



PREPARASI SAMPEL PADA ANALISIS TRAMADOL DALAM URIN DENGAN METODE GASCHROMATOGRAPHY-MASS SPECTOMETRY (GC-MS): TINJAUAN LITERATUR

Wiwin Wintia^{1✉}, Marsah Rahmawati Utami²

^{1,2} Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang
2110631210043@student.unsika.ac.id

Abstrak

Penyalahgunaan obat, salah satunya tramadol merupakan masalah besar di Indonesia. Tramadol merupakan analgesik untuk nyeri sedang hingga berat, namun obat ini sering disalahgunakan untuk efek euforia. Pencegahan ketergantungan narkoba dapat dilakukan dengan deteksi narkoba dalam urin menggunakan Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS). Namun, komponen endogen dalam urin dapat mengganggu analisis. Oleh karena itu, diperlukan preparasi sampel untuk memisahkan obat dari komponen ini. Tinjauan ini bertujuan untuk meninjau metode preparasi sampel apa saja yang dapat digunakan untuk analisis tramadol dengan GC-MS, serta kelebihan dan kekurangannya. Metode yang digunakan pada penelitian ini merupakan *literature review* dengan artikel yang bersumber dari Google Scholar dan PubMed. Hasil yang diperoleh adalah preparasi sampel pada analisis tramadol dalam urin dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti DLLME, SPE, dSPE, dan MEPS. Di antara metode tersebut, DLLME merupakan metode preparasi yang paling efisien untuk analisis senyawa tramadol dalam urin berdasarkan nilai *recovery*-nya.

Kata Kunci: Tramadol, GC-MS, Preparasi sampel

Abstract

Drug abuse, including tramadol is a significant problem in Indonesia. Tramadol is an analgesic used for moderate to severe pain, but it is often misused for its euphoric effects. Preventing drug dependence can be achieved by detecting drugs in urine using Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS). However, endogenous components in urine can interfere with the analysis. Therefore, sample preparation is necessary to isolate the drug from these components. This review aims to evaluate the various sample preparation methods that can be used for tramadol analysis with GC-MS, along with their advantages and disadvantages. The method used in this research is a literature review with articles sourced from Google Scholar and PubMed. The results obtained indicate that sample preparation for the analysis of tramadol in urine can be conducted using various methods such as DLLME, SPE, dSPE, and MEPS. Among these, DLLME is identified as the most efficient sample preparation method for analyzing tramadol in urine.

Keywords: Tramadol, GC-MS, Sample preparation

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

* Corresponding author :

Address : Karawang

Email : 2110631210043@student.unsika.ac.id

Phone : 087772286775

PENDAHULUAN

Penyalahgunaan obat masih menjadi masalah yang dihadapi oleh banyak negara hingga saat ini. Mengatasi atau menghentikan penyalahgunaan obat merupakan tantangan besar. Bahkan dalam beberapa tahun terakhir, masalah ini tetap menjadi topik yang sering dibahas. Obat-obatan yang sering disalahgunakan biasanya adalah obat keras yang sebenarnya digunakan untuk tujuan medis dan memerlukan resep dokter untuk penggunaannya (Kinsi dan Larasati, 2019). Salah satu penyalahgunaan obat yang sering terjadi adalah penyalahgunaan tramadol. Dari Survei Penyalahgunaan Narkoba di Indonesia pada tahun 2017 yang dilakukan oleh Badan Narkotika Nasional ditemukan bahwa ada sebanyak 504.416 kasus penyalahgunaan obat Tramadol di Indonesia. Penyalahgunaan Tramadol menempati posisi keenam tertinggi dalam jumlah kasus penyalahgunaan narkoba pada tahun 2017 (BNN, 2017). DKI Jakarta merupakan salah satu kota dengan angka prevalensi penyalahgunaan narkoba dan zat aditif non-narkoba terbesar, dengan pelajar SMA sebagai kelompok pengguna terbesar dibandingkan daerah lain (BNN, 2018).

