



# Tinjauan atas *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA)

Fitri Afifah Nurullah

PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Beberapa jenis obat disinyalir telah terkontaminasi NDMA dalam konsentrasi yang berbeda-beda. *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA) adalah salah satu senyawa golongan karsinogen potensial, *N-nitrosamine*. NDMA, sebagai senyawa organik terbentuk secara alami dan sebagai produk sampingan industri, dapat tersebar di udara, air, dan tanah. Dalam kondisi tertentu NDMA bisa terbentuk di dalam tubuh makhluk hidup, termasuk manusia, dan terdegradasi secara alami. NDMA disinyalir dapat mengganggu kesehatan dan meningkatkan risiko pertumbuhan neoplasia, tergantung pada konsentrasi dan durasi paparan. Ambang batas keamanan kadar NDMA telah diatur dalam berbagai peraturan.

**Kata kunci:** Agen karsinogenik, NDMA, *N-Nitrosodimethylamine*

## ABSTRACT

Several drugs were thought to have been contaminated by NDMA at different concentration. *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA) is a compound of potential carcinogen group, *N-nitrosamine*. NDMA is formed naturally and as industrial byproducts, can be disseminated in air, water and soil. In certain condition, NDMA can be formed inside living organism including human, and will be naturally degraded. NDMA might cause health disturbance and increase risk of neoplastic growth, depending on concentration and exposure duration. Safety level of NDMA is stated on several regulations. Fitri Afifah Nurullah. Review on *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA)

**Keywords:** Carcinogenic agents, NDMA, *N-Nitrosodimethylamine*

*N-Nitrosodimethylamine* yang lebih umum dikenal dengan NDMA atau *dimethylnitrosamine* (DMN) adalah senyawa organik, salah satu bagian paling sederhana dari kelas *N-nitrosamine*. NDMA berupa cairan mudah menguap, mudah terbakar, kuning, berminyak, rentan terhadap kerusakan fotolitik karena penyerapan sinar ultraviolet.<sup>1-3</sup>

NDMA pada awalnya diproduksi untuk penelitian serta bahan bakar roket, namun sudah dihentikan karena ditemukan dengan konsentrasi tinggi di udara, air, dan tanah dekat situs penelitian.<sup>2,4</sup> Dalam survei tahun 2002 yang dilakukan oleh Departemen Pelayanan Kesehatan (CDHS) California, peningkatan konsentrasi NDMA terdeteksi di lokasi di mana limbah pabrik pengolahan air limbah digunakan untuk mengisi ulang akuifer dan di dekat fasilitas yang menggunakan bahan bakar roket berbasis *dimethylhydrazine* yang tidak simetris (UDMH).<sup>2</sup> Pada tahun 2011, NDMA juga terdeteksi pada 1.787 dari 17.900 sampel air dari tempat pengolahan air publik dengan konsentrasi yang dipantau sebagai bagian dari *unregulated contaminant monitoring rule* (UCMR).<sup>2</sup> *Environment Protection Agency* (EPA) menggunakan UCMR

untuk memantau kontaminan yang diduga ada dalam air minum, tetapi saat ini tidak memiliki standar berbasis kesehatan di bawah *Safe Drinking Water Acts*, sehingga disusun regulasi untuk memonitor kualitas air.<sup>2</sup>

## Karakteristik Kimia dan Fisik NDMA

NDMA juga dikenal sebagai *N-dimethylnitrosamine*, *N-dimethylnitrosamine*, *N-metil-N-nitrosomethanamine*, *N-nitroso-N-dimethylamine* dan DMN, adalah *dialkylnitrosamine* yang paling sederhana, dengan formula molekul  $C_2H_6N_2O$  dan berat

