

## DAFTAR PUSTAKA

- Abrar Muslim. 2014. *Merkuri Dan Keberadaannya*. Syiah Kuala University Press. Darussalam, Banda Aceh
- Adhani Rosihan & Husaini. 2017. *Logam Berat Sekitar Manusia*. Lambung Mangkurat University Press. Banjarmasin
- Al-Saleh, I. 2016. *Potential health consequences of applying mercury-containing skin-lightening creams during pregnancy and lactation periods*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219(4–5), pp. 468–474. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.03.002.
- Autika Tussio. 2014. *Siap Jadi Bunda (1001 Panduan Wujudkan Kehamilan)*. PT. Aspirasi Pemuda. Jakarta.
- Begani, R. K. and Begani, A. Z. (2017) '*Alluvial Gold Mining Sites as Exposure Pathways for Methyl Mercury Toxicity in Children: A Systematic Review*', *Health*, 09(06), pp. 930–941. doi: 10.4236/health.2017.96066.
- Bjørklund, G. et al. 2019. *Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(4): 315 - 413
- Bocca, B. et al. (2019) '*Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy. Part A. concentrations in maternal blood, urine and cord blood.*', *Environmental Research*, 177(July), p. 108599. doi: 10.1016/j.envres.2019.108599.
- Brender, J. D. et al. 2016. *Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring*. *Environ Res*, 132(9)
- Cace, I. B. et al. 2011. *Relationship between the prenatal exposure to low-level of mercury and the size of a newborn's cerebellum*. *Medical Hypotheses*, 76(4)
- CDC. 2017. *Mercury. National Biomonitoring Program*
- Chesmi, B. et al. 2020. *Assessment of the correlation between various risk factors and orofacial cleft disorder spectrum: a retrospective case-control study*. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 42(26)
- Debes, F. et al. *Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years*. *Neurotoxicol Teratol*, 28(3)

- Emeny, Rebecca T. 2019. *Prenatal exposure to mercury in relation to infant infections and respiratory symptoms in the New Hampshire Birth Cohort Study*. *Journal of Environmental Research*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.026>
- EPA. 2013. *Trends in Blood Mercury Concentrations among Women of Childbearing Age*. *Technical Fact Sheet*
- EPA. 2023. *Mercury in Dental Amalgam*. *United States Environmental Protection Agency*
- Esdaile, L. & Chalker, J. 2018. *The Mercury Problem in Artisanal and Small-Scale Gold Mining*. *Chemistry – A European Journal*, 24(27)
- Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*, 20(2), pp. 148–160. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- Farkhondeh, T. et al. 2019. *Mercury and Atherosclerosis: Cell Biology, Pathophysiology and Epidemiological Studies*. *Biological Trace Element Research*, 10(1007)
- FDA. 2020. *Information for Patients About Dental Amalgam Fillings*. *Dental Amalgam Fillings*
- FDA. 2021. *Dental Amalgam Fillings*
- Findik R.B. et al. 2016. 'Mercury concentration in maternal serum, cord blood, and placenta in patients with amalgam dental fillings: effects on fetal biometric measurements'. *The Of Journal Matern Fetal And Neonatal Medicine*. ISSN: 1476-7058 (print), 1476-4954. DOI: 10.3109/14767058.2016.1140737
- Gizaw Z. *Public health risks related to food safety issues in the food market : a systematic literature review*. 2019;5:1–21.
- Golding, J. et al. 2016. *Associations between prenatal mercury exposure and early child development in the ALSPAC study*. *NeuroToxicology*, 53
- Goyer, R. A., & Clarkson, T. W. 2001. *Toxic effects of metals dalam buku Goldfrank's toxicologic emergencies* (p. 1061-1087).
- Harley, J. et al. (2019) 'Using carbon and nitrogen stable isotope modelling to assess dietary mercury exposure for pregnant women in Baja California Sur, Mexico', *Chemosphere*, 234, pp. 702–714. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.070.

- Hsi, H. C. *et al.* (2016) 'Methylmercury Concentration in Fish and Risk-Benefit Assessment of Fish Intake among Pregnant versus Infertile Women in Taiwan', *PLoS ONE*, 11(5), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0155704.
- Hsu, C-S. *et al.* 2016. *Mercury concentration and fish consumption in Taiwanese pregnant women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 114(1)
- Jin, L. *et al.* 2013. *Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. Reprod Toxicol*, 35(25)
- Johnson, P. I. *et al.* (2016) 'Application of the Navigation Guide systematic review methodology to the evidence for developmental and reproductive toxicity of triclosan', *Environment International*, 92–93, pp. 716–728. doi: 10.1016/j.envint.2016.03.009.
- Kementerian Kelautan Perikanan Republik Indonesia (KKP-RI). 2014. *Statistik Perikanan Indonesia 2014*. 256 pp.
- Kern, J. K. *et al.* 2016. *Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism. Front Cell Neurosci. Front Cell Neurosci*, 19(9)
- Khaled, E. M. *et al.* 2016. *Altered urinary porphyrins and mercury exposure as biomarkers for autism severity in Egyptian children with autism spectrum disorder. Metabolic Brain Disease*, 31
- Kim *et al.* 2011. *Mercury levels in maternal and cord blood and attained weight through the 24 months of life. Science of The Total Environment*, 410-411
- Kowaski, R. & Wiercinski, J. 2009. *Mercury content in smoke and tobacco from selected cigarette brands. Ecological Chemistry and Engineering. SChemia i Inżynieria Ekologiczna*. S, 16(2):155-162
- Lavoie, R. A. *et al.* 2018. *Mercury transport and human exposure from global marine fisheries. Scientific Reports*, 6705 (2018)
- Li, P. *et al.* (2019) 'Human Biological Monitoring of Mercury Through Hair Samples in China', *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 102(5), pp. 701–707. doi: 10.1007/s00128-019-02563-8.
- Li, Y. *et al.* 2019. *Effects of methylmercury on embryonic cell behavior and expression of related gene. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 33(81)

- Lin, C. H. *et al.* (2018) 'Association between heavy metal levels and acute ischemic stroke', *Journal of Biomedical Science*, 25(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12929-018-0446-0.
- Louopou, R. C. *et al.* (2020) 'Dental amalgams and risk of gestational hypertension in the MIREC study', *Pregnancy Hypertension*, 21(September 2019), pp. 84–89. doi: 10.1016/j.preghy.2020.04.015.
- Mansour, Sameh Abdelaziz Ahmed, *et al.* 2022. *Mercury And Lead Levels in Pregnant Women And Their Newborns After Delivery in Cairo, Egypt. Journal of NeuroQuantology*. Volume 20, Nomor 884 - 891. doi: 10.14704/nq.2022.20.8.NQ44095
- Masih, A., Taneja, A. and Singhvi, R. (2016) 'Exposure profiles of mercury in human hair at a terai belt of North India', *Environmental Geochemistry and Health*, 38(1), pp. 145–156. doi: 10.1007/s10653-015-9698-8.
- Moher, D. *et al.* (2015) 'Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement', pp. 1–9.
- Moher, D. *et al.* (2016) 'Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement', *Revista*
- Muniroh Muflihatul, *et al.* 2022. *The First Exposure Assessment of Mercury Levels in Hair among Pregnant Women and Its Effects on Birth Weight and Length in Semarang, Central Java, Indonesia*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Volume 19. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph191710684>
- Næss, S. *et al.* (2020) 'Effects of seafood consumption on mercury exposure in Norwegian pregnant women: A randomized controlled trial', *Environment international*, 141(April), p. 105759. doi: 10.1016/j.envint.2020.105759.
- Nandakumar, V. *et al.* 2020. *Mercury poisoning from a high seafood diet: a case report. Toxicology Cases for the Clinical and Forensic Laboratory*, 21(3): 429-432
- NIDA. 2021. *How does tobacco deliver its effects?*
- Noel, M. *et al.* 2015. *Using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS) to characterize copper, zinc and mercury along grizzly bear hair providing estimate of diet. Science of The Total Environment*, 529

- Nogara, P. A. *et al.* (2019) 'Mercury in Our Food', *Chemical Research in Toxicology*, 32(8), pp. 1459–1461. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00126.
- Palou-Serra, A. *et al.* 2014. *Influence of prenatal exposure to environmental pollutants on human cord blood levels of glutamate. NeuroToxicology*, 40
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 41 Tahun 2019 Tentang Penghapusan Dan Penarikan Alat Kesehatan Bermerkuri di Fasilitas Pelayanan Kesehatan
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 2016 Tentang Rencana Aksi Nasional Pengendalian Dampak Kesehatan Akibat Paparan Merkuri Tahun 2016-2020
- Pertova, M. *et al.* 2020. *Human mercury exposure levels and fish consumption at the French Riviera. Chemosphere*, 258
- Prpic, I. *et al.* 2017. *Prenatal exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. Environmental Research*, 152
- Rice, D.C. *et al.* 2003. *Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S. EPA. Risk Anal*, 23
- Rosmiati, Karolina, *et al.* 2021. Analisis Kadar Merkuri (Hg) Pada Rambut Pekerja Tambang Di Pertambangan Emas Tanpa Izin (PETI) Di Kabupaten Kuansing. *Jurnal Kesehatan Saelmakers PERDANA*. Volume 4, Nomor 2. doi: 10.32524/jksp.v4i2.285
- Schaefer *et al.* 2019. *Mercury Exposure, Fish Consumption, and Perceived Risk among Pregnant Women in Coastal Florida. International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (24) [Online] sciencedaily.com
- Schaefer, A. M. *et al.* (2019) 'Mercury exposure, fish consumption, and perceived risk among pregnant women in coastal Florida', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(24). doi: 10.3390/ijerph16244903.
- Schoeman, K. *et al.* (2009) 'Defining a Lowest Observable Adverse Effect Hair Concentrations of Mercury for Neurodevelopmental Effects of Prenatal Methylmercury Exposure Through Maternal Fish Consumption': A Systematic Review', 1, pp. 670–682.
- Snapp, K. R. *et al.* 2019. *The contribution of dental amalgam to mercury in blood. J Dent Res*, 68(5)

- Suratno, *et al.* 2017. Kandungan Merkuri dalam Ikan Konsumsi di Wilayah Bantul dan Yogyakarta. *Oseanologi dan Limnologi di Indonesia* 2017 2(1): 15–23
- Syafruddin. 2015. *'Dampak Lama Bekerja Terhadap Kadar Merkuri (Hg) Dalam Darah Pada Pekerja Tambang Emas Tradisional di Desa Pantan Luas Kabupaten Aceh Selatan'*. Fakultas Kedokteran. Program Studi Magister Biomedik. Universitas Sumatera Utara
- Tibau Vazquez Anita, Grube D. Blanche. 2019. *Mercury Contamination from Dental Amalgam*. *Journal of Health & Pollution* Volume 9, Nomor 22
- Tibau, Anita Vazquez & Grube, Blanche D. 2022. *Alarming Findings on Mercury Dental Amalgam – Latest Research Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Database: A Mini-Review*. *Journal of Oral Health & Dental Science*. Volume 6 Nomor 6
- Tranggono, R.I., Latifah Fatma. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta
- Trdin, A. *et al.* (2019) *'Mercury speciation in meconium and associated factors'*, *Environmental Research*, 179, p. 108724. doi: 10.1016/j.envres.2019.108724.
- Tucek, M. *et al.* 2020. *Exposure to mercury from dental amalgam: Actual contribution for risk assessment*. *Cent Eur J Public Health*, 28(1)
- Wahi Gita, *et al* 2022. *Impact of Maternal Health Behaviours and Social Conditions on Infant Diet at Age 1-Year: Results from a Prospective Indigenous Birth Cohort in Ontario, Canada*. *Journal of Nutrients*. Volume 14
- Wickliffe, J. K. *et al.* (2020). *'Exposure to total and methylmercury among pregnant women in Suriname: sources and public health implications'*, *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. doi: 10.1038/s41370-020-0233-3.
- Widowati, Wahyu *et al.* 2008. *Efek Toksik Logam*. C.V. Andi Offset. Yogyakarta
- Wijayanti, I. T. and Marfu'ah, S. (2019) *'Hubungan Pengetahuan Dan Motivasi Dengan Perilaku Ibu Hamil Menggunakan Kosmetik Pemutih'*, *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 9(3), pp. 233–240. doi: 10.32583/pskm.9.3.2019.233-240.
- World Health Organization. 2011. *Mercury in Skin Lightening Products*. Geneva. Sumber:

[http://www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/mercury\\_flyer.pdf](http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/mercury_flyer.pdf)  
. Diunduh pada tanggal 1 Mei 2013.

World Health Organization. (2021). *Mercury and human health. In World Health Organization*. <https://www.grida.no/resources/7778>

Zhang Hua, et al. 2022. *Decreasing mercury levels in consumer fish over the three decades of increasing mercury emissions in China. Journal of Eco-Environment & Health*. Volume 46 – 52, Nomor 1. doi:

Zhu, Y., et al. (2018) 'Association Between Chronic Exposure to Tobacco Smoke and Accumulation of Toxic Metals in Hair Among Pregnant Women', *Biological Trace Element Research*, 185(2), pp. 302–310. doi: 10.1007/s12011-018-1

## LAMPIRAN 1 (INSTRUMEN PENILAIAN KUALITAS STUDI)

### NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT

Reviewer :

Author :

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
1.	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	Partisipan direkrut dari populasi yang sama pada kerangka waktu yang sama	Informasi pemilihan partisipan tidak cukup untuk dikatakan Ya, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa rekrutmen partisipan dan kriteria inklusi/eksklusi diterapkan dengan konsisten, sebagaimana digambarkan pada kriteria "Ya"	Protokol rekrutmen atau kriteria inklusi/eksklusi diterapkan secara berbeda antar kelompok studi	Informasi pemilihan partisipan tidak cukup untuk dikatakan Tidak, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa rekrutmen partisipan dan kriteria inklusi/eksklusi diterapkan dengan tidak konsisten, sebagaimana digambarkan	Ada bukti bahwa pemilihan partisipan bukan merupakan bagian desain studi yang dapat menyebabkan adanya risiko bias dalam studi
		Partisipan tidak direkrut dari populasi yang sama, tetapi jumlah partisipan dari setiap populasi dalam setiap kelompok sama		Partisipan direkrut pada waktu yang berbeda		
				Partisipan direkrut dari populasi yang berbeda dan jumlah partisipan dari tiap populasi pada setiap kelompok tidak sama		



No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
					pada kriteria "Tidak"	
2.	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	Tidak ada blinding, tetapi penulis menyatakan bahwa <i>outcome</i> dan pengukuran <i>outcome</i> tidak mungkin dipengaruhi oleh tidak adanya blinding	Informasi blinding tidak cukup untuk dikatakan Ya, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa blinding diterapkan dengan baik sebagaimana digambarkan pada kriteria "Ya"	Tidak ada blinding, atau blinding tidak lengkap, dan <i>outcome</i> atau pengukuran <i>outcome</i> mungkin dipengaruhi oleh kurang/tidak adanya blinding	Informasi blinding tidak cukup untuk dikatakan Tidak, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa blinding diterapkan dengan baik sebagaimana digambarkan pada kriteria "Tidak"	Ada bukti bahwa blinding tidak merupakan bagian dari desain studi yang dapat menyebabkan bias dalam studi
		Blinding personel kunci studi dijamin, dan tidak mungkin proses blinding rusak		Blinding personel inti studi dilakukan tetapi ada kemungkinan blinding tidak berjalan baik		
		Beberapa personel kunci tidak blind, tapi penilaian <i>outcome</i> dilakukan blinded dan hal lain yang tidak dilakukan		Beberapa personel kunci tidak blind, dan hal lain yang tidak dilakukan blinded mungkin menyebabkan bias		

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		blinded tidak mungkin menyebabkan bias				
3.	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	<p>Ada keyakinan tinggi dalam akurasi metode penilaian pajanan pengukuran pajanan yang tidak dirancang dengan baik atau kurang langsung, divalidasi terhadap metode yang dirancang dengan baik mapan atau metode langsung</p>	<p>Informasi metode pengukuran pajanan tidak cukup untuk dinilai Ya, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa metode yang digunakan kuat sebagaimana digambarkan pada kriteria "Ya". Studi hanya melaporkan bahwa item QA/QC memuaskan tapi tidak melaporkan semua angka-angka aktual</p>	<p>Ada keyakinan rendah dalam akurasi metode penilaian pajanan Pengukuran pajanan yang tidak dirancang dengan baik atau kurang langsung tidak divalidasi dan dicurigai dapat menyebabkan bias yang mempengaruhi penilaian <i>outcome</i> (contoh : partisipan diminta untuk melaporkan status pajanan secara retrospective,</p>	<p>Informasi metode pengukuran pajanan tidak cukup untuk dinilai tidak, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa metode yang digunakan tidak kuat sebagaimana digambarkan pada kriteria "tidak".</p>	<p>Ada bukti bahwa penilaian pajanan tidak merupakan bagian dari desain studi yang dapat menyebabkan bias dalam studi</p>

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		<p>Jika ada, QA/QC metode digambarkan dan memuaskan, dengan setidaknya melaporkan tiga hal berikut, atau melaporkan setidaknya dua hal plus ada bukti kinerja yang memuaskan dengan perbandingan antar lab yang berkualitas tinggi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limit of detection atau kuantifikasi</li> <li>- Standard recovery</li> <li>- Pengukuran pengulangan</li> </ul>		<p>cenderung bias recall)</p> <p>Tidak jelas bagaimana informasi pajanan diperoleh</p>		

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		(measure of repeatability) - Investigasi dan pencegahan kontaminasi blank				
4.	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	Study mempertimbangkan: matched, stratified, analisis multivariat, atau metode statistic lain untuk mengontrol) perancu potensial yang penting, atau melaporkan bahwa perancu potensial dievaluasi dan dihilangkan karena inklusi tidak mempengaruhi hasil secara signifikan. Penentuan	Studi mempertimbangkan Sebagian besar tetapi tidak semua perancu potensial yang penting DAN hal ini tidak diperkirakan menyebabkan bias substansi	Studi tidak memperhitungkan atau mengevaluasi perancu potensial yang penting	Studi mempertimbangkan beberapa tetapi tidak semua perancu potensial yang penting DAN hal ini dapat menyebabkan bias substansi	

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		perancu spesifik bisa diinformasikan dengan data, termasuk studi yang diikutkan dalam review				
5.	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	<p>Tidak ada data outcome yang missing</p> <p>Alasan data outcome yang missing tidak mungkin berhubungan dengan <i>true outcome</i> (untuk data survival, censoring tidak mungkin menyebabkan bias)</p>	Informasi data outcome yang tidak lengkap tidak cukup untuk dinilai Ya, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik sebagaimana digambarkan pada kriteria "Ya".	<p>Partisipan tidak diikuti cukup lama untuk memperoleh pengukuran outcome</p> <p>Alasan untuk data outcome yang missing mungkin berhubungan dengan <i>true outcome</i>, dengan ketidakseimbangan jumlah maupun alasan data missing pada kelompok pajanan</p>	Informasi data outcome yang tidak lengkap tidak cukup untuk dinilai Tidak, tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa data outcome yang tidak lengkap tidak ditangani dengan baik sebagaimana digambarkan pada kriteria "No".	Ada bukti bahwa data outcome yang tidak lengkap tidak dapat menyebabkan risiko bias pada studi

