

Penyakit Parkinson Akibat Merkuri pada Pekerja Penambangan Emas Skala Kecil

Alif Maulida Habibia^{1*}, Ferry Yundiarto², Hen Sania³, Karimah Permata Arinda Putri⁴,
Wia Bunga Ramadhan⁵

^{1,2,3,4,5}Program Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang

ABSTRAK

Penyakit parkinson merupakan salah satu penyakit dengan pertumbuhan yang cepat dalam hal prevalensi, disabilitas dan kematian. Paparan terhadap zat toksik lingkungan, seperti merkuri (Hg) dapat meningkatkan resiko kerusakan neuron dan penyakit neurodegeneratif. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui dampak paparan merkuri terhadap kejadian penyakit parkinson pada pekerja penambangan emas skala kecil. Seleksi artikel dilakukan melalui laman pencarian Google Scholars, NCBI dan ScienceDirect dengan membatasi pada jurnal yang dipublikasikan pada tahun 2015-2020. Pada review ini, penulis melakukan telaah terhadap 33 artikel ilmiah. Industri penambangan emas skala kecil merupakan sumber emisi merkuri terbesar di dunia. Gas merkuri mempunyai dampak buruk terhadap paru, ginjal, hepar dan sistem syaraf. Penambang emas mempunyai kemungkinan sangat tinggi untuk terpapar merkuri metalik dan menderita intoksikasi merkuri akibat kerja. Merkuri diketahui merupakan neurotoksin yang dapat menyebabkan kematian neuron dan kerusakan substansia nigra serta neklei ganglia basal lainnya. Paparan akut merkuri dapat menyebabkan tremor, hilang ingatan, distres nafas dan bahkan kematian. Penambang emas merupakan kelompok yang banyak terpapar oleh merkuri dan menderita intoksikasi merkuri akibat kerja. Parkinsonism yang diinduksi oleh merkuri dapat diidentifikasi karena predileksi akumulasinya dan kerusakan palladium dan striatum seperti kerusakan pada substansia nigra pars kompakta pada penyakit Parkinson.

Kata kunci: merkuri; penyakit parkinson; penambangan emas skala kecil

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is one of the fastest-growing diseases in terms of prevalence, disability, and mortality. *Exposure to environmental toxic substances, such as mercury (Hg) can increase the risk of neuronal damage and neurodegenerative diseases. Purpose:* The purpose of writing this article is to determine the impact of mercury exposure on the incidence of Parkinson's disease in small-scale gold mining workers. *Methods:* The author searches for material through the Google Scholars, NCBI, and ScienceDirect search pages by limiting the journals published in 2015-2020. *In this review, the authors conducted a study of 33 scientific articles. Results:* The small-scale gold mining industry is the largest source of mercury emissions in the world. Mercury gas has a negative impact on the lungs, kidneys, liver, and nervous system. Gold miners have a very high likelihood of being exposed to metallic mercury and suffering occupational mercury intoxication. *Discussion:* Mercury is known to be a neurotoxin that can cause neuron death and damage to the substantia nigra and other basal ganglia nuclei. Acute mercury exposure can cause tremors, memory loss, respiratory distress, and even death. Gold miners are a group that is exposed to a lot of mercury and suffers from work-induced mercury intoxication. *Conclusion:* Mercury-induced parkinsonism can be identified because of its predilection for accumulation and palladium and striatum damage such as damage to the substantia nigra pars in Parkinson's disease.

Keywords: mercury; parkinson's disease; small-scale gold mining

*Korespondensi penulis:

Nama : Alif Maulida Habibia

Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

Alamat : Jl. Bendungan Sutami 188A Malang, Jawa Timur, Telp.: +62-341-552443/+62-341-582260

Email : maulidaalif@gmail.com

Pendahuluan

Secara global gangguan neurologis saat ini kembali menjadi penyebab utama disabilitas. Di antara gangguan neurologis, penyakit Parkinson merupakan yang paling cepat berkembang dalam prevalensi, kecacatan, dan kematian yang diteliti dalam Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2015.¹ Pada tahun 2016, 6,1 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit Parkinson, di antaranya 3,2 juta adalah pria dan 2,9 juta adalah wanita. Secara global, penyakit Parkinson menyebabkan 117.784 kematian pada pria dan 211.296 kematian pada wanita serta 3,2 juta DALY (Disability Adjusted Life Year) pada tahun 2016.²