**Table Exhibit 1:**  
Physical and Chemical Properties of NDMA (ATSDR 1989; Cal/EPA 2006; HSDB 2012; NIOSH 2010)

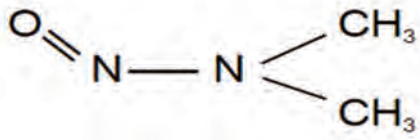
Property	Value/Description
Chemical Abstract Systems (CAS) Number	Yellow liquid with no distinct odor (ATSDR 1989; Cal/EPA 2006) Yellow liquid with faint, characteristic odor (NIOSH 2010; HSDB 2012)
Physical Description (physical state at room temperature)	74.08
Molecular weight (g/mol)	Miscible
Water solubility at 25°C	-25 (estimated)
Melting point (°C)	152 (HSDB 2012) 154 (ATSDR 1989; Cal/EPA 2006)
Boiling point (°C)	1.0059 (ATSDR 2012; Cal/EPA 2006) 1.0048 (HSDB 2012)
Specific gravity/Density at 20/4 °C (g/mL)	2.7
Vapor pressure at 20°C (mm Hg)	1.07 (estimated)
Organic carbon partition coefficient (log $K_{ow}$ )	-0.57
Organic-water partition coefficient (log $K_{ow}$ )	$2.63 \times 10^{-7}$ (ATSDR 1989)
Henry's Law Constant at 20°C (atm-m <sup>3</sup> /mol)	$1.08 \times 10^{-6}$ (HSDB 2012)

Abbreviations: g/mol – grams per mole; °C – degrees Celsius; g/mL – grams per milliliter, mm Hg – millimeters of mercury  
(Sumber: United States Environmental Protection Agency (EPA). *Technical Fact Sheet – N-Nitroso-dimethylamine* (NDMA), 2014).

Alamat Korespondensi email: fitri.nurullah@kalbe.co.id



molekul 74,08 g/ mol. NDMA termasuk kelas senyawa N-nitroso, ditandai oleh kelompok N-nitroso fungsional (-N-N = O).<sup>1</sup>



NDMA memiliki registri Layanan Abstrak Kimia (CAS) nomor 62-75-9.

NDMA berupa cairan mudah menguap, mudah terbakar, kuning, berminyak.<sup>1-3</sup>

#### Proses Pembentukan dan Penguraian NDMA

NDMA dapat terbentuk dari berbagai proses biologi, kimia, dan fotokimia, sehingga dapat ditemukan pada air, udara, dan tanah. Pembentukan NDMA terjadi karena reaksi antara prekursor alami yang terdistribusi luas, dapat ditemukan di air, udara, dan tanah karena reaksi kimia antara beberapa prekursor yang terbentuk secara alami dan tergolong sebagai zat-zat *nitrosable* (amina sekunder) atau *nitrosating* (nitrit).<sup>5</sup> Misalnya, NDMA dapat terbentuk di udara selama malam hari sebagai akibat dari reaksi atmosfer *dimethylamine* (DMA) dengan nitrogen oksida.<sup>5</sup> Bakteri tanah juga dapat mensintesis NDMA dari berbagai zat prekursor, seperti senyawa nitrat, nitrit, dan amina. Prekursor NDMA tersebar luas di seluruh lingkungan, terjadi pada tanaman, ikan, ganggang, urin, dan feses.<sup>5</sup>

Senyawa ini secara tidak langsung terbentuk dari berbagai proses produksi di area pabrik dan merupakan kontaminan dari berbagai industri, instalasi pengolahan air limbah kota. Sumber utama pelepasan NDMA adalah dari pembuatan pestisida, ban karet, alkilamin, dan pewarna.<sup>1,9</sup>

Instalasi pengolahan air yang masih menjalankan proses klorinasi (seperti menggunakan sodium hipoklorit) akan menghasilkan NDMA dari zat-zat prekursor tersebut. Proses lanjutan menggunakan ultraviolet dapat mendekomposisi NDMA menjadi DMA. Namun, setelah proses klorinasi masih mungkin terjadi proses regenerasi NDMA dari DMA dalam sistem distribusi; beberapa sampel air minum olahan yang diuji masih tetap menunjukkan adanya regenerasi NDMA dari DMA walau dalam proses penyimpanan suhu rendah hingga 4°C. Hal ini disebabkan oleh keberadaan prekursor