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
				<p>Untuk data outcome yang dikotomi, proporsi outcome yang missing dibandingkan dengan risiko event yang diamati cukup untuk menyebabkan dampak biologis yang relevan pada estimasi efek intervensi</p>		
		<p>Data outcome yang missing diimbangi dengan jumlah kelompok paparan, dengan alasan yang sama untuk kelompok data yang missing</p>		<p>Untuk data outcome yang kontinyu, plausible effect size (perbedaan rerata atau perbedaan rerata standardized) diantara outcome yang missing cukup</p>		

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		<p>Untuk data outcome yang dikotomi, proporsi outcome yang missing dibandingkan dengan risiko event yang diamati tidak mencukupi untuk menyebabkan dampak biologis yang relevan pada estimasi efek intervensi</p>		<p>menyebabkan dampak biologis yang relevan pada besar efek yang diobservasi</p>		
		<p>Untuk data outcome yang kontinyu, plausible effect size (perbedaan rerata atau perbedaan rerata standardized) diantara outcome yang missing tidak cukup menyebabkan</p>		-		

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		dampak biologis yang relevan pada besar efek yang diobservasi				
		Data missing telah diinput menggunakan metode yang sesuai		Berpotensi terjadi aplikasi imputasi yang tidak sesuai		
6.	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	Semua outcome yang ditentukan sebelumnya (primer dan sekunder) disebutkan dalam protocol, metode, abstrak,	Informasi yang tidak cukup mengenai selective outcome reporting untuk mendapatkan penilaian "Ya", tetapi ada bukti tidak langsung yang	Tidak semua outcome primer yang ditentukan sebelumnya (seperti yang disebutkan dalam protocol, metode, abstrak, dan/atau pendahuluan telah dilaporkan	Informasi yang tidak cukup mengenai selective outcome reporting untuk mendapatkan penilaian "Tidak", tetapi ada bukti tidak	Ada bukti bahwa selective outcome reporting tidak dapat menyebabkan risiko bias pada studi



No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		<p>dan/atau pendahuluan bahwa topik yang dianalisis (area of interest) telah dilaporkan dengan cara yang telah ditentukan</p>	<p>menginformasikan bahwa tidak ada selective reporting sebagaimana digambarkan pada kriteria "Ya".</p>	<p>Satu atau lebih outcome primer dilaporkan menggunakan pengukuran, metode analisis atau kumpulan data (mis: subscale) yang tidak ditentukan sebelumnya)</p> <p>Satu atau lebih outcome primer yang dilaporkan tidak ditentukan sebelumnya (kecuali ada justifikasi yang jelas mengenai pelaporannya, misalnya ada efek yang tidak diharapkan)</p>	<p>langsung yang menginformasikan bahwa ada selective reporting sebagaimana digambarkan pada kriteria "No".</p>	

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
				Satu atau lebih outcome of interest dilaporkan tidak lengkap		
7.	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias	Informasi yang tidak cukup untuk mendapatkan penilaian "Ya", tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa studi bebas dari ancaman validitas lain	Terdapat setidaknya satu risiko bias yang penting, contohnya: Mempunyai sumber bias yang potensial berkaitan dengan desain studi spesifik yang digunakan Berhenti lebih cepat akibat adanya proses yang bergantung pada data (termasuk aturan penghentian formal) - Ada ketidakseimbangan yang	Informasi yang tidak cukup untuk mendapatkan penilaian "No", tetapi ada bukti tidak langsung yang menginformasikan bahwa studi bebas dari ancaman validitas lain, sebagaimana digambarkan pada kriteria penilaian "Tidak"	Ada bukti bahwa ancaman validitas potensial tidak dapat menyebabkan risiko bias pada studi

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
				<p>ekstrim pada karakteristik antar kelompok pajanan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mempunyai survailans yang berbeda untuk outcome antara kelompok pajanan atau antara kelompok terpajan/tidak terpajan</li> <li>- Studi dipengaruhi oleh hasil sementara (mis:merekrut partisipan tambahan dari subgroup menunjukkan efek yang lebih ebsar atau lebih kecil)</li> </ul>		

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Instrument yang tidak sensitive digunakan untuk mengukur outcome (yang dapat menyebabkan underestimasi manfaat dan efek berbahaya)</li> <li>- Selective reporting subgroup</li> <li>- Telah diklaim curang</li> <li>- Ada masalah lain</li> </ul>		
8.	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki	Studi tidak menerima dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki	Informasi yang tidak cukup untuk mendapatkan penilaian "Ya", tetapi ada bukti tidak langsung yang	Ada dukungan : dana penelitian, zat kimia tanpa biaya pelayanan penulis, penulis/staf studi berafiliasi pada	Informasi yang tidak cukup untuk mendapatkan penilaian "No", tetapi ada bukti tidak langsung	Ada bukti bahwa selective outcome reporting tidak dapat menyebabkan

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
	kepentingan financial dalam studi pajanan ?	kepentingan finansial dalam outcome studi. Contohnya: - Sumber dana terbatas pada pemerintah, organisasi non profit, grant akademik yang didanai oleh pemerintah, Yayasan, dan/atau organisasi non profit - Zat kimia atau perlakuan yang digunakan dalam studi dibeli dari supplier - Staf yang terafiliasi pada perusahaan tidak disebutkan	menginformasikan bahwa studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial pada outcome studi sebagaimana kriteria "Ya"	peusahaan yg memiliki finansial interest, perusahaan membatasi akses data, perusahaan terlibat dalam desain, pengadaan, analisis atau pelaporan studi, penulis mengklaim adanya conflict of interest	yang menginformasikan bahwa studi tidak bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial pada outcome studi sebagaimana kriteria "No"	n risiko bias pada studi

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		<p>dalam bagian acknowledgment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penulis bukan pegawai perusahaan yang memiliki kepentingan financial dalam outcome study</li> <li>- Perusahaan yg memiliki kepentingan finansial tidak dilibatkan dalam desain, pengadaan, analisis, pelaporan studi dan penulis mempunyai akses penuh pada data</li> <li>- Penulis tidak beafiliasi dengan perusahaan yg</li> </ul>				

No	Risiko Bias	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan tidak	Tidak berlaku
		<p>memiliki kepentingan finansial, dan tidak ada alasan utnu percaya pada conflict of interest yang ada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Semua penulis berafiliasi pada pemerintah (dilarang terlibat dalam proyek yg ada conflict of interest didalamnya)</li> </ul>				

# The Navigation Guide Systematic Review Methodology: A Rigorous and Transparent Method for Translating Environmental Health Science into Better Health Outcomes

Tracey J. Woodruff and Patrice Sutton

Program on Reproductive Health and the Environment, University of California, San Francisco, Oakland, California, USA

**BACKGROUND:** Synthesizing what is known about the environmental drivers of health is instrumental to taking prevention-oriented action. Methods of research synthesis commonly used in environmental health lag behind systematic review methods developed in the clinical sciences over the past 20 years.

**OBJECTIVES:** We sought to develop a proof of concept of the “Navigation Guide,” a systematic and transparent method of research synthesis in environmental health.

**DISCUSSION:** The Navigation Guide methodology builds on best practices in research synthesis in evidence-based medicine and environmental health. Key points of departure from current methods of expert-based narrative review prevalent in environmental health include a prespecified protocol, standardized and transparent documentation including expert judgment, a comprehensive search strategy, assessment of “risk of bias,” and separation of the science from values and preferences. Key points of departure from evidence-based medicine include assigning a “moderate” quality rating to human observational studies and combining diverse evidence streams.

**CONCLUSIONS:** The Navigation Guide methodology is a systematic and rigorous approach to research synthesis that has been developed to reduce bias and maximize transparency in the evaluation of environmental health information. Although novel aspects of the method will require further development and validation, our findings demonstrated that improved methods of research synthesis under development at the National Toxicology Program and under consideration by the U.S. Environmental Protection Agency are fully achievable. The institutionalization of robust methods of systematic and transparent review would provide a concrete mechanism for linking science to timely action to prevent harm.

**CITATION:** Woodruff TJ, Sutton P. 2014. The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes. *Environ Health Perspect* 122:1007–1014; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307175>

## Introduction

There is an urgent unmet need to shorten the time between scientific discovery and improved health outcomes. Population exposure to toxic environmental chemicals is ubiquitous [Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2014; U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 2013c], and adverse health outcomes associated with exposure to such chemicals are prevalent and on the rise (Newbold and Heindel 2010; Olden et al. 2011; U.S. EPA 2013c; Woodruff et al. 2010; World Health Organization and United Nations Environment Programme 2013). The health and economic benefits of translating scientific discoveries into actions to prevent harm and reap benefits have been clearly demonstrated. For example, global efforts to remove lead from gasoline have produced health and social benefits estimated at \$2.4 trillion dollars annually (Tsai and Hatfield 2011); and the value of better air quality, including reductions in premature death and illness, and improved economic welfare and environmental conditions from the programs implemented pursuant to the Clean Air Act Amendments of 1990, will reach almost \$2 trillion dollars in 2020 (U.S. EPA 2011). However, many potential benefits have been squandered due to delays in acting on the available science (European Environment Agency 2013). Because of

deficiencies in the current regulatory structure for manufactured chemicals, a failure or delay in acting on the science means that exposure to toxic chemicals persists while evidence of harm mounts (Vogel and Roberts 2011).

Failing or delaying to take action to prevent exposure to harmful environmental chemicals is not an inconsequential or neutral policy choice. For example, the costs in 2008 to the U.S. health care system for treatment of childhood illnesses linked to toxic environmental exposures has been estimated to be > \$76 billion (Trasande and Liu 2011). Failure to prevent even low-level environmental exposures can have large society-wide adverse consequences for health if exposures are ubiquitous (Bellinger 2012).

To the extent that science informs public policy to prevent harm, a robust method to synthesize what is known about the environmental drivers of health in a transparent and systematic manner is a necessary foundational step to making the science actionable. The body of science is voluminous, of variable quality, and largely unfamiliar to decision makers. Early warning signals of harm can be masked by the fragmented, complex, and at times, conflicting nature of the available information, undermining our capacity to act wisely. Yet, consistently applied and transparent rules and descriptors

about how environmental health science is translated into strength of evidence conclusions have been lacking [Beronius et al. 2010; Gee 2008; National Research Council (NRC) 2009, 2011].

Today, methods of research synthesis prevalent in environmental health mirror that of clinical medicine > 40 years ago when the clinical sciences largely relied on a system of expert-based narrative reviews on which to recommend treatment decisions (Rennie and Chalmers 2009). In a landmark paper published in 1992 in the *Journal of the American Medical Association*, Antman et al. (1992) showed the superiority of systematic review methods by comparing

Address correspondence to T.J. Woodruff, UCSF Program on Reproductive Health and the Environment, 1330 Broadway, Suite 1135, Oakland, CA 94612 USA. Telephone: (510) 350-1241. E-mail: [woodrufft@obgyn.ucsf.edu](mailto:woodrufft@obgyn.ucsf.edu)

We are indebted to D. Atchley, D. Axelrad, L. Bero, P. Johnson, E. Koustas, and J. Lam for providing invaluable comments and suggestions on this commentary. D. Atchley also provided research assistance.

Funding for this commentary was provided to the University of California, San Francisco (UCSF) Program on Reproductive Health and the Environment by the Clarence Heller Foundation, the Forsythia Foundation, the Fred Gellert Family Foundation, the Passport Foundation, and the New York Community Trust. Financial support for development of the perfluorooctanoic acid (PFOA) case study was through grants from the New York Community Trust and the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) through a contract with Abt Associates (GAIA-0-6-UCSF 17288). For 2009–2013, support for the development and dissemination of the Navigation Guide methodology was provided by the Clarence Heller Foundation, the Passport Foundation, the Forsythia Foundation, the Johnson Family Foundation, the Heinz Endowments, the Fred Gellert Foundation, the Rose Foundation, Kaiser Permanente, the New York Community Trust, the Philip R. Lee Institute for Health Policy Studies, the Planned Parenthood Federation of America, the National Institute of Environmental Health Sciences (ES018135 and ES022841), and U.S. EPA STAR grants (RD83467801 and RD83543301).

The contents of this paper are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the U.S. EPA. Further, the U.S. EPA does not endorse the purchase of any commercial products or services mentioned in the publication.

The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Received: 4 June 2013; Accepted: 24 February 2014; Advance Publication: 25 June 2014; Final Publication: 1 October 2014.



expert opinion-based recommendations for treatment of myocardial infarction published in scientific reviews and clinical textbooks to statistical analyses of the combined results of randomized controlled trials. Antman et al. documented the lack of timely incorporation of experimental evidence into expert-based recommendations and showed that some expert reviews did not mention effective therapies, whereas others recommended therapies proven to be ineffective or even dangerous. From there, explicit approaches that harness expertise to a rigorous, transparent, and systematic methodology to evaluate a clearly formulated question were advanced, and are now embodied in prominent empirically demonstrated methods such as the Cochrane Collaboration (Higgins and Green 2011) and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (Guyatt et al. 2008b). These methods are regularly relied on to inform decisions on billions of dollars of health care in order to achieve cost savings and better health outcomes (Fox 2010). Howells et al. (2012) estimated that utilization of systematic review and meta-analysis of the preclinical evidence (i.e., animal studies undertaken prior to human drug trials) could reduce the cost of developing drugs for treating stroke by \$1.1–7.9 billion, the savings due to improving the validity of the evidence informing decisions on whether to advance drugs to clinical trials. It is anticipated that U.S. health care policy decisions will increasingly rely on systematic review methodologies; for example, health care reform legislation has allocated \$1.1 billion dollars for comparative effectiveness research (CDC 2009).

The field of environmental health is now embarking on a similar journey. Reviews of the scientific evidence are as integral to decision making about exposure to environmental chemicals in national and local government agencies and industry as they are for making treatment decisions in clinical medicine. However, predominant approaches in use for evaluating the evidence in environmental health are > 30 years old, based on expert opinion, and with notable exceptions (Department of Health and Human Services 2006; National Toxicology Program 2013; U.S. EPA 2013b) generally do not provide strength of evidence summaries for outcomes other than cancer. Improved methods of risk assessment that better reflect our current understanding of the science have been articulated by the National Academy of Sciences in *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Task Ahead* (NRC 2008) and in *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment* (NRC 2009). Systematic approaches to evidence-based decision making that can improve our capacity to meet the needs of decision makers are also currently under way at the National

Toxicology Program (Rooney et al. 2014) and under consideration at the U.S. EPA (NRC 2011, 2014a, 2014b). Described below are the results of the application of a novel method for systematic and transparent review in environmental health that demonstrate that such advances are not only desirable but within our grasp.

## Discussion

### Overview of the Navigation Guide Methodology

With the goal of expediting the development of evidence-based recommendations for preventing harmful environmental exposures, beginning in 2009 a collaboration of scientists and clinicians undertook the development of the Navigation Guide methodology for systematic review. The Navigation Guide methodology was developed by coupling the rigor of systematic review methods being used by the clinical sciences to the “bottom line” approach to research synthesis being used by the International Agency for Research on Cancer (IARC 2006). Features of systematic reviews used in clinical medicine encompass specifying an explicit study question, conducting a comprehensive search, rating the quality and strength of the evidence according to consistent criteria, and performing meta-analyses and other statistical analyses. IARC’s method allows for combining the results of human and nonhuman evidence into a single concise statement of health hazard (Woodruff et al. 2011).

As such, the Navigation Guide methodology translates the achievements of the past 20 years in evidence-based medicine into environmental health.

The Navigation Guide methodology involves four steps:

1. **Specify the study question:** Frame a specific question relevant to decision makers about whether human exposure to a chemical or class of chemicals or other environmental exposure is a health risk.
2. **Select the evidence:** Conduct and document a systematic search for published and unpublished evidence.
3. **Rate the quality and strength of the evidence:** Rate the quality of individual studies and the quality of the overall body of evidence based on prespecified and transparent criteria. The Navigation Guide methodology conducts this process separately for human and nonhuman systems of evidence. As a consequence, the methodology involves an additional step of integrating the quality ratings of each of these two streams of evidence. The end result is one of five possible statements about the overall strength of the evidence: “known to be toxic,” “probably toxic,” “possibly toxic,” “not classifiable,” or “probably not toxic.”

### 4. Grade the strength of the recommendations.

We were part of a team of scientists that developed the Navigation Guide method and applied steps 1–3 to the question “does developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) affect fetal growth?” (Johnson et al. 2014; Koustas et al. 2014; Lam et al. 2014). Step 4 of the method, “grade the strength of the recommendations,” involves integrating the strength of the evidence on toxicity (from step 3) with information about exposure, the availability of less toxic alternatives, and patient values and preferences. This step was not addressed in the PFOA case study because of the limitations of our resources. Below we highlight the features of the method that are new to environmental health, features that differ from methods used in evidence-based medicine, a comparison of the results of the Navigation Guide method to previous reviews of PFOA exposure and toxicity, limitations of the Navigation Guide method, and future directions.

### Navigation Guide Features New to Environmental Health Reviews

To initiate the development of the Navigation Guide methodology, we convened a novel interdisciplinary team of 22 individuals from governmental and nongovernmental organizations and academia (Woodruff et al. 2011). Two members of this team, Daniel Fox (President Emeritus of the Milbank Memorial Fund) and Lisa Bero (currently Co-Chair of the Cochrane Collaboration) were world-renowned experts on systematic review methodologies used in the clinical sciences. Seven members were scientists or environmental health advocates from international, national, state, and local government agencies and a nongovernmental organization directly engaged in developing and/or employing strength-of-evidence conclusions in decision making on environmental chemicals: David Gee (European Environmental Agency), Vincent James Coglianò (IARC), Kathryn Guyton (U.S. EPA), Lauren Zeise (California Environmental Protection Agency), Julia Quint (California Department of Public Health, retired), Karen Pierce (San Francisco Department of Public Health), and Heather Sarantis (Commonweal). Eleven were health professionals with expertise in women’s, reproductive, pediatric, and/or environmental health: Jeanne Conry (American Congress of Obstetricians and Gynecologists District IX and Kaiser Permanente), Mark Miller (UCSF Pediatric Environmental Health Specialty Unit), Sarah Janssen (Natural Resources Defense Council), Beth Jordon and Rivka Gordon (Association of Reproductive Health Professionals), Sandy Worthington (Planned Parenthood Federation of America), Pablo Rodriguez (Brown Medical School and

Women & Infants Hospital of Rhode Island), Michelle Ondeck and Judith Balk (University of Pittsburgh), Victoria Maizes (University of Arizona), and Ted Schettler (Science and Environmental Health Network). Finally, our own expertise has involved decades of work at the interface of environmental and occupational health and public policy. At the time of publication of the method, none of the collaborators reported a competing financial interest.

To conduct the first application of the Navigation Guide method, we assembled a team of nine scientists from academia and the U.S. EPA that encompassed the multidisciplinary expertise required to apply the methodology, including in environmental health sciences, epidemiology, toxicology, risk assessment, biostatistics, and the science of systematic reviews (Johnson et al. 2014; Koustas et al. 2014; Lam et al. 2014). One team member, Karen Robinson (Director of the Evidence Based Practice Center at Johns Hopkins University), was an expert on the identification, synthesis, and presentation of evidence for informing health care decisions and research; three team members, Patrice Sutton, Erica Koustas, and Paula Johnson had formal training in Cochrane and/or GRADE methodologies. None of the review team reported a competing financial interest.

The method developed and applied through these interdisciplinary teams builds on the best practices in research synthesis in evidence-based medicine and environmental health. Key points of departure of the Navigation Guide from current methods of expert-based narrative reviews in environmental health include the following.