Penyakit Parkinson (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif umum yang ditentukan oleh gejala motorik klinis parkinsonisme, dan temuan patologis dari hilangnya neuron dopaminergik dan keberadaan α synuclein yang mengandung Lewy bodies dan neurit Lewy.³ Gejala motorik, seperti tremor, rigiditas dan bradikinesia serta berbagai gejala non-motorik merupakan ciri khas dari penyakit ini.⁴ Patogenesis penyakit Parkinson sangat kompleks dan kemungkinan besar disebabkan oleh interaksi antara faktor risiko genetik dan lingkungan.⁵

Studi epidemiologi dan toksikologi telah mengemukakan berbagai macam faktor risiko lingkungan yang berpotensi terlibat dalam etiologi PD, termasuk paparan pekerjaan dan lingkungan serta gaya hidup, seperti merokok dan diet.⁶ Paparan terhadap zat toksik dari lingkungan, seperti logam, dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf pada penyakit neurodegeneratif.⁷ Merkuri (Hg) adalah logam berat dengan yang berpotensi tinggi menyebabkan neurotoksisitas dan oleh karena itu dapat mewakili faktor etiologi penyakit neurodegeneratif seperti PD.^{7,8} Studi in vitro, in vivo, dan epidemiologi menunjukkan bahwa toksisitas merkuri bergantung pada bentuk

senyawa kimianya, waktu, dan tingkat paparannya.⁷

Bentuk paling toksik dari merkuri di SSP adalah merkuri anorganik (iHg).⁹ Merkuri anorganik, terbentuk melalui oksidasi logam merkuri selama produksi penambangan emas skala kecil. Konversi polusi merkuri dari penambangan emas skala kecil menjadi metil merkuri juga menimbulkan risiko yang luar biasa karena bentuk merkuri yang sangat beracun ini terakumulasi dalam persediaan makanan, seperti ikan, krustasea, dan moluska.¹⁰ Konsumsi metil merkuri sangat berbahaya bagi sistem saraf pusat, serta dapat menyebabkan kerusakan saraf dan otak. Penambangan emas skala kecil (PESK) yang bergantung pada merkuri adalah sumber pencemaran merkuri terbesar di Bumi. Menurut beberapa studi, pelepasan merkuri dari PESK lebih dari 1 juta kg setiap tahun. Dalam ulasan ini, kami telah mempelajari paparan merkuri dalam penambangan emas skala kecil, pengaruh toksisitas merkuri, dan memeriksa sejumlah besar jurnal mengenai eksperimen toksikologi in vitro dan in vivo, dengan perhatian khusus pada efek metilmerkuri pada degenerasi neuron dan disfungsi sistem saraf, terutama pada penyakit Parkinson. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui dampak paparan merkuri terhadap kejadian penyakit parkinson pada pekerja penambangan emas skala kecil.

Metode

Studi ini literatur review yang diperoleh dari 33 sumber referensi melalui mesin pencari manual dari *Google Scholars*, *NCBI* dan *ScienceDirect* yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir. Kriteria inklusi yang digunakan adalah: 1) Review artikel yang termasuk dalam penelitian ini berupa artikel penelitian, review literatur dalam penelitian kuantitatif, kualitatif atau metode campuran; 2) Topik yang dipilih dalam istilah pencarian adalah parkinson terkait paparan merkuri di industri pertambangan emas; dan 3)

Artikel harus ditulis dalam bahasa Inggris. Artikel review ini disaring secara manual oleh penulis.