dan residu klorin dalam produk tersebut.<sup>3,4,7</sup>

Kontaminasi NDMA yang dapat ditemukan di udara, tanah, dan air hanya bertahan sementara. Di udara, NDMA hanya bertahan dalam bentuk uap di atmosfer lalu dipecah dengan sangat cepat oleh fotolisis langsung di bawah sinar matahari. Perkiraan waktu paruh uap NDMA di atmosfer dengan fotolisis langsung adalah sekitar 5 hingga 30 menit.<sup>1,4</sup> Di permukaan tanah, NDMA dapat didegradasi dengan fotolisis dan volatilisasi. Waktu paruh volatilisasi NDMA di permukaan tanah adalah 1 hingga 2 jam. Di bawah permukaan tanah dan air yang tidak terpenetrasi sinar matahari, NDMA akan rentan terhadap dekomposisi mikroba dalam kondisi aerob dan anaerob secara lambat. Pada kondisi aerob di bawah permukaan tanah, waktu yang diperlukan sekitar 50 hingga 55 hari. Proses degradasi tampak lebih cepat pada kondisi aerob dibandingkan kondisi anaerob.<sup>4</sup> Di dalam air, NDMA dapat larut sepenuhnya dan tidak terserap ke dalam partikel padat atau sedimen. NDMA hasil paparan sinar matahari atau proses biologis alami dapat terurai dalam air; perkiraan waktu paruh fotolisis langsung NDMA dalam air yang terpenetrasi sinar matahari adalah sekitar 16 menit.<sup>5</sup>

Pestisida komersial dan yang digunakan dalam bidang tertentu juga bisa terkontaminasi NDMA selama proses manufaktur dan penyimpanan. Senyawa ini pernah ditemukan pada beberapa sampel pestisida yang digunakan di bidang agrikultur, rumah sakit, dan rumah.<sup>1</sup> Saat ini bahan aktif dalam pestisida seperti formulasi DMA *bromacil*, *benazolin*, *dicamba*, dan *mecocrop* sudah tidak lagi diizinkan untuk digunakan sebagai bahan dasar pestisida.<sup>2,3</sup>

NDMA memiliki tekanan uap rendah (1080 Pa pada 25°C). NDMA terdegradasi dengan cepat melalui fotolisis langsung membentuk *dimethylnitramine*. Waktu paruh fotolitik uap NDMA terpapar sinar matahari langsung berkisar antara 0,5 dan 1,0 jam. Waktu paruh yang singkat menunjukkan NDMA tidak bertahan lama dalam bentuk ini.<sup>3,7,10</sup>

NDMA tidak dapat dimusnahkan melalui proses *air stripping*, adsorpsi karbon aktif ataupun biodegradasi.<sup>3</sup> Langkah penanganan degradasi NDMA yang paling potensial adalah irradiasi sinar ultraviolet, adsorpsi ultraviolet,

hidrogen peroksida, dan resin.<sup>3</sup> Saat ini metode yang paling umum adalah irradiasi sinar ultraviolet.<sup>2,4,9</sup>

#### Rute Paparan NDMA

Sumber paparan pada manusia diklasifikasikan menjadi sumber alami, antropogenik, dan hasil produksi.<sup>5</sup> Paparan NDMA bisa terjadi melalui beberapa mekanisme seperti:<sup>2,3,6</sup>