**1. A protocol.** The application of the Navigation Guide is guided by a detailed protocol developed prior to undertaking the review (Figure 1). In contrast, expert-based narrative review methods do not provide a document that predefines a specific question to be answered and sets up the “rules” of the evaluation. A predefined protocol is a staple of systematic reviews in the clinical sciences because it reduces the impact of review authors’ biases, provides for transparency of methods and processes, reduces the potential for duplication, and allows for peer review of the planned methods (Higgins and Green 2011). Notably, the protocol also provides a transparent forum to incorporate the expertise of nonscientists, including health-impacted populations and their advocates, in framing a meaningful study question. The protocol is developed around a “PECO” statement [participants, exposure, comparator, and outcome(s)], which provides the framework from which studies are identified and selected for inclusion. The PECO statement is similar to recommendations by the National Academy of Sciences for improving the design of risk

assessment through planning, scoping, and problem formulation to better meet the needs of decision makers (NRC 2009).

**2. Standardized and transparent documentation including expert judgment.** Systematic reviews are not “automated” or “computerized” or otherwise conducted without applying judgment (Guyatt et al. 2011). The fundamental shift from existing methods of expert review in environmental health science is that each step of the Navigation Guide is conducted in a thorough, consistent, and transparent manner, and all information, including judgments, is documented and displayed in the same way. In short, the rationale for a decision is traceable, reproducible, and comprehensible.

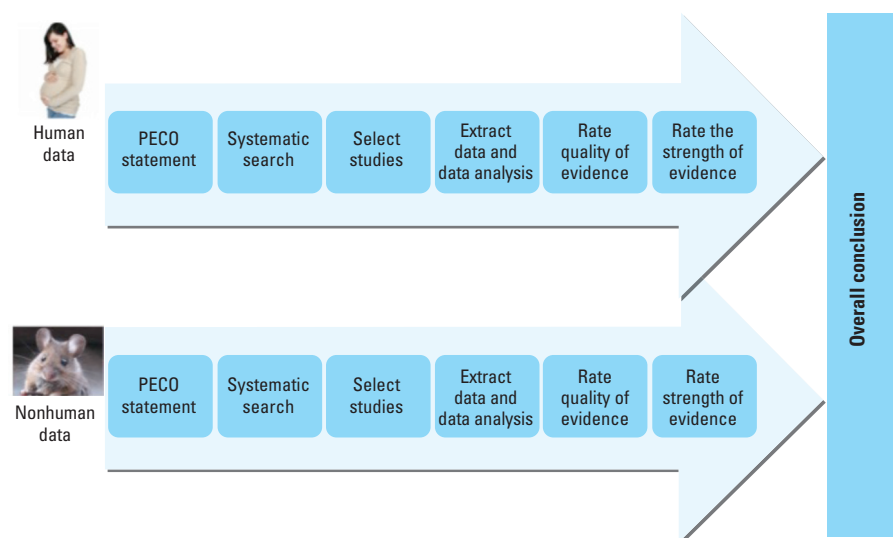
**3. Assessment of “risk of bias.”** The assessment of “risk of bias,” defined as characteristics of a study that can introduce systematic errors in the magnitude or direction of the results (Higgins and Green 2011), is a new concept in environmental health. Systematic review methodologies distinguish between study-quality criteria that can introduce a systematic error in the magnitude or direction of the result (i.e., risk of bias or “internal validity”) from other methodological quality or reporting elements, which are related to important standards by which a study is conducted (e.g., adherence to human subjects and animal welfare requirements) or reported (e.g., complete information provided), but that do not systematically influence study outcomes. A study conducted to the highest methodological standards can still have important risk of bias that will affect the magnitude or direction of a study outcome.

Risk of bias domains have been well developed and empirically shown to influence study outcomes in experimental human studies (Higgins et al. 2011; Roseman et al.

2011). However, risk of bias domains that are equally agreed upon for human observational studies are lacking. In the PFOA case study, we based our risk of bias domains for observational human studies on the domains used by the Cochrane Collaboration and the Agency for Healthcare Research and Quality (Higgins and Green 2011; Viswanathan et al. 2012), including recruitment strategy, blinding, confounding, incomplete outcome data, selective reporting, and exposure assessment.

Domains for risk of bias for animal studies are also under development. Although 30 instruments have been identified in the environmental health literature for evaluating the quality of animal studies, they are mostly composed of domains related to reporting requirements, such as compliance with regulatory requirements, description of the statistical model, and test animal details; importantly, they do not include all the risk of bias domains in use in human experimental studies (Krauth et al. 2013).

To develop risk of bias domains for applying the Navigation Guide to animal studies, we adapted the risk of bias domains used in human experimental studies that have an empirical basis, including *a*) sequence generation, *b*) allocation concealment, *c*) blinding, *d*) incomplete outcome data, and *e*) selective reporting [see Figure 1 in Johnson et al. (2014) and Figure 1 in Koustas et al. (2014)]. According to GRADE, these five criteria address nearly all issues that bear on the quality of human experimental evidence (Balshem et al. 2011). Further, these elements have been shown in the preclinical animal literature to influence study outcomes (Vesterinen et al. 2010). Our rationale was that risk of bias in a nonhuman experiment is comparable to risk of bias in human and preclinical animal experiments.



**Figure 1.** Steps in the Navigation Guide protocol. PECO, participants, exposure, comparator, and outcome(s).

Further, in both human and animal studies, we included a “conflict of interest” risk of bias domain. This domain has been proposed—but not yet adopted—by Cochrane and GRADE as an important risk of bias (Bero 2013). This is based on empirical data from studies of the health effects of tobacco (Barnes and Bero 1997, 1998), the safety and efficacy of pharmaceuticals (Bero et al. 2007; Lexchin et al. 2003; Lundh et al. 2012), and medical procedures (Popelut et al. 2010; Shah et al. 2005), which have all shown that, on average, source of funding influences study outcome.

The assessment of risk of bias in the PFOA case study revealed worrisome truths about the conduct and reporting of experimental animal studies in environmental health. In particular, we found that included toxicological studies uniformly did not apply methodological approaches that are empirically recognized as minimizing bias in human experimental study outcomes. In particular, none of the studies reported how or if they used adequate allocation concealment, regardless of whether the studies were conducted through Good Laboratory Practices (GLP), by industry groups, or by independent research laboratories. Suboptimal experimental animal study design and reporting is prevalent in the preclinical literature, and introduces bias into study findings (Bebarta et al. 2003; Landis et al. 2012; Macleod et al. 2004; McPartland et al. 2007; van der Worp and Macleod 2011; van der Worp et al. 2007; Vesterinen et al. 2011). For example, studies by the Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Data from Experimental Studies (CAMARADES) collaboration have shown that studies using randomization and allocation concealment reported less improvement in heart response measures in animal models of focal ischemia treated with the pharmaceutical NXY059 (Macleod et al. 2008) and less improvement in neurobehavioral scores in animal models of intracerebral hemorrhage (Frantzias et al. 2011) than other studies.

In our outreach efforts related to the Navigation Guide, we found that environmental health researchers in many and varied settings reported that methodological approaches to reduce bias in toxicological studies were not widely recognized or were not customary practices.

A second challenge to conducting risk of bias assessments and quantitative analyses in the PFOA case study was that the necessary data were not all reported in the published studies. Our efforts to contact study authors to get the needed data were moderately successful [i.e., 18 of 28 (64%) authors that were contacted responded] and were critical to our ability to conduct the review. We anticipate that contacting study authors will be a necessary step for those conducting

systematic reviews until such time that steps are undertaken—by journals, funding agencies, and through study registries—to standardize optimal reporting. Our findings underscore the urgency of calls for improved access to the data needed to conduct scientifically robust reviews of environmental health science (Goldman and Silbergeld 2013) and the importance to environmental health of nascent efforts in the preclinical arena to develop improved experimental animal study design and reporting (Landis et al. 2012; van der Worp and Macleod 2011; Vesterinen et al. 2011).

**4. Comprehensive and efficient search strategy.** The outcome of the Navigation Guide search method demonstrated the potential for systematic reviews to be more comprehensive than traditional reviews. We evaluated four more human studies than did an expert panel appointed to review the health effects of PFOA (C8 Science Panel 2011). The search strategy used to gather data for the C8 panel was not published. However, because these four papers did not present data that proved to be essential to the conclusions of the review (i.e., the data included were from small studies that did not weight heavily in the meta-analysis), they could have been identified by the C8 Panel’s search but excluded from their reference list. Our comprehensive search strategy captured studies that measured PFOA exposure and fetal growth parameters but did not necessarily draw associations between the two. The four additional studies included in our review did not have birth weight or other fetal growth measures as the primary outcome or main topic of the paper (Fromme et al. 2010; Kim S et al. 2011; Kim SK et al. 2011; Wang et al. 2011). However, because our search identified these studies, we included them, contacted the study authors, and obtained additional relevant data to support our review from authors of two of these studies (Fromme et al. 2010; Kim S et al. 2011) and were referred by one author (Wang et al. 2011) to an article under peer review at the time on the same cohort with more relevant data (Chen et al. 2012). We also identified 10 more nonhuman studies than were included in our own earlier nonsystematic literature review. Our adoption of a search filter for animal studies in use in the preclinical literature (Hooijmans et al. 2010) greatly expedited the development of a search for relevant animal studies.

We found that casting a wide net for relevant studies was feasible because of the development of a PECO statement from which we developed very explicit criteria used to efficiently screen titles and abstracts and because of the use of a software program that expedited the screening process. For this case study, our search strategy identified slightly more than 2,000 nonhuman and 3,000 human potentially relevant studies. For the

human data, it took 1 person-day to screen titles and abstracts (resulting in 248 articles eligible for full text review) and 1 week to do a full text review, which identified 18 relevant studies for evaluation. The time for the evaluation of the nonhuman data was similar.

Further, by applying a method that seeks to extract the exact same information, laid out in the same transparent way, our ability to interpret and understand the results was straightforward. As the application of systematic reviews expands, we anticipate greater efficiencies will be gained, for example, through the development of improved search filters and screening and management systems.

**5. Separation of the science from values and preferences.** The PFOA case study demonstrated steps 1–3 of the Navigation Guide methodology, the result of which was a concise statement regarding PFOA’s toxicity. However, toxicity is just one aspect of a risk management decision in environmental health. In step 4 of the Navigation Guide, which is modeled after GRADE’s methods for rating treatment recommendations (Guyatt et al. 2008a), other important factors are brought to bear on recommendations for prevention, including values and preferences, extent of exposures, the availability of safer alternatives, and costs and benefits. Thus, the Navigation Guide transparently and explicitly delineates the science from other key considerations. Although we did not have the resources to operationalize step 4 in the PFOA case study, we hope to do so in future case studies.

### Navigation Guide Features Different from Evidence-Based Medicine

Because of differences between environmental and clinical health sciences related to the evidence base and decision context, systematic review methodologies used in the clinical sciences were not seamlessly applicable to environmental exposures (Woodruff et al. 2011). Two key points of departure of the Navigation Guide methodology from evidence-based medicine are as follows.

**1. The body of human observational studies is assigned a “moderate” quality rating.** The Navigation Guide assigns *a priori* a “moderate” quality rating to the body of human observational evidence. This initial quality rating of “moderate” is independent of the specifics of the studies in the assessment. The actual quality of the body of human observational studies is then accounted for through upgrading or downgrading the “moderate” rating based on *a priori* criteria. In contrast, systematic reviews in the clinical sciences, which proceed from the availability of human experimental evidence, assign an *a priori* rating to the body of human observational studies of “low” quality. In particular, Cochrane and GRADE have been developed primarily based



on evaluation of randomized controlled clinical trials (RCTs), and in this context, relative to RCTs, GRADE considers human observational studies to be “low”-quality evidence (Balshem et al. 2011).

Our rationale to assign the body of human observational studies a rating of “moderate” and not “low” quality was based on the absolute and relative merit of human observational data in evidence-based decision making in environmental and clinical health sciences. Overall, human observational studies are recognized as being a reliable source of evidence in the clinical sciences because not all health care decisions are, or can be, based on RCTs. The contribution of observational studies to certain health care decisions is underscored by the conclusion of a 2008 Institute of Medicine (IOM) panel, which found observational studies to be the preferred method for evaluating the causes of disease, which would include the contribution of environmental agents. The IOM panel noted that observational and experimental studies each can provide valid and reliable evidence, with their relative value dependent on the clinical question (IOM 2008). In this context, the IOM report (IOM 2008) stated that

Observational studies are generally the most appropriate for answering questions related to prognosis, diagnostic accuracy, incidence, prevalence, and etiology.

Moreover, recognition of the absolute value of human observational data to evidence-based clinical decision making is increasing. There are several reasons for this. For example, the speed and complexity with which new

medical interventions and scientific knowledge are being created make it unlikely that the evidence base required for treatment and cost-effective health care delivery across subpopulations can be built using only RCTs (Peterson 2008). It is also expected that electronic medical records will revolutionize medical research by facilitating comprehensive, longitudinal observational data in an instant (Halvorson 2008). Finally, ethical considerations virtually preclude experimental human data from the environmental health evidence stream. Therefore, relative to the evidence available for decision making in environmental health, human observational studies are the “gold standard” of the evidence base.

**2. Diverse evidence streams are combined.** *In vitro*, *in vivo*, *in silico*, and human observational studies all inform decision making on environmental chemical exposures. However, there is currently no agreed-upon standard method in clinical medicine for evaluating evidence simultaneously across disparate evidence streams. We therefore adapted a mixture of IARC’s method for integrating human and nonhuman evidence (IARC 2006) linked to strength of evidence descriptions in use by the U.S. EPA (1991, 1996). Although this transparently produced a clear, concise, and recognizable bottom line (i.e., “known to be toxic,” “probably toxic,” “possibly toxic,” “not classifiable,” or “probably not toxic”), further development of precise criteria, definitions, and nomenclature for strength of evidence that meets the needs of a wide range of decision makers will be an important undertaking as uptake of methodology moves forward.

## Comparison of the Navigation Guide Method to Previous Reviews of PFOA and Fetal Growth

The authors of the review conducted with the Navigation Guide methodology concluded that “developmental exposure to PFOA adversely affects human health based on sufficient evidence of decreased fetal growth in both human and nonhuman mammalian species” (Lam et al. 2014). To compare these results to previous reviews, we searched PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) without date or language restrictions for reviews of “PFOA” or “perfluorooctanoic acid.” Of the 48 papers identified, 12 included discussions of reproductive or developmental health. Two additional reviews (Butenhoff et al. 2006; Stahl et al. 2011) were identified at the time we were embarking on this project, and we also included those publications. Of 14 reviews, all but 1 (Stahl et al. 2011), which was not indexed in PubMed, were also identified by our search strategy for the PFOA case study (Johnson et al. 2014).

Table 1 compares the 14 reviews of PFOA exposure and toxicity identified by our search to seven key features of systematic and transparent review methods, that is, Cochrane and GRADE. All 14 reviews were conducted using nonsystematic, expert-based narrative methods. Of the 14 reviews, 13 defined a study question, 9 included a summary of findings table, 3 specified criteria for included studies, 2 included limited information about their search strategy, 2 conducted data analysis, and 1 assessed the quality of individual studies. None of the 14 reviews

**Table 1.** Comparison of the PFOA reviews’ methods according to key features of Cochrane and GRADE systematic and transparent review methods.

Reference	Specify study question	Specify inclusion/exclusion criteria	Conduct reproducible search	Assess “risk of bias”	Data analysis and/or meta-analyses	Summary of findings table	Assess quality and strength of body of evidence
Navigation Guide PFOA case study 2014 <sup>a</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Post et al. 2012	Yes	No	No	No	Some data analysis (BMD, BMDL)	Yes	No
Lindstrom et al. 2011	Yes	No	No	No	No	No	No
Stahl et al. 2011	Yes	No	No	No	No	Yes	No
White et al. 2011	Yes	No	No	No	No	Yes	No
Steenland et al. 2010	Yes	No	No	No	No	Yes	No
DeWitt et al. 2009	Yes	No	No	No	No	No	No
Olsen et al. 2009	Yes	Inclusion criteria	No	No	No	Yes	Assess methodological weaknesses of included studies
Jensen and Leffers 2008	No	No	No	No	No	No	No
Lau et al. 2007	Yes	No	No	No	No	Yes	No
Butenhoff et al. 2004	Yes	Yes	No	No	Some data analysis (MOE, LBMIC <sub>10</sub> )	Yes	No
Kennedy et al. 2004	Yes	No	No	No	No	Yes	No
Lau et al. 2004	Yes	No	Limited discussion of literature search	No	No	No	No
Hekster et al. 2003	Yes	Some inclusion criteria described in cited report by same authors	Limited discussion of literature search	No	No	Yes	No
Kudo and Kawashima 2003	Yes	No	No	No	No	No	No

Abbreviations: BMD, benchmark dose; BMDL, BMD lower confidence limit; LBMIC<sub>10</sub>, lower 95% confidence limit of a modeled 10% response; MOE, margin of exposure.

<sup>a</sup>Data presented by Johnson et al. (2014), Koustas et al. (2014), and Lam et al. (2014).

systematically or transparently assessed risk of bias for individual studies, and none integrated human and nonhuman evidence to produce an overall summary of the strength of the evidence (Butenhoff et al. 2004; DeWitt et al. 2009; Hekster et al. 2003; Jensen and Leffers 2008; Kennedy et al. 2004; Kudo and Kawashima 2003; Lau et al. 2004, 2007; Lindstrom et al. 2011; Olsen et al. 2009; Post et al. 2012; Stahl et al. 2011; Steenland et al. 2010; White et al. 2011). These 14 reviews either produced vague or indeterminate answers to the question of PFOA's toxicity, or presented a clear answer (i.e., "PFOA is a known developmental toxicant") (White et al. 2011) without specifying the search methods, study inclusion criteria, or statistical methods that produced the answer. Our comparison of the methods and results of these narrative reviews to the Navigation Guide method demonstrated that the application of the Navigation Guide provided more transparency about the steps taken in the review and a consistent path to a clear answer compared with the methods of expert-based narrative review that are currently employed in environmental health. Our results demonstrated that improved methods of research synthesis under development at the National Toxicology Program (Birnbaum et al. 2013; Rooney et al. 2014) and under consideration by the U.S. EPA (NRC 2011, 2014a, 2014b; U.S. EPA 2013a) are fully achievable.

### Limitations

A limitation of the Navigation Guide systematic review method is that although its overall architecture is based on empirically proven and/or time-tested methods (i.e., methods in use by Cochrane, GRADE, IARC, and the U.S. EPA), novel aspects of the method need further development and validation, including *a*) rating the quality and strength of nonmammalian animal and *in vitro* and *in silico* evidence streams; *b*) reaching a consensus on risk of bias domains for human observational studies and nonhuman studies; *c*) developing well-defined, measurable evidentiary bars for the factors used to downgrade the quality of environmental health evidence (i.e., indirectness, inconsistency, imprecision, and publication bias) and for upgrading human evidence (i.e., dose response, large magnitude of effect, and confounding minimizes effect); and *e*) exploring whether it makes a difference to the final quality rating if we assign the entire body of human observational studies a "moderate" rating and then downgrade for lesser quality study designs, or, as proposed in the NTP's framework, we assign different types of human observational studies different ratings from the start (i.e., cross-sectional studies, case-control studies, and case series or

reports are rated as "low" quality, and cohort and nested case-control studies are rated as "moderate" quality) (Rooney et al. 2014). Improved statistical tools for data analysis and integration will also advance the application of systematic review methods in environmental health. Whether the use of our nomenclature for the final strength of evidence ratings (i.e., "known to be toxic," "possibly toxic," and so on) will be useful to decision makers is also untested, and consensus methods for classifying strength of evidence for noncancer health outcomes is a critical research and policy need (Gee 2008).