Hasil dan Pembahasan

Merkuri (Hg) merupakan neurotoksik dan paparan kronisnya dapat menyebabkan gangguan kesehatan yang berat.¹¹ Industri pertambangan emas artisanal dan skala kecil (PESK) dapat didefinisikan sebagai kegiatan penambangan informal yang dilakukan oleh individu, kelompok, keluarga, atau koperasi yang menggunakan teknologi murah untuk mencari, mengekstraksi, dan mengolah bijih emas.¹² PESK adalah sumber antropogenik emisi merkuri terbesar di dunia. Penambang emas sangat terpapar terhadap merkuri logam dan menderita intoksikasi merkuri di tempat kerja. Beban penyakit global akibat paparan ini sebagian besar tidak diketahui karena informal PESK membatasi ketersediaan data yang dapat dipercaya. Secara global, 14-19 juta pekerja dipekerjakan sebagai penambang PESK. Berdasarkan data biomonitoring manusia, antara 25% dan 33% dari penambang ini 3,3-6,5 juta penambang di seluruh dunia menderita Intoksikasi Uap Merkuri Logam Kronis (CMMVI) sedang.¹³

Dalam PESK, proses amalgamasi, pemrosesan tailing, dan pengambilan emas dari amalgam menghasilkan pelepasan merkuri yang substansial ke lingkungan.¹⁰ Di lokasi pembakaran amalgam, konsentrasi merkuri di atmosfer telah mencapai nilai yang sangat tinggi dan biasanya melebihi batas paparan manusia yang ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) ($1,0 \mu\text{g} / \text{m}^3$). Uap merkuri yang dihirup dapat dengan mudah melewati dinding alveoli dan masuk ke aliran darah. Hal ini dapat mengakibatkan tubuh menyerap 80% dari jumlah yang dihirup, menyebabkan masalah neurologis, kardiovaskular, atau ginjal yang parah.¹⁴ Pelepasan merkuri dari tailing ke dalam tanah dan air merupakan bahaya yang serius bagi kesehatan

manusia karena dapat membahayakan keamanan pangan dan mencemari air minum.¹⁰ Transformasi merkuri menjadi methylmercury oleh bakteri anaerob di dalam air dapat diserap biota air dan terakumulasi pada organisme akuatik seperti ikan, moluska, dan krustasea.¹⁵ Biota lain seperti mamalia, padi, sayur mayur, dan pohon juga berpotensi tercemar. Penentuan pajanan Hg dalam tubuh dapat dilakukan melalui pengukuran kadar dalam jaringan tubuh, seperti rambut, kuku, dan urine yang dikenal sebagai biomarker.¹⁶

Paparan merkuri akut (misalnya uap merkuri yang dihasilkan dari pemanasan merkuri amalgam emas) dapat menyebabkan tremor, kehilangan memori, gangguan pernapasan, dan bahkan kematian.¹⁰ Efek samping dari merkuri dan metilmerkuri tidak segera terlihat namun terwujud dari waktu ke waktu, hingga sekitar 5 hingga 10 tahun setelah terpapar. Komplikasi keracunan merkuri yang paling sering dilaporkan di antara pekerja yang terlibat dalam PESK adalah efek neurologis termasuk tremor, ataksia, masalah memori, dan gangguan penglihatan. Diantara masyarakat yang tinggal di Cisit, desa pertambangan emas skala kecil di Indonesia, Bose-O'Reilly et al melaporkan gejala neurologis yang parah dan peningkatan kadar merkuri dalam urin dan rambut. Hal ini dilaporkan sebagai akibat dari kemungkinan paparan merkuri anorganik di udara, dan konsumsi ikan dan beras yang terkontaminasi merkuri.¹⁷

Ciri patologis Penyakit Parkinson atau Parkinsons Disease (PD) adalah hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra pars compacta terkait dengan adanya intraneuronal inklusi disebut badan Lewy.¹⁸ Kemajuan substansial dalam pemahaman tentang patogenesis penyakit Parkinson dijelaskan oleh temuan epidemiologi, pengamatan patologis, dan penemuan genetik.³ Hasil metaanalisis memeriksa 30 faktor risiko potensial yang berbeda dan mengidentifikasi 11 faktor

lingkungan yang signifikan berpengaruh terhadap risiko penyakit Parkinson. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko diantaranya adalah paparan pestisida, pernah mengalami cedera kepala sebelumnya, tinggal di pedesaan, penggunaan β -blocker, bertani, dan minum dari air sumur, DM tipe 2, melanoma maligna.^{19,20}