1. Menelan makanan mengandung nitrosamine seperti daging dan ikan asap atau yang melalui proses *curing*, keju, dan ikan awetan.
2. Menelan makanan mengandung *alkylamine* dapat menyebabkan pembentukan NDMA di dalam lambung. *Alkylamine* adalah senyawa yang ditemukan pada beberapa obat dan makanan.
3. Meminum air minum yang telah terkontaminasi NDMA, atau air yang diproses melalui klorinasi. Proses klorinasi menggunakan zat-zat yang menjadi prekursor NDMA; proses pengolahan selanjutnya menggunakan sinar ultraviolet dapat mendegradasi senyawa-senyawa NDMA dalam air minum tersebut, namun NDMA tetap bisa terbentuk lagi selama proses penyimpanan dan distribusi karena prekursor NDMA masih terdapat di dalam air tersebut.
4. Meminum minuman berbahan dasar *malt* seperti bir dan *whiskey* yang mungkin mengandung *nitrosamine* konsentrasi rendah.
5. Menggunakan produk toilet, kosmetik, dan pembersih seperti sampo dan sabun yang mengandung NDMA. Produk rumah tangga seperti pembersih, deterjen, dan pestisida juga bisa mengandung senyawa *nitrosamine*.
6. Terpapar asap rokok, tembakau kunyah, dan asap buang produksi.
7. Anak-anak dan balita juga bisa terpapar NDMA melalui penggunaan dot dan empeng karet mengandung NDMA kadar rendah, bahkan dari air susu ibu (ASI), karena NDMA kadar sangat rendah juga ditemukan pada air susu ibu.
8. Paparan okupasi, lebih sering pada berbagai industri bidang produksi pewarna, pestisida, karet, ban, industri *alkalamine*, pemrosesan ikan dan di laboratorium.

#### Efek NDMA terhadap Kesehatan

Manusia terpapar *N-nitroso compounds* (NOCs) dan NOCs endogen setiap hari. Beberapa NOCs diklasifikasikan dalam kelompok potensial karsinogen bagi manusia, yaitu



NDMA. Namun, bukti studi populasi masih inkonsisten.<sup>6</sup>

Paparan NDMA pada manusia dari makanan dan minuman diprediksi dapat meningkatkan risiko kanker. Diperkirakan ada sekitar 0,5 kejadian kanker per satu juta populasi dari yang terpapar NDMA dalam air minum selama hidupnya.<sup>7</sup> NDMA dari sumber eksogen utama menyebabkan 49,6 (kisaran: 17,7-171,7) insidens kanker per juta populasi, di mana produk daging berkontribusi terbanyak (15,9/ juta) diikuti oleh produk susu (10,9/juta).<sup>7</sup> Air minum bisa berkontribusi 1% dari risiko kanker eksogen dan menempati urutan 10 di antara 10 yang berasal dari sumber eksogen.<sup>7</sup> Risiko kanker dari NDMA eksogen tampak lebih rendah dibandingkan risiko kanker dari NDMA endogen, yaitu yang terbentuk di dalam tubuh manusia (<1%).<sup>7</sup>

NOCs dapat menginduksi timbulnya kanker pada lebih dari 40 spesies hewan termasuk primata.<sup>6</sup> Senyawa ini disinyalir bersifat karsinogen terhadap multipel organ hewan.<sup>6</sup> Terdapat beberapa bukti peran NOCs sebagai penyebab kanker pada manusia seperti kanker lambung, esofagus, nasofaring, dan kolon.<sup>6</sup> NDMA yang merupakan bagian dari NOCs yang diklasifikasikan sebagai "probably carcinogenic to humans" oleh WHO.<sup>3,6</sup>

Sebuah studi kohort prospektif dilakukan pada total 23.363 subjek laki-laki ataupun perempuan usia 40-79 tahun di Norfolk, United Kingdom. Data catatan makanan subjek menggunakan *Food-frequency questionnaires* (FFQ). Analisis statistik menghasilkan asosiasi positif antara 532 kanker traktus gastrointestinal yang dianalisis secara kolektif dengan konsumsi NDMA.<sup>6</sup> secara logis pada dasarnya dalam proses pencernaan, esofagus, lambung, kolon, dan rektum adalah tempat