Tramadol adalah analgesik sentral yang digunakan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat. Disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 1995, obat ini awalnya diluncurkan sebagai satu-satunya opioid yang tidak dikendalikan karena risiko efek samping dan ketergantungannya yang rendah (Azahra dan Sari, 2023). Obat ini banyak tersedia di Indonesia, baik dalam bentuk obat generik maupun obat paten. Beberapa produk yang mengandung tramadol dijual bebas di apotek, sehingga masyarakat dapat membelinya tanpa resep dokter. Namun, karena kurangnya informasi dan pengetahuan, banyak orang yang menyalahgunakan obat ini untuk tujuan mendapatkan efek menyenangkan atau euphoria (Putra, 2019).

Tindakan pencegahan terhadap ketergantungan atau penyalahgunaan narkoba dapat dilakukan dengan mendeteksi adanya kandungan narkoba dalam tubuh. Urin merupakan matriks biologi yang seringkali digunakan untuk mendeteksi senyawa obat dalam tubuh. Urin merupakan sebuah matriks yang stabil dan dapat dipertahankan kestabilannya bahkan saat disimpan dalam keadaan beku, tanpa mengganggu integritasnya. Umumnya, obat-obatan yang terdapat dalam urine dapat terdeteksi setelah melewati rentang waktu antara 1 hingga 3 hari. Urin juga sering digunakan untuk pemeriksaan skrining karena metode ini non invasif, mudah, murah, dan kandungan metabolit obat lebih banyak ditemukan dalam urin dibandingkan dengan darah (Indrati, 2015).

Deteksi tramadol dalam tubuh dengan matriks urin dapat dianalisis dengan berbagai

metode analisis. Metode analisis merupakan suatu prosedur yang dilakukan dengan maksud untuk memberikan data atau informasi mengenai suatu sampel, baik itu informasi secara kualitatif maupun kuantitatif. Metode spektrofotometri adalah pilihan yang sederhana untuk dilakukan apabila sensitivitas yang diinginkan tidak terlalu rendah, misalnya masih dalam kisaran $\mu\text{g/mL}$. Salah satu metode yang sering digunakan adalah Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS). GC-MS adalah teknik yang menggabungkan kromatografi gas dengan spektrometri massa. Kromatografi gas digunakan untuk mendeteksi senyawa yang mudah menguap ketika dipanaskan dalam kondisi vakum tinggi dan tekanan rendah. Sementara itu, spektrometri massa digunakan untuk menentukan bobot molekul, rumus molekul, dan menghasilkan molekul bermuatan (Darmapatni et al., 2016).

Pada matriks biologis seperti urin, terdapat banyak komponen endogen yang dapat mengganggu analisis. Oleh sebab itu, diperlukan proses preparasi sampel untuk memisahkan atau mengisolasi obat yang akan dianalisis dari komponen endogen urin yang dapat mengganggu analisis dan memekatkan obat agar analisis dapat dilakukan dengan lebih sensitif. Preparasi sampel merupakan langkah penting dalam bioanalisis, oleh karena itu tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk meninjau dan mengetahui apa saja metode preparasi sampel yang dapat digunakan untuk analisis tramadol serta kelebihan dan kekurangan dari masing-masing metode preparasi sampel menggunakan GC-MS.

METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini merupakan *literature review* dengan mengumpulkan beberapa jurnal tentang analisis tramadol dalam sampel urin menggunakan gc-ms. Literatur diambil dari berbagai mesin pencari seperti Google Scholar dan PubMed dengan rentang tahun 2014-2024. Setelah dilakukan pencarian, didapatkan 5 artikel yang sesuai dengan kriteria.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Meskipun sejumlah matriks biologis, termasuk air liur dan darah dapat digunakan sebagai sumber informasi metabolisme, urin menawarkan beberapa keuntungan utama karena dapat dengan mudah dikumpulkan secara pasif, non-invasif, dan longitudinal. Urin merupakan sumber yang kaya akan metabolit seluler, sebagian besar berasal dari penyaringan darah di ginjal, yang mengeluarkan sekitar setengah cangkir darah setiap menit. Urine telah lama dikenal sebagai cairan yang kaya untuk diagnostik medis dan saat ini banyak uji klinis dilakukan terhadap cairan biologis ini. Banyak obat dan metabolitnya mudah dideteksi dari urin, sehingga memberikan peluang untuk penyesuaian

dosis pada individu dan pemantauan kepatuhan, serta stratifikasi yang efektif untuk uji klinis (Miller *et al.*, 2019). Namun di dalam urin terdapat banyak endogen yang dapat mengganggu analisis sehingga diperlukan preparasi sampel. Preparasi sampel adalah tahap yang dilakukan sebelum sampel dimasukkan ke dalam sistem kromatografi. Tujuan

dari preparasi sampel adalah untuk mengurangi keberadaan pengotor yang dapat mengganggu analisis dengan menghilangkan komponen selain analit. Efisiensi metode preparasi sampel dapat diukur melalui nilai perolehan kembali atau *recovery*, yang idealnya mendekati 100% (Widiyanti, 2020).