In addition, the application of the Navigation Guide method—just like any expert-based narrative review—can be poorly executed. For example, a systematic review can be conducted that does not specify a study question relevant to decision making, or an incomplete search strategy can fail to uncover information pertinent to the review. However, a poorly performed systematic review is more readily detected because the methods are transparently displayed.

The capacity for improved methods of research synthesis in environmental health to spur timely health protective decision making is also limited by the shortcomings of the available evidence stream that is produced by current systems of generating scientific knowledge. One key example is the need for an unconflicted underlying evidence stream. As the Deputy Editor (West) of *JAMA* observed in 2010, "the biggest threat to [scientific] integrity [is] financial conflicts of interest" (Rennie 2010). Moreover, risk of bias assessments leave unaddressed the inherent biases in environmental health science methodologies that generate false negatives and rely on strength of evidence criteria that are unequal to the task of addressing complex and multicausal disease etiologies (Gee 2008). Finally, there are many other formidable nonscientific, social, and political barriers to prevention-oriented action (European Environment Agency 2013; Michaels 2008).

### Future Directions

Shortening the time between scientific discovery and the prevention of exposures to toxic environmental chemicals is inextricably linked to the success of private and public sector efforts to advance safer and sustainable alternatives to toxic chemicals. The assessment of toxicity is an essential underpinning of such efforts (Edwards 2009; Malloy et al. 2013; Matus et al. 2012; Park et al. 2014; U.S. EPA 2012). As such, the Navigation Guide methodology has broad applicability to support efforts by businesses, governments, and consumers to compare and choose among various chemicals using a standardized and rigorous method.

As in the clinical application of systematic reviews, development of systematic and transparent methods of research synthesis in environmental health will be an ongoing process. Some immediate methodological needs relate to how to routinely integrate critical concepts into the interpretation of data, including low-dose effects, concordance in response across species, and human variability (including age and comorbidities). These issues were considered in the PECO question and statistical analyses of the PFOA case study, but a more thorough and overarching framework for how to integrate these concepts in systematic reviews is still needed. For example, failure to use animals with clinically relevant comorbidities, such as hypertension in stroke models, has been shown to bias the assessment of drug efficacy (Macleod et al. 2008; Sena et al. 2010), and we would expect that including animals with chronic conditions may affect findings for environmental chemicals. Robust methods to assess publication bias in environmental health science are also a need, because researchers can have financial and or other conflicts that can promote bias in opposite directions.

Uptake of methods of systematic and transparent review represents a new way of doing business in environmental health sciences. A realistic starting place is to recognize the potential for many or all of the challenges related to using systematic reviews in clinical medicine (i.e., perceived threats to physician autonomy, patient choice, and so on) to become our challenges. We will need to overcome a lack of knowledge of environmental health science and research synthesis methods by every key target audience. The application of systematic reviews in environmental health is inherently an interdisciplinary "team science" undertaking, and success will require formalizing the necessary expertise and assembling and training review teams in these new methods and relevant communication skills.

### Conclusion

Systematic and transparent methods of research synthesis are empirically based and can serve as a roadmap to more efficient and transparent decision making using the available data. The use of systematic review methods allows decision makers to act on any quality of evidence and in any direction. Moreover, the use of systematic reviews can prevent wasteful expenditures on studies that are duplicative or otherwise unnecessary for decision making (Chalmers and Glasziou 2009).

In his 1965 address to the Royal Society of Medicine, Sir Austin Bradford Hill, the statistician who pioneered the RCT, admonished his audience that while science is always incomplete and subject to change,

[it] does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time. (Hill 1965)

Hill (1965) emphasized that “strong evidence” does not imply “crossing every ‘t’, and swords with every critic, before we act.” He proposed differential standards of evidence for different actions, a recommendation echoed by the National Academy of Sciences a half-century later in *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment* (NRC 2009).

Because systematic review methods transparently distinguish between science, values, and preferences, they can help sharpen the terms of debates regarding whether we strive for more precision or more decisions about the meaning of the science to health.

This first case study of the Navigation Guide methodology demonstrated the successful application of a systematic and rigorous method for research synthesis designed to optimize transparency and reduce bias in the evaluation of environmental health information. Government agencies can use the Navigation Guide methodology to craft evidence-based statements regarding the relationship between an environmental exposure and health (steps 1–3). Government agencies called on to make risk management decisions can also apply step 4 of the Navigation Guide to grade the strength of recommendations for prevention. Professional societies, health care organizations, and other potential guideline developers working with toxicologists can use the Navigation Guide to craft consistent and timely recommendations to improve patient, and ultimately population, health outcomes (steps 1–4). The institutionalization of robust methods of systematic and transparent review would provide a concrete mechanism for linking science to timely action to prevent harm. Although simple in concept, Navigation Guide methodology will require sustained visionary leadership harnessed to substantive investment as well as the intellectual curiosity and commitment of environmental and clinical health scientists and advocates.

## REFERENCES

- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. 1992. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 268:240–248.
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. 2011. Grade guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406.
- Barnes DE, Bero LA. 1997. Scientific quality of original research articles on environmental tobacco smoke. *Tob Control* 6:19–26.
- Barnes DE, Bero LA. 1998. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 279:1566–1570.
- Bebarata V, Luyten D, Heard K. 2003. Emergency medicine animal research: does use of randomization and blinding affect the results? *Acad Emerg Med* 10:684–687.
- Bellinger DC. 2012. Comparing the population neurodevelopmental burdens associated with children’s exposures to environmental chemicals and other risk factors. *Neurotoxicology* 33:641–643.
- Bero L. 2013. Why the Cochrane risk of bias tool should include funding source as a standard item [Editorial]. *Cochrane Database Syst Rev* 12:ED000075.
- Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. 2007. Factors associated with findings of published trials of drug–drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med* 4:e184; doi:10.1371/journal.pmed.0040184.
- Beronius A, Rudén C, Håkansson H, Hanberg A. 2010. Risk to all or none?: A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 29:132–146.
- Birnbaum LS, Thayer KA, Bucher JR, Wolfe MS. 2013. Implementing systematic review at the National Toxicology Program: status and next steps [Editorial]. *Environ Health Perspect* 121:A108–A109; doi:10.1289/ehp.1306711.
- Butenhoff JL, Gaylor DW, Moore JA, Olsen GW, Rodricks J, Mandel JH, et al. 2004. Characterization of risk for general population exposure to perfluorooctanoate. *Regul Toxicol Pharmacol* 39:363–380.
- Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. 2006. The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum. *Environ Health Perspect* 114:1776–1782; doi:10.1289/ehp.9060.
- C8 Science Panel. 2011. Probable Link Evaluation of Preterm Birth and Low Birthweight. Available: [http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Probable\\_Link\\_C8\\_Preterm\\_and\\_LBW\\_birth\\_5Dec2011.pdf](http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Probable_Link_C8_Preterm_and_LBW_birth_5Dec2011.pdf) [accessed 5 December 2011].
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2009. Description of Funded Activities. Available: [http://www.cdc.gov/fmo/topic/recovery\\_act](http://www.cdc.gov/fmo/topic/recovery_act) [accessed 6 February 2014].
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2014. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables. Available: [http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Aug2014.pdf](http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Aug2014.pdf) [accessed 28 August 2014].
- Chalmers I, Glasziou P. 2009. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 374:86–89.
- Chen MH, Ha EH, Wen TW, Su YN, Lien GW, Chen CY, et al. 2012. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS One* 7(8):e42474; doi:10.1371/journal.pone.0042474.
- Clean Air Act Amendments of 1990. 1990. Public Law 101–549. Department of Health and Human Services. 2006. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA:Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Available: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/secondhand/tobacco/fullreport.pdf> [accessed 20 August 2014].
- DeWitt JC, Shnyra A, Badr MZ, Loveless SE, Hoban D, Frame SR, et al. 2009. Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Crit Rev Toxicol* 39:76–94.
- Edwards S. 2009. A New Way of Thinking: The Lowell Center Framework for Sustainable Products. Lowell, MA:Lowell Center for Sustainable Production, University of Massachusetts Lowell. Available: <http://www.sustainableproduction.org/downloads/LowellCenterFrameworkforSustainableProducts11-09.09.pdf> [accessed 20 August 2014].
- European Environment Agency. 2013. Late Lessons from Early Warnings: Science, Precaution, Innovation. EEA Report No. 1/2013. Available: <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2> [accessed 28 August 2014].
- Fox DM. 2010. The Convergence of Science and Governance: Research, Health Policy, and American States. Berkeley, CA:University of California Press.
- Frantziadis J, Sena ES, Macleod MR, Al-Shahi Salman R. 2011. Treatment of intracerebral hemorrhage in animal models: meta-analysis. *Ann Neurol* 69:389–399.
- Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. 2010. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol* 44(18):7123–7129.
- Geer D. 2008. Establishing evidence for early action: the prevention of reproductive and developmental harm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102:257–266.
- Goldman LR, Silbergeld EK. 2013. Assuring access to data for chemical evaluations. *Environ Health Perspect* 121:149–152; doi:10.1289/ehp.1206101.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. 2011. Grade guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. 2008a. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 336:1049–1051.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. 2008b. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926.
- Halvorson GC. 2008. Electronic medical records and the prospect of real time evidence development. In: Evidence-Based Medicine and the Changing Nature of Health Care. 2007 IOM Annual Meeting Summary (McClellan MB, McGinnis JM, Nabel EG, Olsen LM, eds). Washington, DC:National Academies Press, 128–132. Available: [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=12041&page=128](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12041&page=128) [accessed 28 August 2014].
- Hekster FM, Laane RW, de Voogt P. 2003. Environmental and toxicity effects of perfluoroalkylated substances. *Rev Environ Contam Toxicol* 179:99–121.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. 2011. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 [Updated March 2011] (Higgins JPT, Green S, eds). Available: <http://handbook.cochrane.org/> [accessed 29 August 2014].
- Higgins JPT, Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 [Updated March 2011] (Higgins JPT, Green S, eds). Available: <http://handbook.cochrane.org/> [accessed 21 August 2014].
- Hill AB. 1965. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295–300.
- Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. 2010. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. *Lab Anim* 44:170–175.
- Howells DW, Sena ES, O’Collins V, Macleod MR. 2012. Improving the efficiency of the development of drugs for stroke. *Int J Stroke* 7:371–377.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 2006. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Preamble. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php> [accessed 29 August 2014].
- IOM (Institute of Medicine). 2008. *Knowing What Works in Health Care: A Roadmap for the Nation* (Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H, eds). Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=12038](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=12038) [accessed 20 August 2014].
- Jensen AA, Leffers H. 2008. Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl* 31:161–169.
- Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, et al. 2014. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1028–1039; doi:10.1289/ehp.1307893.
- Kennedy GL Jr, Butenhoff JL, Olsen GW, O’Connor JC, Seacat AM, Perkins RG, et al. 2004. The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol* 34:351–384.
- Kim S, Choi K, Ji K, Seo J, Kho Y, Park J, et al. 2011. Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol* 45(17):7465–7472.
- Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR, et al. 2011. Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut* 159(1):169–174.
- Koustas E, Lam J, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, et al. 2014. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1015–1027; doi:10.1289/ehp.1307177.
- Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. 2013. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review. *Environ Health Perspect* 121:985–992; doi:10.1289/ehp.1206389.
- Kudo N, Kawashima Y. 2003. Toxicity and toxicokinetics of perfluorooctanoic acid in humans and animals. *J Toxicol Sci* 28:49–57.



- Lam J, Koustas E, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, et al. 2014. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1040–1051; doi:10.1289/ehp.1307923.
- Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW, et al. 2012. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490:187–191.
- Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 99:366–394.
- Lau C, Butenhoff JL, Rogers JM. 2004. The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives. *Toxicol Appl Pharmacol* 198:231–241.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. 2003. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326:1167–1170.
- Lindstrom AB, Strynar MJ, Libelo EL. 2011. Polyfluorinated compounds: past, present, and future. *Environ Sci Technol* 45:7954–7961.
- Lundh A, Sisonondo S, Lexchin J, Busuico OA, Bero L. 2012. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 12:MR000033; doi:10.1002/14651858.MR000033.pub2.
- Macleod MR, O'Collins T, Howells DW, Donnan GA. 2004. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke* 35:1203–1208.
- Macleod MR, van der Worp HB, Sena ES, Howells DW, Dirnagl U, Donnan GA. 2008. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. *Stroke* 39:2824–2829.
- Malloy TF, Sinsheimer PJ, Blake A, Linkov I. 2013. Use of multi-criteria decision analysis in regulatory alternatives analysis: a case study of lead free solder. *Integr Environ Assess Manag* 9:652–664.
- Matus KJ, Clark WC, Anastas PT, Zimmerman JB. 2012. Barriers to the implementation of green chemistry in the United States. *Environ Sci Technol* 46:10892–10899.
- McPartland JM, Glass M, Pertwee RG. 2007. Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *Br J Pharmacol* 152:583–593.
- Michaels D. 2008. *Doubt Is Their Product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health*. New York:Oxford University Press.
- National Toxicology Program. 2013. OHAT Nominations Under Consideration and Evaluations. Available: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/hat/noms/index.html> [accessed 22 August 2014].
- Newbold R, Heindel J. 2010. Developmental exposures and implications for early and latent disease. In: *Environmental Impacts on Reproductive Health and Fertility* (Woodruff TJ, Janssen SJ, Guillette LJ Jr, Giudice LC, eds). Cambridge, UK:Cambridge University Press, 92–102.
- NRC (National Research Council). 2008. *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Task Ahead*. Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=12528](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12528) [accessed 22 August 2014].
- NRC (National Research Council). 2009. *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=12209](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12209) [accessed 23 August 2014].
- NRC (National Research Council). 2011. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde. Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13142](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13142) [accessed 23 August 2014].
- NRC (National Research Council). 2014a. Review of the Science Evaluation of Nonmonotonic Dose–Response Relationships as They Apply to Endocrine Disruptors. Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=18608](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=18608) [accessed 29 August 2014].
- NRC (National Research Council). 2014b. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC:National Academies Press. Available: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=18764](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=18764) [accessed 22 August 2014].
- Olden K, Freudenberg N, Dowd J, Shields AE. 2011. Discovering how environmental exposures alter genes could lead to new treatments for chronic illnesses. *Health Aff (Millwood)* 30:833–841.
- Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR. 2009. Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. *Reprod Toxicol* 27:212–230.
- Park SJ, Ogunseitan OA, Lejano RP. 2014. Dempster-Shafer theory applied to regulatory decision process for selecting safer alternatives to toxic chemicals in consumer products. *Integr Environ Assess Manag* 10:12–21.
- Peterson ED. 2008. Research methods to speed the development of better evidence—the registries example. In: *Evidence-Based Medicine and the Changing Nature of Health Care*. 2007 IOM Annual Meeting Summary (McClellan MB, McGinnis JM, Nabel EG, Olsen LM, eds). Washington, DC:National Academies Press, 132–141.
- Popelut A, Valet F, Fromentin O, Thomas A, Bouchard P. 2010. Relationship between sponsorship and failure rate of dental implants: a systematic approach. *PLoS One* 5:e10274; doi:10.1371/journal.pone.010274.
- Post GB, Cohn PD, Cooper KR. 2012. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res* 116:93–117.
- Rennie D. 2010. Integrity in scientific publishing. *Health Serv Res* 45:885–896.
- Rennie D, Chalmers I. 2009. Assessing authority. *JAMA* 301:1819–1821.
- Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. 2014. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect* 122:711–718; doi: 10.1289/ehp.1307972.
- Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, et al. 2011. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA* 305:1008–1017.
- Sena ES, Briscoe CL, Howells DW, Donnan GA, Sandercock PA, Macleod MR. 2010. Factors affecting the apparent efficacy and safety of tissue plasminogen activator in thrombotic occlusion models of stroke: systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:1905–1913.
- Shah RV, Albert TJ, Bruegel-Sanchez V, Vaccaro AR, Hilibrand AS, Grauer JN. 2005. Industry support and correlation to study outcome for papers published in *Spine*. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:1099–1104.
- Stahl T, Mattern D, Brunn H. 2011. Toxicology of perfluorinated compounds. *Environ Sci Eur* 23:38; doi:10.1186/2190-4715-23-38.
- Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. 2010. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect* 118:1100–1108; doi:10.1289/ehp.0901827.
- Trasande L, Liu Y. 2011. Reducing the staggering costs of environmental disease in children, estimated at \$76.6 billion in 2008. *Health Aff (Millwood)* 30:863–870.
- Tsai PL, Hatfield TH. 2011. Global benefits from the phaseout of leaded fuel. *J Environ Health* 74:8–14.
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1991. *Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment*. Available: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=23162#Download> [accessed 27 February 2014].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1996. *Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment*. Available: <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/REPRO51.PDF> [accessed 27 February 2014].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2011. *The Benefits and Costs of the Clean Air Act from 1990 to 2020*. Available: [http://www.epa.gov/air/sect812/feb11/fullreport\\_rev\\_a.pdf](http://www.epa.gov/air/sect812/feb11/fullreport_rev_a.pdf) [accessed 6 February 2014].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2012. *Design for the Environment Program Master Criteria for Safer Ingredients*. Available: <http://www.epa.gov/dfe/pubs/projects/gfcp/index.htm#Master> [accessed 22 August 2014].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2013a. *Systematic Review Workshop*. Available: <http://www.epa.gov/IRIS/irisworkshops/systematicreview/> [accessed 21 May 2013].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2013b. *Air Quality: EPA's Integrated Science Assessments (ISAs)*. Available: <http://www.epa.gov/ncea/isa/> [accessed 24 September 2013].
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2013c. *America's Children and the Environment Homepage*. Available: <http://www.epa.gov/ace/> [accessed 6 February 2014].
- van der Worp HB, Macleod MR. 2011. Preclinical studies of human disease: time to take methodological quality seriously. *J Mol Cell Cardiol* 51:449–450.
- van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. 2007. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 130:3063–3074.
- Vesterinen HM, Egan K, Deister A, Schlattmann P, Macleod MR, Dirnagl U. 2011. Systematic survey of the design, statistical analysis, and reporting of studies published in the 2008 volume of the *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:1064–1072.
- Vesterinen HM, Sena ES, French-Constant C, Williams A, Chandran S, Macleod MR. 2010. Improving the translational hit of experimental treatments in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16:1044–1055.
- Viswanathan M, Ansari M, Berkman N, Chang S, Hartling L, McPheeters L, et al. 2012. *Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions*. Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 12-EHC047-EF. Available: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/322/998/MethodsGuideforCERs\\_Viswanathan\\_IndividualStudies.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/322/998/MethodsGuideforCERs_Viswanathan_IndividualStudies.pdf) [accessed 22 August 2014].
- Vogel SA, Roberts JA. 2011. Why the Toxic Substances Control Act needs an overhaul, and how to strengthen oversight of chemicals in the interim. *Health Aff (Millwood)* 30:898–905.
- Wang IJ, Hsieh WS, Chen CY, Fletcher T, Lien GW, Chiang HL, et al. 2011. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ Res* 111(6):785–791.
- White SS, Fenton SE, Hines EP. 2011. Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127:16–26.
- Woodruff TJ, Janssen SJ, Guillette LJ Jr, Giudice LC. 2010. *Environmental Impacts on Reproductive Health and Fertility*. New York:Cambridge University Press.
- Woodruff TJ, Sutton P, The Navigation Guide Work Group. 2011. *An evidence-based medicine methodology to bridge the gap between clinical and environmental health sciences*. *Health Aff (Millwood)* 30:931–937.
- World Health Organization and United Nations Environment Programme. 2013. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals–2012*. Available: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> [accessed 6 February 2014].