yang paling terpapar NOCs eksogen.<sup>6</sup> NDMA telah terbukti menginduksi pembentukan *DNA adduct* (segmen DNA yang berikatan dengan senyawa kimia yang menyebabkan kanker) dalam kolonosit manusia. Asosiasi ini tidak terlihat pada nitrit dan ENOC, namun dihipotesiskan temuan signifikan mungkin tampak pada tempat spesifik untuk menguatkan nitrosasi endogen yang terlibat 2 paparan ini, yaitu lambung dan usus besar. Nitrit bereaksi dengan senyawa *nitrosatable* di lambung, dan usus besar adalah sumber yang kaya residu nitrogen di mana flora bakteri dapat mengkatalisasi reaksi nitrosasi.<sup>6</sup> Pada studi ini hanya kanker rektum, tetapi bukan kanker kolon, yang secara signifikan berhubungan dengan paparan NDMA.<sup>6</sup> Peningkatan risiko kanker rektum juga teramati untuk nitrit dalam makanan dan NOCs endogen, namun asosisasinya tidak signifikan.<sup>6</sup> Tidak ada hubungan dengan kejadian kanker payudara, prostat, paru, dan ovarium.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan NDMA merupakan salah satu senyawa karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik yang terdeteksi dalam makanan, air minum, kosmetik, dan asap rokok.<sup>9</sup> NDMA sangat berbahaya bagi organ hati baik pada hewan maupun manusia.<sup>4</sup> Hewan coba yang secara sengaja diracuni dalam frekuensi satu atau beberapa kali dengan kadar NDMA yang tidak diketahui dalam minuman atau makanan meninggal karena kerusakan hati berat dan disertai dengan perdarahan dalam.<sup>4</sup> Hewan yang makan makanan, minum air, dan menghirup udara mengandung NDMA konsentrasi tinggi selama periode sehari-hari hingga berminggu-minggu juga menderita penyakit hati non-kanker.<sup>4</sup> Ketika pada percobaan tikus, hamster, jenis hewan pengerat, dan lainnya memakan makanan, minum air, dan menghirup udara dengan

NDMA kadar rendah selama periode lebih dari beberapa minggu, dapat terjadi kanker hati, kanker paru, juga kerusakan hati non-kanker.<sup>4</sup> Paparan NDMA kadar tinggi periode singkat dan kadar rendah periode lebih panjang yang menyebabkan kerusakan hati non-kanker atau kanker pada hewan juga dapat memicu perdarahan organ dalam dan menyebabkan kematian.<sup>4</sup>

Walaupun belum ada laporan spesifik NDMA menyebabkan kanker secara langsung pada manusia, hal ini beralasan bila terdapat hipotesis bahwa paparan NDMA dari makanan, minuman, dan udara yang terkontaminasi dapat menyebabkan kanker pada manusia.<sup>4</sup> Sebuah studi pada mencit yang selama hamil diberi makanan terkontaminasi NDMA kadar tertentu menyebabkan kematian bayi mencit saat lahir atau sesaat setelah lahir.<sup>4</sup> Belum diketahui apakah NDMA dapat menyebabkan kematian bayi yang ibunya terpapar NDMA selama hamil.<sup>4</sup>

Paparan NDMA dari udara dengan kadar NDMA 16 ppm selama 4 jam dapat menyebabkan kerusakan organ hati dan kematian pada anjing.<sup>4</sup> Paparan kadar NDMA 75 ppm dalam air selama 1 minggu dapat menyebabkan kerusakan pada organ-organ mencit.<sup>5</sup>

Vitamin C mungkin bisa berperan memberi perlindungan dengan menghambat proses nitrosasi dan menurunkan pembentukan NOCs endogen. Selain itu, vitamin C juga menurunkan laju pembentukan NDMA.<sup>6</sup> Penelitian lanjutan dilakukan untuk melihat risiko kanker pada diet mengandung NDMA yang distratifikasi konsentrasi vitamin C. Dua penelitian *case-control* melihat efek modifikasi vitamin C menunjukkan risiko kanker paling besar pada kelompok yang mengonsumsi makanan kaya nitrit dan rendah vitamin

