellwanger JH, Molz P, Dallemole DR, Pereira dos Santos A, Müller TE, Cappelletti L, et al. Selenium reduces bradykinesia and DNA damage in a rat model of Parkinson's disease. *Nutrition*. 2015;31(2):359–65.
19. Srivastava G, Dixit A, Yadav S, Patel DK, Prakash O, Singh MP. Resveratrol potentiates cytochrome P450 2 d22-mediated neuroprotection in maneb- and paraquat-induced parkinsonism in the mouse. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2012;52(8):1294–306.