## LAMPIRAN 2



### PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	



Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
Synthesis methods Reporting bias assessment	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
protocol		was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit:  
<http://www.prisma-statement.org/>

**LAMPIRAN 3 (PENILAIAN KUALITAS STUDI)**

*High maternal blood mercury level is associated with low verbal IQ in children*

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Kyoung Sook Jeong, et al (2017)

		Ya	Mungkin Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Hanya ada 1 grup. semua direkrut dalam <i>same time frame</i>
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Kohort. hanya ada 1 kelompok dan disebutkan dengan jelas
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penilaian pajanan dilakukan dengan metode pengukuran yang akurat dan menggunakan QA n QC
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Perancu di tangani dengan analisis multivariat
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data outcome yg missing
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Dari data2 IQ anak, semua dilaporkan sesuai jumlah peserta yang dilibatkan
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Tidak ada penjelasan atau data yang menunjukkan adanya risiko bias
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					No conflict of intrest
Overall appraisal : 87,5%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							

**Prenatal exposure to multiple metals and birth outcomes: An observational study within the National Children's Study cohort**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Yu-Hsuan Shih, et al (2021)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Telah dijelaskan dalam jurnal bahwa sebanyak 618 ibu hamil yang berpartisipasi dalam studi ini. Studi ini dilakukan pada tahun 2009 - 2010.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Tidak ada blinding, karena metode penelitian yang digunakan adalah cohort
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Parameter pajanan diukur dengan menggunakan <i>high-performance liquid chromatography couple, inductively-couple-plasma dynamic reacton cell mass spectometry</i> (ICP-DRC-MS). LOD pada darah setiap pajanan dijelaskan dengan rinci dalam sub bab penilaian pajanan
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Pada statistik analisis dijelaskan dengan lengkap terkait variabel perancu.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Terdapat pada skema analisis data covariate tanpa missing sebanyak 125. Dari 618 partisipan yang tidak ada missing dan masuk ke analisis data sebanyak 125.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Pada abstrak, pendahuluan dijelaskan dengan lengkap tujuan penelitian yaitu birth outcome
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Terdapat beberapa keterbatasan penelitian yaitu: 1. Pemilihan analisis statistik masih lemah dalam menentukan hubungan.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Studi tidak menerima dukungan finansial dari pihak lain

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**The role of mercury, selenium and the Se-Hg antagonism on cognitive neurodevelopment: A 40-month follow-up of the Italian mother-child PHIME cohort**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Luigi Castriotta, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Hanya ada 1 grup. semua direkrut dalam same time frame
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort. penjelasan tentang partisipan detail
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Pengukuran Hg menggunakan certified standard dan ada LOD
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Perancu dijelaskan dan dianalisis
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					No data missing
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Semua outcome dilaporkan
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Tidak tampak ada risiko bias
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					<i>No competing interest</i>

Overall appraisal : 87,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

*Low-level gestational exposure to mercury and maternal fish consumption: Associations with neurobehavior in early infancy*

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Yingying Xu, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Penelitian dilakukan mulai dari 2003-2006 yang diikuti oleh 389 ibu hamil
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian menggunakan pendekatan cohort yang tidak membutuhkan blinding
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Analisis pajanan menggunakan metode teknologi ICP-MS menurut CDC. Pengukuran neurobehavior menggunakan metode NNNS (Nicu network neurobehavioral scale). Validitas NNNS telah banyak dilakukan dari berbagai penelitian sebelumnya.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Hasil penelitian tidak mengungkapkan faktor perancu dari variabel yang diteliti
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Data outcome dipaparkan dengan data kontinyu setiap poin, akan tetapi jumlah data yang di analisis tidak tercantum pada tabel hasil.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Outcome dari penelitian telah dijabarkan pada abstrak, pendahuluan dan metode. Terdapat pemilihan data analisis terbukti hanya 344 responden yang tersedia dari 389
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Penelitian memiliki keterbatasan yang kemungkinan besar mempengaruhi hasil, terutama pada variabel konsumsi ikan. Kerumitan memperkirakan estimasi jumlah asupan ikan yang dikonsumsi oleh responden.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Penelitian ini mendapatkan dukungan biaya dari National institute helath sciences dan EPA. Akan tetapi sponsor tidak terlibat dalam desain study, pengumpulan data, analisis data serta publikasi.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Mercury speciation in prenatal exposure in Slovenian and Croatian population – PHIME study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Ajda Trdin, et al (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Hanya ada 1 grup. semua direkrut dalam same time frame
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Kohort, penjelasan tentang partisipan detail
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Pengukuran Hg menggunakan RM dan ada LOD/LOQ
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Perancu dijelaskan dan dianalisis
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					<i>No data missing</i>
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Semua <i>outcome</i> dilaporkan
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Tidak tampak ada risiko bias
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					<i>No conflict of interest</i>

Overall appraisal :87,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%



***Influence of prenatal exposure to mercury, perceived stress, and depression on birth outcomes in suriname: Results from the mekitamara study***

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Anisma R. Gokoel, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Sebanyak 1143 perempuan yang mengikuti penelitian ini. Penelitian cohort yang dilakukan selama 3 tahun dari 2016 - 2019.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian menggunakan pendekatan cohort yang tidak membutuhkan blinding.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Pengumpulan data menggunakan kuesioner yang terstandarisasi. Total merkuri dianalisis menggunakan vapor atomic absorption spectrometry (CVAAS)
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Artikel ini tidak menyinggung variabel confounding, tetapi secara tersirat dalam artikel ada penjelasan mengenai variabel konsumsi ikan yang tidak diukur.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Hanya 827 dari 971 partisipan yang terdapat pada laporan outcome, semua poin dilaporkan dengan lengkap pada tabel 2.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Semua variabel outcome dijelaskan dari abstrak, pendahuluan sampai metode. Terdapat pemilihan jumlah data yang dianalisis, hanya 971 yang lolos pada tahap analisis dari 1143 partisipan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Pengukuran variabel outcome depresi dan stress hanya menggunakan kuesioner tanpa konfirmasi dari spesialis mental health
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Pendanaan pada penelitian ini didukung oleh Fogarty international centre of national health, akan tetapi pihak sponsor tidak terlibat dalam pelaksanaan penelitian ini. Artikel juga telah menuliskan bahwa tidak ada konflik interest.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

*Alterations in biochemical markers due to mercury (Hg) exposure and its influence on infant's neurodevelopment*

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Iman Al-Saleh, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Semua direkrut dalam same time frame
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Penjelasan tentang partisipan detail
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Informasi ttg pengukuran ada dalam suplemen. Tidak dapat diakses. Tetapi dari penjelasan data kemungkinan penilaian pajanan bagus
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Perancu dijelaskan dan dianalisis
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					No data missing
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Semua outcome dilaporkan
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Ada risiko bias administrasi/penggunaan tools untuk mengukur outcome
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					No conflict of interest

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Individual heavy metal exposure and birth outcomes in Shenqiu county along the Huai River Basin in China**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Zhiqing Lin, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan penelitian berasal dari populasi yang sama dan pelaksanaan penelitian dilakukan selama 1 tahun. Terdapat kalimat pada artikel "partisipan tidak termasuk pada perempuan yang tinggal di study area masih <1 tahun.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian menggunakan pendekatan cohort yang tidak membutuhkan blinding. Pada artikel juga dijelaskan bahwa data dikumpulkan dengan unblinded fashion selama 3 bulan sekali
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Semua sampel dianalisis dengan menggunakan plasma mass spectofotometer (ICP-MS, Thermo X- Series). Pada artikel memuat sub bab penjelasan quality assurance dan quality control, LOD dan LOQ (Limit of quantitation)
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Variabel confounding dijelaskan pada artikel. Analisis variabel confounding menggunakan regresi linear
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Terdapat data yang missing dari informasi demografi dan sampel darah nadi.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Outcome dilaporkan pada setiap bab mulai dari abstrak, pendahuluan dan metode.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Terdapat risiko bias pada kualitas data yang dijelaskan dalam artikel.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Tidak ada konflik interest.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Total mercury concentration in placental tissue, a good biomarker of prenatal mercury exposure, is associated with risk for neural tube defects in offspring**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Mingkun Tong, et al (2021)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan direkrut pada tahun 2003 - 2016 dengan populasi yang sama yaitu berdasarkan program surveilans kelahiran cacat di China.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Dilakukan seleksi pada spesimen setiap kelompok, secara random menggunakan blinded method untuk menghindari bias.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Terdapat penjelasan quality control pada sub bahasa laboratory assessment akan tetapi data-data tidak dilaporkan secara detail. Semua paparan dianalisis pada laboratorium yang sama.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Studi menjabarkan semua faktor perancu dengan analisis menggunakan software R.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Jumlah data kasus dan kontrol tidak sama, kasus 408 sedangkan healthy control 593. Sehingga pencocokan jumlah kasus-kontrol tidak sesuai. Hal ini disebabkan partisipan yang tidak menyetujui bergabung pada studi ini.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Semua outcomes dijabarkan pada abstrak, pendahuluan dan metode. Terdapat pemilihan jumlah data yang dianalisis, 3 kelompok yaitu 1001 dengan placenta sampel (408 kasus, 593 kontrol), sub group 1 dengan spesimen tali pusar (147 kasus, 140 healthy) dan sub group 2 dengan organ janin (51 kasus).
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Recall bias, pengumpulan data ditunjukkan pada wawancara dilakukan selama 10 hari, menyebabkan partisipan akan lupa beberapa jawaban yang terkait.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Biaya penelitian didukung oleh penelitian dan pengembangan program kementerian ilmu dan teknologi china. Tetapi tidak ada konflik interest setiap pihak.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Mercury concentration in maternal serum, cord blood, and placenta in patients with amalgam dental fillings: effects on fetal biometric measurements**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Rahime Bedir Findik, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan terpajan dan kontrol dari populasi yang sama (dr RS yg sama) dalam kerangka waktu yang sama.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Kelompok terpajan adalah yg menggunakan amalgam. Ada kelompok kontrol (tidak pakai amalgam. <i>Blinding</i> tidak menyebabkan bias
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?				√		Informasi pengukuran pajanan hanya sedikit. Tidk ada info ttg QA
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Tidak ada penjelasan tentang perancu
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)			√			Terdapat laporan adanya <i>selective report</i>
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?				√		Desain studi
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					<i>No conflic of interest</i>

Overall appraisal : 37,5%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor <50%

**Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Surabhi Shah-Kulkarni, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?		√				Partisipasi direkrut pada populasi yang sama tetapi tidak ada penjelasan mengenai waktu pelaksanaan penelitian. Populasi pada penelitian ini berdasarkan studi MOCEH (mother and children environment health).
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Metode penelitian cohort yang tidak memerlukan blinding
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Paparan Hg dianalisis menggunakan AAS, Akurasi pengukuran logam berat diukur dan diverifikasi menggunakan quality control program. Terdapat LOD setiap logam yang dianalisis.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Studi tidak mempertimbangkan variabel perancu seperti yang dijabarkan bahwa hasil studi tidak dapat mengakses secara akurat paparan logam berat terjadi pada awal atau akhir kehamilan. Tidak dapat membedakan paparan logam berat berasal dari mana (baik secara eksternal maupun internal)
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data outcome yg missing, terlihat pada jumlah partisipan pada metode sama dengan jumlah yang dianalisis pada tabel 3
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Selektive data analisis pada setiap kelompok early pregnancy (523), late pregnancy (467) dan cord blood (321). Variabel outcomes dijelaskan dengan baik pada abstrak, pendahuluan dan metode
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Terdapat penjelasan pada artikel bahwa pengukuran paparan logam berat tidak dilakukan post-natal pada usia 6 bulan, kemungkinan besar menyebabkan bias pada penelitian ini
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Pembiayaan studi ini didukung oleh environment research Kementerian lingkungan Korea. Tidak ada konflik antar pihak. Sponsor tidak terlibat langsung pada pelaksanaan penelitian, study design, pengumpulan data dan publikasi artikel

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Toxic metals levels in cord and maternal blood and possible association with low birth weight of babies**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Osaretin James Agbonlahor, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Partisipan dari pregnant (200) dan non pregnant (100).
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	-
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?				√		Tidak ada info QA, info cara pengukuran sedikit
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?				√		Tidak ada info tentang perancu
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Info ttg pengukuran BB bayi sebagai <i>outcome</i> tidak ada
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Tidak ada info yang cukup
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?				√		Info pengukuran <i>outcome</i> kurang
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					<i>No conflict</i>

Overall appraisal : 25%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor <50%

**Blood heavy metal concentrations in pregnant Korean women and their children up to age 5 years: Mothers' and Children's Environmental Health (MOCEH) birth cohort study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Kyoung Sook Jeong, et al (2017)

	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√				Studi ini merupakan bagian dari MOCEH (Mother and children environmental health). Ibu hamil direkrut pada tahun 2006 - 2010.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?				√	Studi menggunakan pendekatan cohort, sehingga tidak membutuhkan blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√				Analisis pajanan dilakukan dilaboratorium yang telah diverifikasi oleh kementerian kesehatan Korea. Quality assurance dioperasikan oleh kesehatan dan keselamatan kerja agency. Ada penjelasan LOD setiap logam berat yang diukur.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√			Studi mempertimbangkan variabel perancu yang dibuktikan bahwa konsentrasi logam dihubungkan dengan periode pengukuran dengan analisis korelasi parsial.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√			Informasi data outcome tidak lengkap, data outcome kejadian/dampak dari logam berat tidak diukur. Dalam penelitian, yang diukur hanya keberadaan logam berat pada periode kehamilan ibu
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√				Terdapat selective pada analisis data yaitu pada masa kehamilan, tali pusat, anak-anak berusia 2, 3, dan 5 tahun
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√		Ada bias seperti korelasi antara paparan prenatal-postnatal
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√				Pembiayaan studi didukung oleh National Institute of environmental research, Korea

Overall appraisal :75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%



**Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Ju Wang, et al (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Partisipan dari pregnant (200) dan non pregnant (100)
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	-
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?				√		Tidak ada info QA, info cara pengukuran sedikit
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?				√		Tidak ada info tentang <i>confounding</i>
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Info tentang pengukuran BB bayi sebagai <i>outcome</i> tidak ada
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Tidak ada info yang cukup
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?				√		Info pengukuran <i>outcome</i> kurang
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					<i>No conflict</i>

Overall appraisal : 25%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor <50%

**Prenatal exposure to mercury and longitudinally assessed fetal growth: Relation and effect modifiers**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Ferran Ballester, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Populasi berasal dari populasi yang sama dijelaskan pada figure 1.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tidak membutuhkan blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Analisis pajanan dilakukan di laboratorium Kesehatan Masyarakat spain, terdapat penjelasan <i>quality control</i> dan LOD
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Variabel disertakan apabila memberikan hasil yang kacau pada variabel yg penting. Akan tetapi tidak dijelaskan secara detail analisisnya
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Tidak ada data missing pada outcome, tetapi datakejadian baik kontinue maupun kotomi tidak ditampilkan. Yang ada hanya korelasi antara paparan dengan <i>outcome</i>
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Terdapat pemilihan data dijelaskan pada figure 1.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Terdapat bukti bahwa untuk mencegah bias, data yang tidak memenuhi syarat dikeluarkan. Studi juga mempertimbangkan variabel parameter PCB untuk meminimalkan potensi bias karena standarisasi lipid.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Konflik <i>no interest</i>

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Combined effects of multiple prenatal exposure to pollutants on birth weight: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Seulbi Lee, et al (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Studi bagian dari data MOCEH (mother and children environmental health). Populasi sebanyak 1.751 yang berlangsung pada tahun 2006 - 2012.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tanpa blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					LOD parameter paparan dijelaskan dalam jurnal, serta quality control laboratorium
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Semua variabel perancu dibahas dalam studi dan dianalisis menggunakan multiple regresion linear, tetapi pada bahasan limitation study mengungkapkan bahwa variabel perancu tidak dianalisis secara komperehensif yang berpengaruh terhadap paparan merkuri seperti fish intake
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing, ada tahapan penyeleksian data sebelum dianalisis. Outcome juga dibahas pada abstrak, pendahuluan dan metode serta hasil dijelaskan pada tabel 4. Jumlah data pada metode dengan hasil tabel sama yaitu 719.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Terdapat kegiatan selektive data, dari 1.751 data populasi, yang lolos pada tahapan analisis hanya 715.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Jenis merkuri yang diukur pada penelitian ini adalah merkuri anorganik yaitu MeHg. Varabel perancu yang tidak dianalisis secara komperehensif.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Dana penelitian berasal dari kementerian lingkungan republik korea, tidak ada konflik antar pihak yg terlibat dalam studi

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Concentrations of selected heavy metals in placental tissues and risk for neonatal orofacial clefts**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Xin Pi, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Data partisipan berasal dari populasi yang sama dan kerangka waktu yg sama. Populasi berdasarkan data program kelahiran cacat pada tahun 2002.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?		√				Ada blinded, hanya tersirat pada analisis pajanan. Ada beberapa sampel yang disamarkan pada analisis laboratorium
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Metode yang digunakan telah terstandarisasi oleh pemerintah China dan data LOD ditampilkan pada artikel
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Variabel confounding dianalisis menggunakan analisis regresi logistik
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada perubahan ketika data diubah menjadi data kotomi. Kejadian outcome juga dipaparkan pada tabel 1
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Terdapat selektive pada data yang lanjut ke analisis.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Jumlah sampel tidak terlalu besar untuk melihat atau mendeteksi paparan Hg. Jumlah kasus dan kontrol tidak sama.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Biaya penelitian berasal dari pemerintah China (National key research and development program). Tidak ada konflik dengan pihak lain.