**Tabel 2.** Batasan konsumsi harian zat cemaran pada obat golongan ARB.<sup>11</sup>

Drug	Maximum Daily Dose (mg/day)	Acceptable Intake NDMA (ng/day)*	Acceptable Intake NDMA (ppm)**	Acceptable Intake NDEA (ng/day)*	Acceptable Intake NDEA (ppm)**	Acceptable Intake NMBA (ng/day)*	Acceptable Intake NMBA (ppm)**
Valsartan	320	96	0.3	26.5	0.083	96	0.3
Losartan	100	96	0.96	26.5	0.27	96	0.96***
Irbesartan	300	96	0.32	26.5	0.088	96	0.32
Azilsartan	80	96	1.2	26.5	0.33	96	1.2
Olmesartan	40	96	2.4	26.5	0.66	96	2.4
Eprosartan	800	96	0.12	26.5	0.033	96	0.12
Candesartan	32	96	3.0	26.5	0.83	96	3.0
Telmisartan	80	96	1.2	26.5	0.33	96	1.2

Ket.: NDMA: *N-Nitrosodimethylamine*, NDEA: *N-Nitrosodiethylamine*, NMBA: *N-methyl-4-aminobutyric acid*. \*Asupan yang dapat diterima adalah paparan harian terhadap senyawa seperti NDMA, NDEA, atau NMBA yang mendekati risiko kanker 1: 100.000 setelah paparan 70 tahun. \*\*Nilai-nilai ini didasarkan pada dosis harian maksimum obat sebagaimana tercantum dalam label obat. \*\*\*FDA untuk sementara tidak menarik losartan dengan NMBA di bawah 9,82 ppm tersisa di pasar



C.<sup>6</sup> Namun, studi ini tidak menjelaskan efek modifikasi potensial oleh *Helicobacter pylori* yang merupakan faktor risiko terpenting untuk kanker lambung. Asosiasi positif tampak pada subjek dengan konsentrasi vitamin C plasma rendah.<sup>6</sup> Penjelasan temuan ini membutuhkan studi tambahan lainnya. Simpulan penelitian-penelitian tersebut adalah terdapat asosiasi positif antara konsumsi NDMA dan kanker traktus gastrointestinal, khususnya kanker rektum, dan adanya bukti konsentrasi vitamin C plasma memiliki efek modifikasi risiko kanker dan paparan NDMA.<sup>6</sup>

### Kontaminasi NDMA pada Obat-obatan

Food Drugs Administration (FDA) Amerika Serikat pertama kali mengumumkan agar produsen menarik secara sukarela produk-produk valsartan, obat anti-hipertensi, yang terkontaminasi NDMA karena berpotensi menyebabkan kanker.<sup>11</sup> Beberapa produk telah tercemar NDMA dalam kadar yang berbeda-beda selama 4 tahun. Bulan Februari 2019, FDA kembali mengeluarkan publikasi tentang cemaran NDMA yang lebih luas, yaitu

pada produk *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB).<sup>11</sup> Setelah melalui proses pengujian, tidak semua ARB mengandung NDMA. FDA juga mengeluarkan batasan konsumsi harian yang masih diterima untuk masing-masing zat cemaran (**Tabel 2**).

Dengan adanya batasan konsumsi harian yang masih dapat diterima, obat-obatan yang tidak melewati nilai ambang tersebut masih beredar di pasaran dan masih dapat digunakan.<sup>11</sup> Beberapa bulan lalu FDA kembali mengeluarkan publikasi serupa terkait cemaran NDMA pada obat-obatan.<sup>12,13</sup> Publikasi ini terkait ditemukannya cemaran NDMA pada produk obat-obatan penghambat asam lambung, ranitidin. FDA juga meminta produsen secara sukarela berhenti mendistribusikan produk-produk yang dicurigai mengandung cemaran NDMA. FDA juga menyebutkan bahwa kandungan NDMA produk-produk ranitidin yang masih boleh beredar mirip dengan konsentrasi NDMA daging panggang dan asap yang biasa dikonsumsi.<sup>14</sup> Hasil investigasi BPOM menyebutkan tidak semua ranitidin di pasaran

mengandung cemaran NDMA di atas batas konsumsi harian yang dapat diterima (96 ng per hari atau 0,32 ppm untuk ranitidin), sehingga hanya produk yang melebihi batas tersebut yang ditarik dari pasaran dan dilarang beredar.<sup>12,13</sup>