Usia rata-rata saat onset pada 60 tahun, usia adalah faktor risiko terpenting untuk PD (Simon, Tanner, 2019), Frekuensi muncul lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita (rasio berkisar antara 1,3 hingga 2,0).¹⁹ Di sini kami akan menjabarkan beberapa monogenetik yang terlibat dalam penyakit PD:²¹ 1) PARK-SNCA (PARK 1), meskipun mutasi SNCA (α synuclein) adalah penyebab yang jarang dari PD, Ekspresi berlebihan dari α synuclein pada tikus transgenik dapat menyebabkan gangguan motorik yang responsif terhadap levodopa dan nigra;²² 2) PARK-PARKIN (PARK 2), Parkin (PRKN) adalah gen heterozigot terkait PD yang paling umum, resesif autosomal untuk akun PRKN untuk hampir 50% pasien dengan awal PD;²³ 3) PARK-LRRK2 (PARK 8), LRRK2 sangat diekspresikan dalam cabang neuron berukuran sedang pada striatum; juga di makrofag dan mikroglia menunjukkan keterlibatan dalam jalur inflamasi. Titik mutasional terutama berada dalam domain fungsional (Kinase dan Roc-Cor) yang menunjukkan disregulasi aktivitas kinase dan GTPase, yang bersifat toksik sebagai yang mungkin sebagai mekanisme pendukung;²⁴ dan 4) Gen PARK-GBA Glucocerebrosidase (GBA), terletak pada kromosom 1q21, mengkode glukoserebrosidase enzim lisosom yang menguraikan glukoserebrosida menjadi glukosa dan ceramide dan berperan penting dalam degradasi sfingolipid.²⁵

Telah diketahui dengan baik dalam penelitian postmortem pada manusia bahwa pasien PD mengalami kehilangan neuronal pada substansia nigra par compacta, lokus ceruleus dan

populasi neuronal lainnya. Hipotesis Braak menunjukkan bahwa perubahan patologis awal terjadi pada medula oblongata dan bulbus olfaktorius (Braak tahap 1 dan 2) sebelum berkembang secara rostral ke substansia nigra dan otak tengah (Braak tahap 3 dan 4) saat gejala dan tanda klinis mungkin muncul; pada tahap akhir, daerah kortikal akhirnya menjadi terpengaruh (Braak tahap 5 dan 6).²¹

Pada dasarnya, semua mekanisme ini berpotensi mendorong kematian sel yang terprogram (apoptosis) atau nekrosis. Karena proses seluler bersifat dinamis dan neurodegenerasi terjadi selama periode paparan yang berkepanjangan dan dengan berbagai mekanisme kompensasi yang berperan, tidak mungkin untuk menentukan dengan pasti apakah jalur ini bekerja secara independen atau berhubungan satu sama lain menuju kematian saraf. Lebih mungkin bahwa berbagai proses patofisiologi berhubungan satu sama lain, menghasilkan gangguan terus menerus dan akhirnya merusak sel yang tidak dapat diperbaiki.²⁶

Penyakit Parkinson (PD) adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan hilangnya sel saraf di substansia nigra dan kemudian berkurangnya sekresi dopamin. Penuaan dianggap sebagai faktor risiko utama untuk PD, dan faktor risiko potensial lainnya seperti paparan lingkungan terhadap logam berat (misalnya merkuri) telah dilaporkan. Merkuri diserap oleh manusia melalui usus. Methylmercury masuk melalui aliran darah dan mencapai SSP dan sistem kardiovaskular di mana merkuri akan memberikan efek toksiknya.²⁷ Neurotoksin di otak dapat menyebabkan stres oksidatif dan gangguan transmisi saraf dengan efek merugikan di basal ganglia.²⁸

Pembangkitan oksigen reaktif terjadi ketika radikal hidroksil dihasilkan dari hidrogen peroksida yang dapat bereaksi terhadap asam deoksiribonukleat (DNA), lipid membran, dan

protein sel yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi dan pengurangan serta metabolisme dopamin.²⁹