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Jia Ryu, et al (2017)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgment
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Polulasi berasal dari lokasi dan waktu yang sama. Populasi berasal dari data studi MOCEH yang dilaksanakan pada tahun 2006 - 2012
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian <i>Cohort</i> , tanpa <i>blinded</i>
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Kuesioner Semi-quantitative food frekuensi telah divalidasi dan jumlah konsumsi per item makanan menggunakan computer aided nutritional Analysis program for profesional. Variabel paparan merkuri menggunakan merkuri analyzer di laboratorium Neodin Medical Institute. Laboratorium ini telah mendapatkan sertifikat dari kementerian kesehatan korea. Quality kontrol and assurance melalui 2 tahap yaitu internal dan eksternal. Eksternal berasal dari German external quality assessment dan quality assurance keselamatan dan kesehatan kerja agency Korea. sampai nilai LOD dibahas pada jurnal
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Variabel confounding dianalisis dengan regresi linear
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing, jumlah responden di metode sama dengan jumlah pada tabel hasil. Data outcomes dengan paparan merkuri ditampilkan pada tabel 3.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Terdapat pemilihan data, awalnya 551 partisipan yang ikut pada study. Tetapi data yang berpasangan antara ibu-anak yang lengkap hanya 458.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Jenis merkuri yang diukur lebih tepat menilai neurobehavioral, study ini hanya melibatkan kelompok kecil yang memungkinkan terjadinya bias.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Tidak ada konflik interest

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Prenatal methylmercury exposure and language delay at three years of age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Kristine Vejrurp, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Populasi direkrut dari Norway pada rentan tahun 1999-2008
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Metode penelitian cohort, tidak membutuhkan blinded
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Kelompok pajanan merkuri diukur melalui fish intake. Fish intake menggunakan data Moba (mother and child cohort) dengan pengukuran FFQ. Studi moba telah lulus kode etik dari regional committee Medical Research. Kuesioner FFQ juga telah melalui uji validitas sebagai instrumen yang digunakan pada studi ini
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Variabel confounding dijelaskan pada sub bahasa tersendiri dalam jurnal. Ada banyak variabel confounding yang telah dianalisis. Pada kesimpulan dijelaskan bahwa fish intake merupakan variabel perancu antara paparan merkuri dengan perkembangan komunikasi anak.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Ada data yang missing dijelaskan dalam jurnal secara detail. Penanganan data missing ini dikeluarkan dari analisis data penelitian. sehingga data akhir yang dianalisis hanya 46.750 pasangan ibu dan anak.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Terdapat selective data dari populasi awal yang masuk dalam analisis data
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Terdapat seleksi data sehingga dapat mengurangi terjadinya bias
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Tidak ada konflik interest dari dijelaskan dalam artikel

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Jelena Radić Nišević (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Berasal dari populasi dan waktu yang sama. Data berasal dari PHIME tahun 2006-2012
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tidak perlu blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?			√			Informasi analisis pajanan tidak lengkap. Penjelasan hanya terkait cara pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan merkuri. Metode, laboratorium, LOD, quality control paparan tidak ditemukan pada jurnal.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Semua variabel perancu dijelaskan pada jurnal, tetapi tidak semua yang dianalisis. Contohnya variabel yang tidak diukur adalah microelemen seperti selenium, iron, iodine, vitamine E.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing, outcome dibahas secara rinci pada abstrak, pendahuluan, metode dan tabel hasil
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Ada seleksi data sebelum lanjut ke analisis.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Banyak data yang dikeluarkan, kesulitan dalam pengukuran konsumsi seafood (jenis dan kuantitasnya), terdapat kesalahan pada estimasi konsumsi ikan.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Ada 3 pihak berbeda yang berkontribusi pada pendanaan studi. Tidak ada konflik interest

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Psychomotor ability in children prenatally exposed to methylmercury: The 18-month follow-up of Tohoku Study of Child Development**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Nozomi Tatsuta, et al (2017)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan berasal dari populasi yg sama yaitu ibu hamil di daerah pesisir pada tahun 2003-2006.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tidak ada blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Pajanan merkuri dianalisis menggunakan vapor atomic absorption spectrometry. Akurasi metode telah diverifikasi (quality control). Pada jurnal dijelaskan acceptable range nya
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Semua varaibel yang dianggap sebagai perancu pada studi dijelaskan pada sub bab "possible confounders". Variabel perancu ini dianalisis menggunakan multiplle regresion.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing. Jumlah partisipan sebanyak 566 dijelaskan pada tabel 2 dengan data kontinu.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Pemilihan data dijelaskan pada statistik analisis. Data lengkap dari variabel paparan merkuri, developmental, perancu yang memenuhi syarat hanya 566 partisipan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Pada jurnal menjelaskan beberapa keterbatasan dari studi ini, tetapi ada penjelasan bahwa "para penulis mempekerjakan penguji terlatih dan analisis dummy untuk analisis data, sehingga data tidak dipengaruhi oleh variabel perancu dan bias pengukuran".
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Study ini didukung oleh pemerintah Japan (kementerian lingkungan), Semua temuan dan kesimpulan artikel tanggung jawab penulis dan tidak ada campur tangan dari agensi.

Overall appraisal : 87,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%



**Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Klara Gustin, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan berasal dari populasi dan waktu yang sama. Data sekunder dari NICE study pada tahun 2015-2018.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tanpa blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Sampel paparan diberlakukan dengan baik sebelum dipindahkan ke laboratorium analisis. Analisis paparan menggunakan couple plasma mass spectrometry dengan keterangan nilai LOD pada jurnal.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Studi tidak mempertimbangkan atau mengevaluasi variabel confounding. "we cannot exclude that our findings are influenced by unmeasured or residual confounding". Ada banyak informasi yang tidak dimasukkan contohnya kandungan zat besi ibu.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Tidak ada data missing, data outcome dipangkas sedemikian rupa karena ada banyak partisipan yang datanya tidak lengkap.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Outcome dijelaskan di setiap opsi mulai dari abstrak, pendahuluan dan metode. Tidak ada data hasil outcome tersendiri, yang ada hanya hubungan outcome dengan paparan. Terdapat kegiatan selektive data sebelum di analisis.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Dalam penelitian ini, tidak mengukur kadar Hg dalam eritrosit sehingga ada pengaruh dari jenis merkuri yang diukur contohnya merkuri anorganik. Merkuri anorganik berpotensi memoengaruhi variabel antropometri dan intake makanan pada ibu. Selain itu.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Pembiayaan berasal dari pemerintah Swedish. Tidak ada konflik antar pihak

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Prenatal mercury exposure and birth outcomes**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Mario Murcia, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan berasal dari populasi yang sama dalam kurung waktu 2004-2008
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tidak membutuhkan <i>blinded</i>
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Analisis merkuri dilakukan di laboratorium kesehatan masyarakat spain. Pengukuran pajanan direplikasi setiap sampel dengan LOD 2.0µg/L
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Variabel perancu disebutkan pada jurnal sampai ke tahapan analisis setiap variabel dan model regresi linear.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Tidak ada data yang missing, tetapi data outcome dijelaskan berdasarkan paparan pada tabel 2
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Ada pemilihan data yang dijelaskan pada jurnal, alasannya ada banyak data yang tidak lengkap sehingga beberapa data harus dikeluarkan dari analisis. Contohnya ada 543 data yg tidak lengkap sampel darahnya dan lain-lain.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Ditemukan pengukuran error pada fish intake, meskipun FFQ telah divalidasi 2 kali. Tetapi telah dijelaskan dalam jurnal bahwa bias ini tidak mempengaruhi hasil penelitian
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan finansial dalam studi pajanan ?	√					Studi didanai oleh institute de Salud Carlos dan tidak ada konflik interest dari pihak sponsor

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

***Prenatal mercury exposure, fish intake and neurocognitive development during first three years of life: Prospective cohort mothers and Children's environmental health (MOCEH) study***

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Hasnawati Amqam

Author : Yeni Kim, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan dari populasi yang sama yaitu data mother and children environmental health study (MOCEH) pada tahun 2006 - 2010
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?					√	Penelitian cohort, tanpa blindid
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Perkembangan neuro diukur double-checked serta ada feed back dari tim penilai dan pusat koordinator. Selain itu, variabel paparan merkuri dilakukan di laboratorium dengan prosedur yang telah terstandarisasi. Terdapat penjelasan LOD juga dan quality control
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Terapat variabel yang diukur sebagai variabel confounding pada penelitian sebelumnya. Variabel tambahan yaitu n-3 fatty acid (Asam lemak), sehingga hubungan antara asupan ikan dan paparan merkuri semakin jelas.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Data outcome tidak ada missing, karena ada proses seleksi data sebelum di analisis.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Semua outcome dijelaskan dengan rinci pada abstrak, pendahuluan, metode dan tabel hasil. Data outcome disajikan dalam bentuk data kontinu. Terdapat seleksi data sebelum di analisis. Data missing dikeluarkan terlebih dahulu sebelum di analisis.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Study bebas masalah lain, tidak ada penjelasan batasan studi.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?		√				Studi didukung oleh pemerintah korea, tetapi tidak ada penjelasan mengenai konflik interest nya

Overall appraisal : 87,5 %

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**High maternal blood mercury level is associated with low verbal IQ in children**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Kyoung Sook Jeong, et al (2017)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Penelitian & perekrutan dilakukan pada waktu yang berbeda, yakni pada tahun 2006-2010, yang kemudian peneliti memfollow up kembali di tahun 2017
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyatakan adanya Blinding pada kelompok yang terpajan selamat penelitian
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Peneliti menyatakan bahwa Petugas yang melakukan penilaian pajanan adalah Petugas yang telah berpengalaman melakukan semua penilaian di rumah sakit.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Penulis menyatakan bahwa faktor perancu lainnya disesuaikan sebagai variabel kontinu dalam analisis regresi.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyatakan bahwa adanya data yang missing atau memberikan keterangan bahwa adanya pengolahan data yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Peneliti melaporkan bahwa adanya outcome of interest atau beberapa sampel yang dikeluarkan dikarenakan berat badan yang dibawah 2 kg yang mejadi kriteria eksklusi peneliti.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Penulisa tidak menyatakan bahwa adanya bias dalam studi mereka, baik di metode penelitian maupun di keterbatasan penelitian.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis melaporkan bahwa penulis tidak memiliki potensi konflik kepentingan untuk diungkapkan.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

***Prenatal exposure to multiple metals and birth outcomes: An observational study within the National Children's Study Cohort***

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Yu-Hsuan Shih, et al (2021)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Penelitian & perekrutan dilakukan pada waktu yang berbeda, yakni dilakukan antara Januari 2009-September 2010, yang kemudian peneliti memfollow up kembali di tahun 2021.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penulis meyakini untuk penilaian pajanan, batas deteksi (Limit Of Detection) adanya logam berat dalam darah dengan menggunakan Metode substitusi Limit Of Detection/√2 telah terbukti bekerja dengan baik ketika tingkat sensor di bawah 50%.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis menganalisis sensitivitas dengan mengevaluasi potensi efek perancu sisa dari diabetes gestasional dan preeklamsia pada hubungan paparan logam prenatal dengan hasil kelahiran (N = 122).
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti menyatakan tidak ada data outcome yang missing
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)			√			Penulis menginformasikan perubahan dalam protokol pengumpulan data yang menyebabkan hanya sebagian peserta dengan semua variabel yang diperlukan untuk analisis.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Penulis menyampaikan di bagian keterbatasan studi bahwa Kesalahan klasifikasi hasil kelahiran dalam penelitian tersebut bisa membuat hasil menjadi bias atau jauh dari nol.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak mengetahui adanya persaingan kepentingan keuangan atau hubungan pribadi yang tampaknya dapat mempengaruhi pekerjaan yang dilaporkan dalam makalah ini.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

***The role of mercury, selenium and the Se-Hg antagonism on cognitive neurodevelopment: A 40-month follow-up of the Italian mother-child PHIME cohort***

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Luigi Castriotta, *et al* (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan direkrut dari populasi yang berbeda yaitu peneliti menyatakan adanya Tindak lanjut pada usia 40 bulan dari anak-anak yang lahir dari penelitian sebelumnya, yaitu penelitian dari ibu mereka.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Peneliti menyatakan Keakuratan hasil diperiksa dengan menganalisis bahan referensi bersertifikat Whole Milk Powder NIST 8435 dari National Institute of Standards and Technology (Gaithersburg).
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Peneliti tidak memperhitungkan atau mengevaluasi perancu yang menginformasikan di bagian keterbatasan penelitian bahwa hasil mereka kemungkinan juga dipengaruhi oleh perancu yang tidak terukur.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyatakan adanya data outcome yang missing baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Peneliti melakukan pengukuran hasil sesuai dengan outcome yang telah ditentukan & dilaporkan sebelumnya, yaitu peneliti melakukan analisis pada usia 40 bulan pada anak-anak.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Penulis menyampaikan masalah lain yang menyebabkan risiko bias yaitu adanya proses multifaktorial.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak memiliki kepentingan yang bersaing.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Low-level gestational exposure to mercury and maternal fish consumption: Associations with neurobehavior in early infancy**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Yingying Xu, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Perekrutan dilakukan pada waktu yang berbeda, yakni dilakukan antara Februari 2003 dan Januari 2006.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penulis menginformasikan bahwa mereka menilai neurobehavior bayi menggunakan NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS) yang dikelola oleh pemeriksa terlatih yang awam terhadap paparan prenatal & mereka juga menyatakan di dalam studi NNNS telah digunakan terutama untuk penilaian neurobehavior pada bayi yang terpapar.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?				√		Peneliti menyampaikan di bagian keterbatasan penelitian bahwa meskipun mereka telah berusaha untuk menyesuaikan berbagai pembaur potensial kemungkinan penilaian kinerja saraf bayi yang lebih baik dalam kaitannya dengan konsentrasi biomarker merkuri yang lebih tinggi atau konsumsi ikan yang lebih tinggi adalah hasil dari sisa pembaur dari beberapa faktor lain yang tidak terukur.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Dari 468 wanita yang terdaftar, 389 tetap dalam penelitian untuk melahirkan bayi tunggal lahir hidup.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Studi tidak bebas dari masalah lain yang berisiko bias namun peneliti juga tidak menyebutkan secara jelas bahwa studi mengalami bias.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan Pekerjaan ini sebagian didukung oleh hibah dari National Institute of Environmental Health Sciences and Environmental Protection Agency (R01 ES015517, P01 ES11261), namun Sponsor penelitian tidak memberikan kontribusi untuk desain studi, pengumpulan data, analisis, interpretasi, kepengarangan, atau keputusan diserahkan untuk dipublikasikan.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Mercury speciation in prenatal exposure in Slovenian and Croatian population – PHIME study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Ajda Trdin, et al (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Perekrutan dilakukan pada waktu yang berbeda, Mereka direkrut pada 2007-2009.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penulis meyakini akurasi metode penilaian pajanan bahwa untuk memeriksa keakuratan metode, peneliti menggunakan bahan referensi (RM) berikut: NIES CRM no. 13, rambut manusia; IAEA-086, methylmercury, total merkuri dan elemen jejak lainnya di rambut manusia; dan Seronorm, elemen jejak dalam darah utuh L-1. & memeriksa keakuratan pengukuran MeHg dalam darah ibu dan darah tali pusat, mereka menganalisis PT-WB1 darah manusia utuh yang diliofilisasi yang diperoleh dari populasi yang tidak terpapar sebagai RM.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Peneliti mengkonfirmasi bahwa pembaur termasuk hubungan negatif antara BMI pra-kehamilan dan konsentrasi MeHg dalam darah ibu dan darah tali pusat.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?					√	Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Penelitian mereka hanya mencakup wanita hamil yang sehat tanpa penyakit serius yang dilaporkan atau disfungsi kehamilan anak atau kembar (N = 818).
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.
Overall appraisal : 75%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							



**Influence of prenatal exposure to mercury, perceived stress, and depression on birth outcomes in suriname: Results from the mekitamara study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Anisma R. Gokoel, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Perekrutan dilakukan pada waktu yang berbeda, yaitu pada Dari Desember 2016 hingga Juli 2019.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Peneliti menyatakan Sampel rambut yang dipilih dievaluasi di dua laboratorium dan melalui jaminan kualitas/kontrol kualitas yang ekstensif.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?					√	Penulis tidak menginformasikan atau menyebutkan adanya counfounding (perancu) di dalam peneltian tersebut.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?					√	Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Peneliti menginformasikan data dikumpulkan 971 peserta dari 1143 peserta yang awalnya terdaftar. Perbedaan 172 peserta ini dicatat sebagai berikut: 33 peserta (2,9%) mengalami keguguran/kematian janin intrauterin, 3 peserta (0,3%) mengalami kehamilan ganda, 88 peserta (7,7%) mangkir (pindah ke kabupaten lain atau tidak terjangkau), dan 48 peserta (4,2%) mengundurkan diri.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan. Para penyandang dana tidak memiliki peran dalam desain penelitian; dalam pengumpulan, analisis, atau interpretasi data; dalam penulisan naskah, atau dalam keputusan untuk mempublikasikan hasil penelitian.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

*Alterations in biochemical markers due to mercury (Hg) exposure and its influence on infant's neurodevelopment*

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Iman Al-Saleh, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Perekrutan berlangsung di Riyadh (ibukota Arab Saudi) antara Februari 2011 dan Mei 2013.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Penjelasan tentang partisipan detail
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?			√			Peneliti tidak menyebutkan di dalam studi metode penilaian pajanan.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Peneliti memberikan informasi untuk Pembaur yang secara signifikan.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Penulis menyatakan hanya pengguna layanan PHCC di Riyadh yang dipilih selama kunjungan perawatan kesehatan rutin mereka.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Di keterbatasan studi penulis menyampaikan adanya bias pemeriksa dalam mengelola alat perkembangan saraf.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para peneliti tidak menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada studi.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Individual heavy metal exposure and birth outcomes in Shenqiu county along the Huai River Basin in China**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Zhiqing Lin, *et al* (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Penelitian dilakukan antara November 2013 dan Juni 2014.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Semua sampel dianalisis dengan menggunakan plasma <i>mass spectofotometer</i> .
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Penelitian menyatakan Analisis regresi linier berganda dengan pendekatan bertahap digunakan untuk menilai pengaruh pembaur potensial.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Penulis menyampaikan tidak adanya respons terhadap pertanyaan apa pun diklasifikasikan sebagai data yang missing. Data juga dianggap missing ketika jawabannya adalah "tidak tahu".
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Total 371 wanita hamil terdaftar dari rumah sakit lokal di Lembah Sungai Huaihe. Respon terhadap 371 kuesioner diperoleh, dan 349 sampel darah tali pusat dikumpulkan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Di bagian keterbatasan studi penulis menyampaikan fakta bahwa beberapa ibu dari bayi baru lahir dengan BD mungkin secara sengaja atau tidak sadar melebih-lebihkan atau meremehkan eksposur mereka. Dalam kasus eksposur yang dilebih-lebihkan, bias ini dapat mengakibatkan hubungan positif palsu dan estimasi risiko yang terkait dengan eksposur yang berlebihan, yang akan menjadi perancu.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyampaikan di dalam studi bahwa tidak ada konflik kepentingan untuk dideklarasikan.
Overall appraisal : 62,5%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							

**Total mercury concentration in placental tissue, a good biomarker of prenatal mercury exposure, is associated with risk for neural tube defects in offspring**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Mingkun Tong, et al (2021)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Peserta direkrut dari Agustus 2003 hingga Juli 2016 dari subjek dalam studi kasus-kontrol.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Penulis menyampaikan Pemilihan dan pengurutan spesimen di setiap kelompok dilakukan secara acak menggunakan metode <i>blinded</i> untuk menghindari bias yang disebabkan oleh penilaian subjektif dari eksperimen.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penulis menginformasikan konsentrasi metilmerkuri (dalam semua sampel tali pusat, ginjal, hati, dan otak dan 64 sampel plasenta) dan konsentrasi T-Hg (semua sampel tali pusat, ginjal, hati, dan otak) dinilai dengan spektrofotometri fluoresensi atom uap dingin (CVAFS) di laboratorium yang sama di bawah prosedur eksperimental yang identik.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Penulis menginformasikan faktor pembaur potensial pada studi adalah tingkat pendidikan, suplementasi asam folat, usia kehamilan, riwayat melahirkan janin cacat, flu atau demam selama awal kehamilan, dan perokok pasif selama kehamilan. Semua data dianalisis menggunakan software R.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Peneliti menyatakan di antara 1001 peserta ini, 147 kasus NTD dan 140 kontrol sehat juga memiliki spesimen jaringan tali pusat dan termasuk dalam Subkelompok 1 (N = 287). Organ janin dikumpulkan dari kehamilan setelah 2010, dan kami menemukan 51 kasus NTD (Subkelompok 2) yang memiliki jaringan plasenta, jaringan tali pusat, dan jaringan dari setidaknya satu dari tiga organ janin (ada 49, 44, dan 24 sampel jaringan ginjal, hati, dan otak, masing-masing)
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Penulis menginformasikan bahwa mengingat bias dan apakah sampel yang diteliti mewakili populasi menjadi perhatian utama dalam studi kasus-kontrol. Interval sejak lahir atau terminasi kehamilan hingga wawancara pendek (1–10 hari), dan meskipun bias ingatan tidak dapat dihindari, kemungkinannya minimal.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal : 100%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Mercury concentration in maternal serum, cord blood, and placenta in patients with amalgam dental fillings: effects on fetal biometric measurements**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Mingkun Tong, et al (2021)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan direkrut dari populasi yang sama pada kerangka waktu yang sama yakni mulai Januari 2014 hingga Mei 2014.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?					√	-
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya confounding (perancu) pada studi, baik di bagian metode maupun di bagian keterbatasan studi.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)				√		Terdapat laporan adanya <i>selective report</i>
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis melaporkan tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal : 37,5%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor < 50%

**Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Surabhi Shah-Kulkarni, et al (2020)

	Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√				Populasi penelitian terdiri dari subyek yang diselidiki dalam studi kesehatan lingkungan ibu dan anak (MOCEH), yang merupakan studi kohort kelahiran prospektif yang dirancang untuk mengeksplorasi efek paparan polutan lingkungan sebelum dan sesudah melahirkan terhadap kesehatan dan penyakit anak-anak.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?		√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√				Penulis mengemukakan di dalam studi bahwa ketepatan dan akurasi pengukuran logam diverifikasi melalui pemantauan rutin menggunakan program kontrol kualitas eksternal (latihan kalibrasi antar laboratorium).
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√				Perancu di tangani dengan analisis multivariat
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√				Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√				Studi kami menganalisis 523 pasangan ibu-anak selama awal kehamilan, 467 pasangan ibu-anak selama akhir kehamilan, dan 321 pada saat melahirkan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√				Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√				Para penyandang dana tidak memiliki peran dalam melakukan studi, pengumpulan dan analisis data. Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak memiliki kepentingan finansial yang bersaing secara aktual atau potensial.