### SIMPULAN

NDMA, sebagai senyawa organik golongan *potential carcinogen* terbentuk secara alami dan sebagai produk sampingan dari industri, dapat tersebar di udara, air, dan tanah. NDMA juga ditemukan di makanan, air dari hasil pengolahan, produk karet, obat-obatan, dan produk-produk lainnya. Dalam kondisi tertentu NDMA bisa terbentuk di dalam tubuh makhluk hidup, termasuk manusia dan secara alami pula dapat terdegradasi oleh sinar ultraviolet. NDMA disebutkan telah mengkontaminasi berbagai produk obat-obatan dan disinyalir dapat menimbulkan masalah kesehatan. Studi menjelaskan NDMA tidak selalu memicu gangguan kesehatan. Masalah kesehatan serta derajat keparahan yang ditimbulkan oleh NDMA tetap tergantung pada konsentrasi dan durasi paparan.

### DAFTAR PUSTAKA:

1. Minister of Public Works and Government Services Environment and Health Canada. Priority substances list assessment report: N-nitrosodimethylamine (NDMA) [Internet]. 2001 [cited 2019 November 26]. Available from: [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nitrosodimethylamine/ndma-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nitrosodimethylamine/ndma-eng.pdf)
2. United States Environmental Protection Agency (EPA). Technical Fact Sheet – N-Nitroso-dimethylamine (NDMA) [Internet]. 2014 [cited 2019 November 26]. Available from: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet\\_contaminant\\_ndma\\_january2014\\_final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_contaminant_ndma_january2014_final.pdf)
3. World Health Organization (WHO). N-Nitrosodimethylamine. Geneva, World Health Organization, Guidelines for Drinking-Water Quality (3rd edition including 1st and 2nd addenda) [Internet]. 2008 [cited 2019 November 26]. Available from: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/ndmasummary\\_2ndadd.pdf?ua=1](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndmasummary_2ndadd.pdf?ua=1)
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for n-nitrosodimethylamine. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service [Internet]. 1989 [cited 2019 November 26]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp141.pdf>
5. Liteplo RG, Meek ME, Windle W. Concise International Chemical Assessment Document 38 – N-Nitrosodimethylamine. United Nations Environment Programme, Labour Organization, World Health Organization; 2002 .p. 1-46
6. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou NP, Khaw KT. N-nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93:1053–61
7. Chowdhury S. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in food and beverages: A comparison in context to drinking water. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2014;20:1291–312
8. Terracini B, Palestro G, Gigliardi MR, Montesano G, Montesano R. Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. *Br J Cancer* 1996;20:871–6
9. Velo-Gala I, Farre MJ, Radjenovic J, Gernjak W. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) degradation by the ultraviolet/ peroxodisulfate process. *Environmental Science & Technology Letters*. 2019;6(2):106-11.
10. Mitch WA, Sharp JO, Rhodes RR, Valentine RL, Alvarez-Cohen L, Sedlak DL. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a drinking water contaminant: A review. *Environmental Engineering Science* 2003;20(5):389-404
11. Food and Drugs Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). Drug safety and availability [Internet]. 2019 [cited 2019 December 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
12. Food and Drugs Administration. DA updates and press announcements on NDMA in zantac (ranitidine). drug safety and availability [Internet]. 2019 [cited 2019 December 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>
13. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Penjelasan Badan POM RI tentang perkembangan lebih lanjut penarikan produk ranitidin yang terkontaminasi N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Klarifikasi Badan POM [Internet]. 2019 [cited 2019 December 1]. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/klarifikasi/103/PENJELASAN-BADAN-POM-RI--TENTANG-PERKEMBANGAN-LEBIH-LANJUT-PENARIKAN-PRODUK-RANITIDIN--YANG-TERKONTAMINASI-N-NITROSODIMETHYLAMINE--NDMA-.html>
14. Food and Drugs Administration. Questions and answers: NDMA impurities in ranitidine (commonly known as Zantac) drug safety and availability [Internet]. 2019 [cited 2019 December 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-ranitidine-commonly-known-zantac>