Merkuri adalah neurotoksik yang diketahui dapat menyebabkan kematian saraf yang dapat meningkatkan risiko Parkinson melalui toksisitasnya yang mengakibatkan gangguan fungsi motorik dan kerusakan substansia nigra dan inti ganglia basal. Paparan dapat terjadi melalui pola makan, pekerjaan, dan jalur lingkungan.⁶ Akumulasi merkuri di otak telah menyebabkan pengurangan dopamin, agregasi alfa-sinuklein dan pengurangan faktor pelindung untuk kelangsungan hidup saraf; superoksida dismutase.³⁰ Merkuri telah dilaporkan dapat mengurangi jumlah neuron yang ada di otak dan menyebabkan gangguan gerakan termasuk tremor dan hilangnya gerakan otot.³¹ Parkinsonisme yang diinduksi merkuri dapat diidentifikasi karena predileksinya untuk terakumulasi dan merusak paladium dan striatum dibandingkan dengan substansia nigra pars compacta.³² Penelitian masih bertentangan mengenai partisipasinya dalam patogenesis Penyakit Parkinson, namun, merkuri terdapat dalam bentuk organik (unsur merkuri dan metilmerkuri), dan anorganik serta dapat mencemari sumber air termasuk hujan, tanah, dan laut.³³

Kesimpulan

Penyakit Parkinson (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif umum yang ditentukan oleh gejala motorik klinis parkinsonisme, dan temuan patologis dari hilangnya neuron dopaminergik dan keberadaan α synuclein yang mengandung Lewy bodies dan neurit Lewy. Telah diketahui dengan baik dalam penelitian postmortem pada manusia bahwa pasien PD mengalami kehilangan neuronal pada substansia nigra par compacta, lokus ceruleus dan populasi neuronal lainnya. Merkuri adalah neurotoksik yang diketahui dapat menyebabkan

kematian saraf yang dapat meningkatkan risiko Parkinson melalui toksisitasnya yang mengakibatkan gangguan fungsi motorik dan kerusakan substansia nigra dan inti ganglia basal. Paparan dapat terjadi melalui pola makan, pekerjaan, dan jalur lingkungan. Penambangan emas skala kecil artisanal (PESK) adalah sumber antropogenik emisi merkuri terbesar di dunia. Penambang emas sangat terpapar merkuri logam dan menderita keracunan merkuri di tempat kerja. Komplikasi keracunan merkuri yang paling sering dilaporkan di antara pekerja yang terlibat dalam PESK adalah efek neurologis termasuk tremor, ataksia, masalah memori, dan gangguan penglihatan.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dokter pembimbing, Dr. dr. Febri Endra Budi Setiawan, M.Kes, FISPH, FISCM atas dukungan dan bimbingannya selama penulisan artikel ini.

Referensi

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877–897.
2. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):939-953.
3. Kalia LV, Lang AE. Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(2):65–66.

4. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini G, Tinazzi M, Berardelli A, Defazio G. Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? *Neurobiol Dis.* 2020;134:104671
5. Torti M, Fossati C, Casali M, De Pandis MF, Grassini P, Radicati FG, et al. Effect of family history, occupation and diet on the risk of Parkinson disease: A case-control study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243612.
6. Brouwer M, Koeman T, van den Brandt PA, Kromhout H, Schouten LJ, Peters S, et al. Occupational exposures and Parkinson's disease mortality in a prospective Dutch cohort. *Occup Environ Med.* 2015;72(6):448-55.
7. Cariccio VL, Samà A, Bramanti P, Mazzon E. Mercury Involvement in Neuronal Damage and in Neurodegenerative Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(2):341-356.
8. Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:124.
9. Pamphlett R, Kum Jew S. Inorganic mercury in human astrocytes, oligodendrocytes, corticomotoneurons and the locus ceruleus: implications for multiple sclerosis, neurodegenerative disorders and gliomas. *BioMetals.* 2018;31(5):p.807-819.
10. Esdaile LJ, Chalker JM. The Mercury Problem in Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Chemistry - A European Journal.* 2018;24(27):6905–6916.
11. Mambrey V, Rakete S, Tobollik M, Shoko D, Moyo D, Schutzmeier P, et al. Artisanal and small-scale gold mining: A Cross-Sectional Assessment of Occupational Mercury Exposure and Exposure Risk Factors in Kadoma and Shurugwi, Zimbabwe. *Environmental Research.* 2020;184(2020):1-8.
12. Basri, Sakakibara M, Sera K. Current Mercury Exposure from Artisanal and Small-Scale Gold Mining in Bombana, Southeast Sulawesi, Indonesia—Future Significant Health Risks. *Toxics.* 2017;5(1): 1-7.
13. Steckling N, Tobollik M, Plass D, Hornberg C, Ericson B, Fuller R, et al. Global Burden of Disease of Mercury Used in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Ann Glob Health.* 2017;83(2):234-247.
14. Diaz SM, Munoz-Guerrero MN, Becerra-Arias C, Fernandez-Nino JA. Exposure Mercury in Workers and The Population Surrounding Gold Mining Areas in The Mojana Region, Colombia. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018;15(11):1-15.
15. Junaidi M, Krisnayanti BD, Juharfa, Anderson C. Risk of Mercury Exposure from Fish Consumption at Artisanal Small-Scale Gold Mining Areas in West Nusa Tenggara, Indonesia. *Journal of Health and Pollution.* 2019; 9(21): 1-13.
16. Harianja AH, Saragih GS, Fauzi R, Hidayat MY, Syofyan Y, Tapriziah ER, et al. Mercury Exposure in Artisanal and Small-Scale Gold Mining Communities in Sukabumi, Indonesia. *Journal of Health and Pollution.* 2020;10(28):1-11.
17. Afrifa J, Opoku YK, Gyamerah EO, Ashiagbor J, Sorkpor RD. The Clinical Importance of The Mercury Problem in Artisanal Small-Scale Gold Mining. *Front Public Health.* 2019;7(131):1-9.
18. Jitkritisadakul O, Jagota P, Bhidayasiri R. Pathophysiology of parkinsonian tremor: a focused narrative review. *Asian Biomedicine.* 2016;10(s1):s15-s22.

19. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-1272.
20. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's Disease : Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:795–808.
21. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2019;36:1–12.
22. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau L-E. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology.* 2018;9:455.
23. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):170-178.
24. Chan SL, Tan EK. Targeting LRRK2 in Parkinson's disease: an update on recent developments. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(6):601-610.
25. Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain.* 2020;143(1):234-248.
26. Wong YC, Luk K, Purtell K, Burke Nanni S, Stoessl AJ, Trudeau LE, et al. Neuronal vulnerability in Parkinson disease: Should the focus be on axons and synaptic terminals? *Mov Disord.* 2019;34(10):1406-1422.
27. Hsu Y-C, Chang C-W, Lee H-L, Chuang C-C, Chiu H-C, Li W-Y, et al. Association between History of Dental Amalgam Fillings and Risk of Parkinson's Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS ONE.* 2016;11(12): e0166552.
28. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:101–10.
29. Ball N, Teo W-P, Chandra S and Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front. Neurol.* 2019;10:218.
30. Frentzel D, Judanin G, Borozdina O, Klucken J, Winkler J, Schlachetzki JCM. Increase of reproductive life span delays age of onset of Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2017;8:397.
31. Byeong-Jin Ye, Byoung-Gwon Kim, Man-Joong Jeon, Se-Yeong Kim, Hawn-Cheol Kim, Tae-Won Jang, et al. Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication, *Annals of Occupational and Environmental Medicine.* 2016;28:5
32. Raposo RS, Pinto DV, Moreira R, Dias RP, Fontes Ribeiro CA, Oriá RB, et al. Methylmercury Impact on Adult Neurogenesis: Is the Worst Yet to Come From Recent Brazilian Environmental Disasters? *Front. Aging Neurosci.* 2020;12:591601.
33. Ritz B, Lee P-C, Hansen J, Lassen CF, Ketzler M, Sørensen M, et al. Traffic related air pollution and Parkinson's disease in Denmark: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2016;124:351–6.