Overall appraisal : 87,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Toxic metals levels in cord and maternal blood and possible association with low birth weight of babies**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Osaretin James Agbonlahor, *et al* (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Ada 200 wanita hamil sehat yang menghadiri klinik antenatal secara berurutan terdaftar .Kelompok kontrol terdiri dari 100 wanita tidak hamil dengan usia yang sama yang direkrut dari antara staf dan mahasiswa rumah sakit.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?			√			Tidak ada pernyataan mengenai keyakinan tinggi dalam akurasi metode penilaian pajanan.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?				√		Peneliti tidak menginformasikan adanya confounding (perancu).
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Info tentang pengukuran BB bayi sebagai <i>outcome</i> tidak ada
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Wanita hamil sehat berusia 18 tahun ke atas yang hamil tunggal, wanita hamil yang menggunakan obat antenatal rutin, dan wanita hamil yang telah melahirkan sampai cukup bulan dan melahirkan baik melalui persalinan pervaginam spontan atau operasi caesar dimasukkan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?				√		Info pengukuran <i>outcome</i> kurang
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis melaporkan tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal : 25%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor <50%

**Blood heavy metal concentrations in pregnant Korean women and their children up to age 5 years: Mothers' and Children's Environmental Health (MOCEH) birth cohort study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Kyoung Sook Jeong, *et al* (2017)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan direkrut dari 2006 hingga 2010.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penulis menyatakan konsentrasi total merkuri dalam darah diukur menggunakan metode pengumpulan amalgam emas dengan DMA-80 (Milestone, Bergamo, Italia) di Neodin Medical Institute, sebuah laboratorium yang disertifikasi oleh Kementerian Kesehatan dan Kesejahteraan Korea.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Penulis menginformasikan bahwa perancu tidak terlalu menjadi masalah dalam penilaian mereka tentang korelasi antara pajanan prenatal dan pajanan logam berat setelah melahirkan.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Timbal, merkuri total, dan kadmium diukur pada wanita selama awal dan akhir kehamilan, dalam darah tali pusat, dan pada anak-anak yang berusia 2, 3, dan 5 tahun.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?					√	Penulis menyampaikan studi mereka memiliki desain prospektif, jadi ada sumber bias yang terbatas.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?			√			Para penulis mengaku bahwa studi tersebut didukung oleh proyek MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) yang didanai oleh National Institute of Environmental Research, Republik Korea & mereka tidak melaporkan tidak ada konflik kepentingan di dalam studi tersebut.

Overall appraisal : 62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%



**Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Ju Wang, *et al* (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Perekrutan peserta dengan pengambilan sampel acak yakni Partisipan dari pregnant (200) dan non pregnant (100).
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Tidak ada info QA dan info cara pengukuran sedikit
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?				√		Tidak ada info tentang perancu
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Info tentang pengukuran BB bayi sebagai outcome tidak ada.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Dari 1.522 peserta pada tahap pertama, 305 anak ditindaklanjuti, dan 286 anak yang memenuhi syarat yang lahir cukup bulan (37-42 minggu kehamilan), dengan berat lahir tidak <2500 g, bukan dari kelahiran kembar dan lengkap penilaian neurobehavioral tindak lanjut yang akhirnya dimasukkan dalam penelitian ini.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?				√		Info pengukuran <i>outcome</i> kurang
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak memiliki kepentingan keuangan yang bersaing.

Overall appraisal :37,5%

Exclude : √

Comments (including reason for exclusion) : Artikel dikeluarkan karena memiliki skor <50%

**Prenatal exposure to mercury and longitudinally assessed fetal growth: Relation and effect modifiers**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Ferran Ballester, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?					√	Populasi berasal dari populasi yang serupa.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Penelitian cohort, tidak membutuhkan blindid
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Analisis pajanan dilakukan di laboratorium Kesehatan Masyarakat spain, terdapat penjelasan <i>quality control</i> dan
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)		√				Populasi dalam penelitian ini termasuk 1867 pasangan ibubayi dengan setidaknya dua pengukuran ultrasound selama kehamilan dan data yang tersedia tentang kadar T-Hg dalam darah tali pusat.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal :75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Combined effects of multiple prenatal exposure to pollutants on birth weight: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Seulbi Lee, et al 2019

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Peserta direkrut dari tahun 2006 hingga 2012.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?					√	-
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Peneliti menyatakan mereka tidak menganalisis secara komprehensif kemungkinan pembaur (confounding) paparan Hg karena asupan ikan.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Jumlah akhir pasangan ibu-anak dalam penelitian ini adalah 719 yang terdiri dari 466 dan 542 pasang, yang dianalisis untuk lingkungan lingkungan selama awal dan akhir kehamilan
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak memiliki pesaing.

Overall appraisal :62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Concentrations of selected heavy metals in placental tissues and risk for neonatal orofacial clefts**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Xin Pi, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Data partisipan berasal dari populasi yang sama dan kerangka waktu yg sama. Populasi berdasarkan data program kelahiran cacat pada tahun 2002.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Peneliti menyatakan bahwa status kelompok subjek (kasus OFC atau kontrol sehat) dibutakan dalam persiapan sampel dan penilaian konten elemen
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Standar bersertifikat dari bahan referensi nasional Cina (GSB 04e1729e2004 untuk Hg, 1000 Mg/mL; GSB 04e1767e2004 untuk Cd, Pb, dan As, 100 Mg/mL) digunakan untuk pembuatan dan validasi kurva standar.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Model regresi logistik tanpa syarat, dengan masing-masing logam termasuk dalam satu model, digunakan untuk menyesuaikan pembaur potensial.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Penulis tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing, baik di bagian metode penelitian maupun di bagian keterbatasan penelitian mereka.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Untuk memaksimalkan ukuran sampel, peneliti memasukkan semua 103 kasus OFC dengan jaringan plasenta yang tersedia sebagai kelompok kasus, dan dua kali lebih banyak bayi baru lahir (n¼ 206), yang dipilih secara acak dari 509 bayi baru lahir non-cacat dengan jaringan plasenta yang tersedia, sebagai kelompok kontrol.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti menyampaikan dibagian kekuatan studi bahwa status kelompok subjek (kasus OFC atau kontrol sehat) dibutakan dalam persiapan sampel dan penilaian konten elemen yang dilakukan untuk meminimalkan bias.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para peneliti menyampaikan tidak ada pernyataan minat.
Overall appraisal :100%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							

**Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Jia Ryu, et al (2017)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?			√			Partisipan direkrut dari 3 wilayah (Seoul, Ulsan, dan Cheonan) di Republik Korea dari Mei 2006 hingga Desember 2012.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpapar tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian paparan kuat?	√					Variabel paparan merkuri menggunakan merkuri analyzer di laboratorium Neodin Medical Institute.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Peneliti membangun model regresi linier terpisah yang disesuaikan untuk pembaur potensial, untuk menilai hubungan antara kadar merkuri darah yang diubah log pada titik waktu yang berbeda dan skor T SRS berkelanjutan.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Penulis melaporkan 551 anak yang ditindaklanjuti sampai usia 5 tahun, tanggapan terhadap kuesioner SRS diberikan untuk 458; masing-masing anak ini memiliki setidaknya satu pengukuran kadar merkuri darah yang diperoleh baik dari ibu selama kehamilan, atau setelah melahirkan. Dengan demikian, 458 pasangan ibu-anak dimasukkan dalam analisis akhir.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi paparan ?	√					Tak satu pun dari penulis menyatakan konflik kepentingan.
Overall appraisal :75%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							

**Prenatal methylmercury exposure and language delay at three years of age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Kristine Vejrup, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Peserta direkrut dari seluruh bagian Norwegia dalam periode waktu 1999-2008.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Dua instrumen yang digunakan para peneliti untuk mengukur perkembangan bahasa dan komunikasi awal pada tiga tahun yang digunakan sebagai hasil, dengan tahap-tahap yang sudah ditentukan.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Peneliti melaporkan variabel-variabel yang menjadi pembaur potensial & variabel-variabel tersebut kemudian dimasukkan untuk dianalisis di beberapa model.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Peneliti hanya melaporkan mengenai jumlah data yang <i>missing yaitu sebanyak (n = 21)</i> , namun tidak menjelaskan di dalam studi penanganan terhadap data yang <i>missing</i> .
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Partisipan harus mengembalikan semua kuesioner tindak lanjut yang diperlukan ketika anak berusia 36 bulan, menghasilkan n = 51,847. Peneliti juga mengecualikan peserta jika usia kehamilan < 37 minggu dan > 42 minggu (n = 2743), berat lahir > 600 g atau hilang (n = 21), tidak ada catatan tinggi dan berat badan ibu sebelum hamil (n = 1073), asupan energi < 4,5 MJ atau > 20 MJ (n = 586), dan jika peringkat tata bahasa di Q6 hilang (n = 674), menyisakan 46.750 pasangan ibu dan anak sebagai populasi penelitian terakhir.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Dalam penelitian mereka, peneliti menyatakan hanya menemukan 1,3% dalam kelompok ini, yang mungkin merupakan hasil dari bias seleksi, karena peneliti hanya memasukkan peserta yang memiliki data lengkap baik pada paparan maupun hasil.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis tidak memiliki konflik kepentingan finansial.
Overall appraisal :75%		Include : √					
Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%							

**Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Jelena Radić Nišević, et al (2019)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Perekrutan peserta dengan protokol yang sama dan tindak lanjut.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?			√			Metode, laboratorium, LOD, quality control paparan tidak ditemukan pada jurnal.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Analisis hubungan antara konsentrasi merkuri prenatal, LCPUFA, dimensi otak neonatus/perkembangan saraf anak dilakukan melalui regresi linier multivariat, disesuaikan dengan pengaruh variabel pengganggu yang berpotensi.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Penulis menyatakan sebanyak 257 pasangan ibu-bayi dari bagian utara pantai Adriatik dari 2 daerah perekrutan, satu dari Rijeka, Kroasia dan lainnya 70 km barat laut, di Trieste, Italia.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal : 75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

*Psychomotor ability in children prenatally exposed to methylmercury: The 18-month follow-up of Tohoku Study of Child Development*

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Nozomi Tatsuta, et al 2017

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Partisipan berasal dari populasi yg sama yaitu ibu hamil di daerah pesisir pada tahun 2003-2006.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Akurasi dipastikan menggunakan bahan referensi bersertifikat (Seronom Trace Elements Whole Blood L-2, Lot 0503109, Sero, Norway) untuk kontrol kualitas.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Penulis sudah memisahkan variabel-variabel yang menjadi faktor confounding (perancu) potensial untuk dianalisis menggunakan Analisis regresi berganda untuk menyesuaikan kemungkinan pembaur.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Dari 879 wanita hamil yang memberikan persetujuan tertulis mereka terdaftar dalam penelitian ini dan 749 pasangan ibu-anak terdaftar pada tahun 2003-2006 sesuai dengan kriteria kelayakan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Penulis menyatakan skor BSID-II dan KSPD dapat diubah tidak hanya oleh kemampuan perkembangan individu tetapi juga oleh penguji, hal tersebutlah yang menyebabkan masalah bias pengukuran.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal :75%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%



**Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Klara Gustin, et al (2020)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Penelitian ini didasarkan pada kelompok kelahiran prospektif yang sedang berlangsung di Swedia utara.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya <i>blinding</i> pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Konsentrasi logam dalam eritrosit dan urin diukur menggunakan spektrometri massa plasma yang digabungkan secara induktif (ICP-MS; Agilent 7700x, Agilent Technologies, Tokyo, Jepang)
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?			√			Peneliti tidak dapat mengecualikan bahwa temuan mereka dipengaruhi oleh pembaur yang tidak terukur atau sisa.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?	√					Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Dalam penelitian ini, hanya data dari kehamilan pertama yang dimasukkan, kecuali untuk dua keluarga di mana anak pertama lahir mati (masing-masing pada minggu kehamilan 29 dan 37), yang data dari kehamilan kedua disertakan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?			√			Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan bahwa mereka tidak mengetahui adanya persaingan kepentingan keuangan atau hubungan pribadi

Overall appraisal :62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Prenatal mercury exposure and birth outcomes**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Mario Murcia, et al (2016)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Rekrutmen dilakukan dengan pengambilan sampel secara berurutan dari para wanita yang memenuhi kriteria inklusi antara Mei 2004 dan Agustus 2008.
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?	√					Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya <i>blinding</i> pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?		√				Peneliti hanya menyampaikan lokasi pemeriksaan sampel yaitu di Laboratorium Kesehatan Masyarakat Alava (Negara Basque, Spanyol) & tidak ada pernyataan mengenai keyakinan tinggi dalam akurasi metode penilaian pajanan
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?	√					Pengganggu dievaluasi dengan mengecualikan variabel asupan ikan, dengan mempertimbangkan kumpulan kovariat yang telah ditentukan sebelumnya, dengan menyesuaikan konsentrasi OC atau untuk rantai panjang n-3 PUFA.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?		√				Peneliti tidak menyampaikan adanya data <i>outcome</i> yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Sampel penelitian terdiri dari 1.869 bayi baru lahir dengan penentuan T-Hg dan informasi tentang hasil antropometrik dan/atau panjang kehamilan.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?	√					Peneliti menyatakan tidak ada jalur backdoor antara paparan merkuri dan variabel hasil (yaitu, tidak ada bias seleksi).
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?	√					Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal :100%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

**Prenatal mercury exposure, fish intake and neurocognitive development during first three years of life: Prospective cohort mothers and Children's environmental health (MOCEH) study**

**NAVIGATION GUIDE FOR QUALITY ASSESSMENT**

Reviewer : Nhelvy Kumala Nasruddin

Author : Yeni Kim, et al (2018)

		Ya	Kemungkinan Ya	Tidak	Kemungkinan Tidak	Tidak Berlaku	Judgement
1	Apakah strategi yang digunakan dalam merekrut partisipan konsisten pada seluruh kelompok studi?	√					Antara tahun 2006 dan 2010, peserta terdaftar dari studi Kesehatan Lingkungan Ibu dan Anak (MOCEH).
2	Apakah ada usaha agar kelompok terpajan tidak diketahui?			√			Penulis tidak menyebutkan atau menginformasikan adanya blinding pada studi.
3	Apakah metode penilaian pajanan kuat?	√					Analisis laboratorium dilakukan dengan menggunakan prosedur kontrol kualitas standar.
4	Apakah confounding (perancu) ditangani dengan baik?		√				Peneliti tidak menginformasikan adanya confounding (perancu) yang potensial di dalam studi mereka.
5	Apakah data outcome yang tidak lengkap ditangani dengan baik?			√			Peneliti tidak menyampaikan adanya data outcome yang missing.
6	Apakah laporan studi bebas dari selective outcome reporting ? (melaporkan outcome yang dipilih saja)	√					Wanita hamil (di atas 18 tahun) tinggal di lokasi yang ditargetkan (Seoul, Cheonan, dan Ulsan) dan sedang hamil awal (sebelum minggu ke-20) pada saat pendaftaran.
7	Apakah studi nampak bebas dari masalah lain yang berisiko bias?		√				Peneliti tidak menginformasikan adanya bias di dalam studi mereka.
8	Apakah studi bebas dari dukungan perusahaan, penulis, atau pihak lain yang memiliki kepentingan financial dalam studi pajanan ?			√			Para penulis tidak menyatakan atau menyebutkan di dalam studi bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Overall appraisal :62,5%

Include : √

Comments (including reason for exclusion) : Masuk ke tahap sintesis karena memiliki skor ≥50%

LAMPIRAN 4

Persentase Hasil Asesmen Kualitas Studi *Systematic Review*

No.	Penulisan/Tahun	Recruitment Strategy		Blinding		Exposure assessment		Confounding		Incomplete outcome data		Selective outcome reporting		Other sources of bias		Conflict of interest		Skor		Persentase (%)		Keterangan
		R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	
1	Kyoung Sook Jeong, <i>et al</i> (2017)	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
2	Yu-Hsuan Shih, <i>et al</i> (2021)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	5	6	5/8 (62,5%)	6/8 (75%)	Include
3	Luigi Castriotta, <i>et al</i> (2020)	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	5	7	5/8 (62,5%)	7/8 (87,5%)	Include
4	Yingying Xu, <i>et al</i> (2016)	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	6	5	6/8 (75%)	5/8 (62,5%)	Include
5	Ajda Trdin, <i>et al</i> (2019)	1	1	0		1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
6	Anisma R. Gokoel, <i>et al</i> (2020)	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	5	5	5/8 (62,5%)	5/8 (62,5%)	Include
7	Iman Al-Saleh, <i>et al</i> (2016)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
8	Zhiqing Lin, <i>et al</i> (2018)	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	5	6	5/8 (62,5%)	6/8 (75%)	Include
9	Mingkun Tong, <i>et al</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	8	6	8/8 (100%)	6/8 (75%)	Include
10	Rahime Bedir Findik, <i>et al</i> (2016)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	3	3	3/8 (37,5%)	3/8 (37,5%)	Exclude
11	Surabhi Shah-Kulkarni, <i>et al</i> (2020)	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	7	5	7/8 (87,5%)	5/8 (62,5%)	Include
12	Osaretin James Agbonlahor, <i>et al</i> (2018)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	2	2	2/8 (25%)	2/8 (25%)	Exclude
13	Kyoung Sook Jeong, <i>et al</i> (2017)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	5	6	5/8 (62,5%)	6/8 (75%)	Include
14	Ju Wang, <i>et al</i> (2019)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	3	2	3/8 (37,5%)	2/8 (25%)	Exclude
15	Ferran Ballester, <i>et al</i> (2018)	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
16	Seulbi Lee, <i>et al</i> (2019)	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	5	6	5/8 (62,5%)	6/8 (75%)	Include

No.	Penulisan/Tahun	Recruitment Strategy		Blinding		Exposure assessment		Confounding		Incomplete outcome data		Selective outcome reporting		Other sources of bias		Conflict of interest		Skor		Persentase (%)		Keterangan
		R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	
17	Xin Pi, <i>et al</i> (2018)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8	7	8/8 (100%)	7/8 (87,5%)	Include
18	Jia Ryu, <i>et al</i> (2017)	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	6	6	6/8 (75%)	6/8 (75%)	Include
19	Kristine Vejrup, <i>et al</i> (2016)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
20	Jelena Radić Nišević, <i>et al</i> (2019)	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	6	5	6/8 (75%)	5/8 (62,5%)	Include
21	Nozomi Tatsuta, <i>et al</i> (2017)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	6	7	6/8 (75%)	7/8 (87,5%)	Include
22	Klara Gustin, <i>et al</i> (2020)	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	5	5	5/8 (62,5%)	5/8 (62,5%)	Include
23	Mario Murcia, <i>et al</i> (2016)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8	7	8/8 (100%)	7/8 (87,5%)	Include
24	Yeni Kim, <i>et al</i> (2018)	1	1	0		1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	5	7	5/8 (62,5%)	7/8 (87,5%)	Include

**Keterangan :**

**Include** : Artikel masuk tahap sintesis jika memiliki skor  $\geq 50\%$ .

**Exclude** : Artikel dikeluarkan jika memiliki skor  $< 50\%$ .

LAMPIRAN 5

HASIL PENGKAJIAN STUDI SECARA UMUM

No.	Penulis/Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Jenis Pendidikan	Jenis Pekerjaan	Income/Bulan	Karakteristik Tempat Tinggal	Etnis	Negara	Kesimpulan Artikel
1	Kyoung Sook Jeong, <i>et al</i> (2017)	Cohort	553 Pasangan Ibu & Anak	Not Reporting	Not Reporting	< 2000 USD ≥ 2000 USD	Not Reporting	Not Reporting	Korea	Konsentrasi merkuri darah ibu yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan tingkat pendidikan ayah yang rendah dan asupan ikan yang lebih banyak. Anak perempuan, tingkat pendidikan orang tua yang lebih tinggi, pendapatan rumah tangga yang lebih tinggi, dan tertile merkuri yang rendah dikaitkan dengan IQ verbal atau IQ total yang lebih tinggi. penggantian merkuri darah dikaitkan dengan penurunan IQ verbal dan total masing-masing sebesar 2,482 (95% interval kepercayaan [CI], 0,749–4,214) dan 2,402 (95% CI, 0,526–4,279).
2	Yu-Hsuan Shih, <i>et al</i> (2021)	Cohort	125 (Ibu & Bayi)	< SMA Lulusan SMA > SMA	Not Reporting	≤ \$29,999 \$30,000 - \$74,999 ≥ \$75,000	Not Reporting	Kulit Putih Afrika-Amerika atau Kulit Hitam Ras Lain	Amerika Serikat	Singkatnya, temuan dari studi mendukung hubungan antara paparan prenatal terhadap merkuri total, dengan hasil kelahiran.
3	Luigi Castriotta, <i>et al</i> (2020)	Cohort	456 (Anak)	SD dan SMP SMA Gelar Universitas	Bekerja dengan cuti hamil Pekerja yang dipekerjakan Ibu rumah tangga Kondisi lain	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Italia	Tidak ada hubungan yang jelas antara paparan Hg prenatal dan efek samping pada perkembangan saraf anak yang ditemukan pada usia 40 bulan.
4	Yingying Xu, <i>et al</i> (2016)	Cohort	344 Bayi	≤ SMU atau Pengembangan Pendidikan Umum (GED) Beberapa lulusan perguruan tinggi atau perguruan tinggi	Not Reporting	\$ 55,000 (27K - 85K)	Not Reporting	White, non-Hispanic Black, non-Hispanic	Ohio	Peneliti menemukan konsentrasi merkuri ibu yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan perhatian dan kurang membutuhkan penanganan khusus serta ditemukan efek paparan merkuri tingkat rendah yang merugikan dibanding dengan efek yang menguntungkan dari konsumsi ikan.

No.	Penulis/Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Jenis Pendidikan	Jenis Pekerjaan	Income/Bulan	Karakteristik Tempat Tinggal	Etnis	Negara	Kesimpulan Artikel
				Sekolah pascasarjana atau profesional				Black, non-Hispanic Ras Lain		
5	Ajda Trdin, <i>et al</i> (2019)	Cohort	Ibu Hamil & Bayi yang Baru Lahir : Slovenia tengah (n = 584) Ibu Hamil & Bayi yang Baru Lahir : wilayah pesisir Kroasia (n = 234)	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Wilayah pesisir Adriatik Kroasia	Not Reporting	Slovenia Kroasia	Populasi yang diteliti terpapar kadar Hg rendah hingga sedang, terutama MeHg, melalui asupan makanan laut. Rata-rata, MeHg menyajikan 86% THg dalam darah ibu dan 98% THg dalam darah tali pusat. Data peneliti menunjukkan bahwa pada konsentrasi THg darah yang lebih rendah, variabilitas% MeHg lebih tinggi. Dengan membandingkan hasil regresi linier berganda yang disesuaikan untuk genotipe ApoE, peneliti mengamati nilai prediksi yang lebih baik ketika mempelajari hubungan antara skor kognitif anak dan kadar MeHg darah tali pusat dibandingkan dengan kadar THg darah tali pusat.
6	Anisma R. Gokoel, <i>et al</i> (2020)	Cohort	1.143 Wanita Hamil	SD SMP SMA Sarjana	Not Reporting	< 3000 SRD ≥ 3000 SRD (USD 400)	Perkotaan Pedesaan Pedalaman	Keturunan Afrika (Creole, Tribal) Keturunan Asia (Hindustani, Javanese) Other (Caucasian, Indigenous, Mixed)	Suriname	Lebih dari satu dari tiga wanita hamil di Suriname yang terdaftar dalam studi MeKiTamara mengalami peningkatan kadar merkuri pada rambut, satu dari empat memiliki tingkat stres yang dirasakan tinggi, dan satu dari lima memiliki kemungkinan depresi selama awal kehamilan serta hasil menunjukkan bahwa meskipun merkuri tidak terkait secara signifikan dengan berat lahir dan skor Apgar yang rendah, merkuri dapat mempengaruhi kelahiran prematur dalam kelompok studi secara keseluruhan.
7	Iman Al-Saleh, <i>et al</i> (2016)	Cross-sectional	Ibu dan bayi (n = 944)	SMA >12 tahun	Ibu Rumah Tangga Guru	< SR5000 SR5001 - SR10 000 > SR10 000	Not Reporting	Not Reporting	Arab Saudi (Riyadh)	Hasilnya dengan jelas menunjukkan bahwa paparan ibu terhadap berbagai bentuk Hg selama periode prenatal dan/atau postnatal berkontribusi secara signifikan terhadap beban logam pada tubuh bayi mereka masing-masing.

No.	Penulis/Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Jenis Pendidikan	Jenis Pekerjaan	Income/Bulan	Karakteristik Tempat Tinggal	Etnis	Negara	Kesimpulan Artikel
8	Zhiqing Lin, <i>et al</i> (2018)	Cohort	Wanita Hamil & Bayi (n = 350)	SD	Not Reporting	<1000 (Yuan)	Lembah Sungai Huaihe	Not Reporting	Cina	Dalam penelitian tersebut tercatat cacat lahir terjadi pada 15,4% kasus atau sekitar 54 bayi baru lahir yang mengalami cacat lahir. Logam berat seperti Hg diduga kuat berperan dalam malformasi kongenital sistem muskuloskeletal.
				SMP		1000–2999 (Yuan)				
				SMA		3000–4999 (Yuan)				
				SARJANA		5000 (Yuan)				
9	Mingkun Tong, <i>et al</i> (2021)	Case Control	Pasangan Ibu-Anak (n = 1.001)	Sekolah dasar atau kurang	Petani	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Shanxi, Cina utara	Ibu dalam kelompok kasus memiliki tingkat pendidikan yang lebih rendah, suplementasi asam folat yang lebih sedikit dan memiliki frekuensi yang lebih tinggi untuk pernah melahirkan janin dengan cacat lahir, menderita flu atau demam pada awal kehamilan, dan menjadi perokok pasif selama kehamilan. Pada Subgrup 1 ditemukan bahwa T-Hg plasenta lebih tinggi daripada T-Hg pada tali pusat sedangkan MeHg plasenta lebih rendah daripada MeHg pada tali pusat. Pada subgrup 2 menunjukkan bahwa konsentrasi MeHg dan T-Hg berbeda antara plasenta, tali pusat, ginjal, hati, dan jaringan otak T-Hg terutama terakumulasi dalam jaringan hati janin & untuk MeHg terutama terakumulasi dalam jaringan otak janin. T-Hg di plasenta secara signifikan dan sedang berkorelasi dengan T-Hg di tali pusat, ginjal, hati/liver, dan jaringan otak. Dengan demikian, secara keseluruhan disimpulkan semakin besar paparan Hg selama kehamilan, semakin tinggi risiko terjadinya kasus Cacat tabung saraf (NTD) pada janin.
				Sekolah Menengah						
				SMA atau lebih						
10	Surabhi Shah-Kulkarni, <i>et al</i> (2020)	Cohort	523 pasangan ibu-anak	< =SMA	Not Reporting	< 200 KRW	Not Reporting	Not Reporting	Korea Selatan	Paparan merkuri (Hg) selama akhir kehamilan mempengaruhi perkembangan saraf pada bayi di usia 6 bulan.
				> SMA		200–400 KRW				
						> 400 KRW				
11	Kyoung Sook Jeong, <i>et al</i> (2017)	Cohort	1751 Wanita Hamil & Bayi	Not Reporting	Not Reporting	10,000 KRW	Seoul (Daerah metropolitan pedalaman)	Not Reporting	Korea Selatan	Kesimpulannya, kadar timbal dan merkuri ibu berkorelasi dengan tingkat dalam darah tali pusat dan pada anak-anak mereka. Korelasi ini mungkin karena transmisi trans-plasenta yang signifikan antara ibu dan janin dengan kondisi lingkungan yang sama seperti paparan lingkungan, konsumsi makanan, dan gaya hidup ibu dan anak mereka.
							Ulsan (Daerah industri tepi laut)			
							Cheonan (Daerah perkotaan pedalaman dan menengah)			



No.	Penulis/Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Jenis Pendidikan	Jenis Pekerjaan	Income/Bulan	Karakteristik Tempat Tinggal	Etnis	Negara	Kesimpulan Artikel
12	Ferran Ballester, <i>et al</i> (2018)	Cohort	Wanita Hamil dan Bayi mereka yang baru lahir (n:1867)	Up to primary Secondary University	Not Reporting	Not Reporting	Urban-semiurban Pedesaan	Not Reporting	Spanyol (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, Valencia)	Penilaian longitudinal dari hubungan paparan Hg prenatal dengan pertumbuhan janin menunjukkan pengurangan kecil diameter biparietal di awal kehamilan, tetapi tidak ada perubahan signifikan yang diamati pada parameter janin lainnya. Lebih lanjut, interaksi dengan PCB 153 telah ditemukan, dengan pengurangan lingkaran perut dan perkiraan pertumbuhan janin pada akhir kehamilan.
13	Seulbi Lee, <i>et al</i> (2019)	Cohort Prospektif	719 Pasangan Ibu-Anak	SD SMP SMA	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Korea Selatan	Studi kami menunjukkan bahwa paparan berbagai polutan selama paparan Pb dan Hg pada akhir kehamilan dikaitkan dengan kehamilan secara signifikan mempengaruhi berat badan lahir melalui efek sinergis, bahkan jika masing-masing tingkat polutan di bawah konsentrasi yang diperlukan untuk efek nyata.
14	Xin Pi, <i>et al</i> (2018)	Case-Control	103 bayi baru lahir 206 kontrol non-cacat bayi baru lahir	SD SMP SMA Perguruan tinggi atau lebih tinggi	Petani Non-petani	Not Reporting	Pedesaan	Han	Cina utara	Korelasi positif yang signifikan diamati antara konsentrasi Hg plasenta dan peningkatan frekuensi konsumsi daging dan ikan, sayuran segar, dan kacang-kacangan atau produk kacang-kacangan. Namun, Tidak ada kesimpulan yang dapat ditarik untuk Hg, karena hubungan tersebut menjadi tidak signifikan setelah disesuaikan dengan faktor pembaur potensial.
15	Jia Ryu, <i>et al</i> (2017)	Cohort	458 pasangan ibu-anak	Not Reporting	Not Reporting	< 1791 (US \$) 18.5–22.9 (US \$) ≥ 23.0 (US \$)	Not Reporting	Not Reporting	Republik Korea (Seoul, Ulsan, dan Cheonan)	Dari hasil tersebut, diamati bahwa kadar merkuri darah lebih tinggi pada akhir kehamilan, dalam darah tali pusat, serta pada usia 2 dan 3 tahun dimana artikel menunjukkan secara positif kadar Hg terkait dengan perilaku autisme di antara anak-anak usia prasekolah. Hasil ini menunjukkan bahwa perhatian kesehatan masyarakat lebih harus difokuskan pada paparan merkuri lingkungan selama masa kanak-kanak dan selama kehamilan.
16	Kristine Vejrup, <i>et al</i> (2016)	Cohort	46.750 pasangan ibu-anak	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Norwegia	Temuan dalam artikel tersebut menunjukkan bahwa paparan MeHg prenatal dalam kohort besar dengan paparan MeHg di bawah asupan yang dapat ditoleransi dikaitkan dengan peningkatan risiko keterlambatan bahasa dan keterampilan komunikasi yang lemah pada anak usia 3 tahun.

No.	Penulis/Tahun	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Jenis Pendidikan	Jenis Pekerjaan	Income/Bulan	Karakteristik Tempat Tinggal	Etnis	Negara	Kesimpulan Artikel
17	Jelena Radić Nišević, <i>et al</i> (2019)	Cohort	257 Pasangan Ibu-Bayi	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Trieste, Italia	Analisis ini menunjukkan adanya perubahan morfologi pada otak bayi baru lahir yang sebelum lahir terpapar merkuri dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Namun, efek statistik merkuri berkurang dalam analisis gabungan yang mencakup LCPUFA (Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids). Hasil tersebut mendukung pengaruh LCPUFA dan merkuri secara bersamaan sebagai prediktor dari hasil perkembangan.
18	Nozomi Tatsuta, <i>et al</i> (2017)	Cohort	566 Pasangan Ibu-Anak	Not Reporting	Not Reporting	< ¥250.000 yen	Perkotaan (Sendai di prefektur Miyagi)	Not Reporting	Jepang	Hasil yang didapat ialah perkembangan psikomotor, khususnya keterampilan motorik halus, pada anak laki-laki dapat dipengaruhi oleh paparan metilmerkuri intrauterin pada tingkat yang relatif rendah. Anak laki-laki ditekankan lebih rentan terhadap paparan Hg daripada anak perempuan.
						< ¥500.000 yen	Area Pesisir (Sanriku)			
						> ¥500.000 yen				
19	Klara Gustin, <i>et al</i> (2020)	Cohort	630 Pasangan Ibu-Anak	SD	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Swedia Utara	Penelitian ini menunjukkan bahwa eritrosit ibu Hg dikaitkan dengan antropometri kelahiran yang lebih buruk, bahkan pada tingkat rendah yang lazim di sebagian besar populasi di seluruh dunia.
				SMP						
				SMA						
				Perguruan tinggi atau lebih tinggi						
20	Mario Murcia, <i>et al</i> (2016)	Cohort	2506 Wanita	SD	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Not Reporting	Spanyol (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, Valencia)	Pada populasi bayi baru lahir dengan prenatal yang paparan merkuri relatif tinggi. T-Hg darah tali pusat berbanding terbalik terkait dengan berat plasenta dan sedikit terkait dengan lingkaran kepala bagian bawah.
			1.869 Bayi Baru Lahir	SMP						
				SMA						
				Perguruan tinggi atau lebih tinggi						
21	Yeni Kim, <i>et al</i> (2018)	Cohort	1695 Ibu Pada Awal Kehamilan	SD	Not Reporting	< \$2000	Not Reporting	Not Reporting	Korea Selatan (Seoul, Cheonan, & Ulsan)	Sebagai kesimpulan, peneliti menemukan bahwa paparan prenatal terhadap Hg selama awal kehamilan berbanding terbalik dengan perkembangan Bayley dalam dadu pada perkembangan neurokognitif pada 6 bulan ketika disesuaikan untuk ibu melaporkan asupan ikan selama kehamilan dan asam lemak n-3, n-6 pemasukan. Hasil ini menunjukkan bahwa paparan Hg prenatal selama awal kehamilan berdampak buruk pada perkembangan saraf awal selama masa bayi, setelah menyesuaikan asupan ikan dan n-3, n-6 asam lemak.
			1202 Ibu Pada Akhir Kehamilan	SMP		\$2000–\$3000				
			1261 Anak	SMA		> \$3000				
				Perguruan tinggi atau lebih tinggi						

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP PENELITI/PENULIS



**Nhelvy Kumala Nasruddin** atau biasanya disapa **Nhelvy**, lahir di Makassar, 17 Agustus 1996. Penulis merupakan anak pertama dari Bapak Nasruddin Radjaang, S.Ag., M.Pd. dan Ibu Halia. Telah menempuh pendidikan di Madrasah Ibtidaiyah (MI) Annur/Yapis kota Sorong lulus pada tahun 2008, SMP Negeri 1 kota Sorong lulus pada tahun 2011, SMA Negeri 1 kota Sorong lulus pada tahun 2014, melanjutkan pendidikan Strata 1 (S-1) di Universitas Muslim Indonesia Makassar, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Prodi Kesehatan Lingkungan lulus pada tahun 2018, kemudian melanjutkan sekolah Pascasarjana (S-2) di Universitas Hasanuddin Makassar, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Prodi Kesehatan Lingkungan lulus pada tahun 2023.

Selain kuliah peneliti juga mengikuti organisasi seperti Himpunan Ahli Kesehatan Lingkungan kota Makassar sebagai anggota Pengembangan Organisasi dan Sumber Daya Manusia dan aktif bekerja sebagai Pegawai Negeri Sipil di Inspektorat Jenderal, Kementerian Kesehatan RI sebagai Auditor Ahli Pertama.

Karena sejatinya kesempurnaan hanya milik ALLAH S.W.T. Sang Maha Pencipta, maka penulis sangat mengharapkan kritik dan saran mengenai Tesis ini, yang dapat disampaikan kepada penulis di alamat email *nhelvykumala17@gmail.com*.