Tabel 1. Data Jurnal yang Dianalisis

Referensi	Senyawa	Pelarut	Jumlah Sampel	Teknik Preparasi	Hasil
Xu dan Liu (2019)	Tramadol	Tetrachloroethylene (C ₂ Cl ₄) sebagai pelarut ekstraksi dan ethanol (C ₂ H ₅ O) sebagai pelarut dispersif	5.0 mL	Dispersive Liquid-Liquid Micro extraction (DLLME)	Linearitas: Rentang 10.0-1,000.0 µg/L %Recovery: 80.45% Akurasi: - Presisi: 1.98% LOD: 0.77 µg/L LOQ: 2.57 µg/L
Yilmaz dan Erdem (2015)	Tramadol	Ekstraksi cair-cair (LLE) dilakukan menggunakan campuran etil asetat dan dietil eter dengan perbandingan 1:1 (v/v)	0.5 mL	Ekstraksi cair-cair dan Solid-Phase Extraction (SPE)	Linearitas: Rentang konsentrasi 10-200 ng/mL dengan koefisien korelasi (R ²) sebesar >0.99 %Recovery: 88% - 97% Akurasi: 91.79% - 106.89% Presisi: Presisi intraday (RSD): ≤1.87%, Presisi interday (RSD): ≤4.93% LOD: 3 ng/mL LOQ: 10 ng/mL
Habibollahi et al (2014)	Tramadol	Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah kloroform, karbon tetraklorida, dan klorobenzena. Sedangkan pelarut yang digunakan untuk dispersif adalah metanol, etanol, dan aseton.	5.0 mL	Dispersive Liquid-Liquid Micro extraction (DLLME)	Linearitas: 0.26-220.00 µg L ⁻¹ dengan koefisien korelasi (R ²) sebesar 0.9970 %Recovery: 98.1% Akurasi: - Presisi: Deviasi standar relatif (RSD) adalah 0,7% LOD: 0.08 µg L ⁻¹ LOQ: -
Yasien et al (2022)	Tramadol	Asetonitril	1 mL	Modified dispersive Solid Phase Extraction (dSPE)	Linearitas: 10–1500 ng/mL dengan nilai r ² ≥ 0.985 %Recovery: lebih dari 57% pada konsentrasi terendah, 46% pada konsentrasi menengah, dan 31% pada konsentrasi tertinggi

					Akurasi: lebih dari 80%
					Presi: kurang dari 5%
					LOD: 10 ng/mL
					LOQ: 10 ng/mL
Simao et al (2022)	Tramadol	Methanol dan asetonitril	250 µL	Micro-extraction by Packed Sorbent (MEPS)	Linearitas: 1-1000 ng/mL
					%Recovery: 61% pada konsentrasi terendah, 52% pada konsentrasi menengah, dan 51% pada konsentrasi tertinggi
					Akurasi: rentang 83% hingga 117%
					Presi: ± 15%
					LOQ: 1 ng/mL

Dari beberapa artikel yang telah dikaji, terdapat dua jurnal yang menggunakan DLLME sebagai teknik preparasi sampel untuk menganalisis tramadol dalam urin. Mikroekstraksi cair-cair dispersif atau *Dispersive liquid-liquid microextraction* (DLLME) adalah teknik ekstraksi yang melibatkan pencampuran tetesan kecil pelarut ekstraksi dalam sampel air. Dalam prosedur DLLME, umumnya pelarut ekstraksi dicampur dengan pelarut dispersif, kemudian campuran ini diinjeksikan dengan cepat ke dalam sampel air. Penginjeksian cepat ini menghasilkan larutan keruh yang terdiri dari tetesan halus pelarut ekstraksi yang tersebar dalam sampel air. Larutan keruh ini memungkinkan pemisahan analit secara cepat dari sampel air ke dalam fase ekstraksi karena luas permukaan tetesan halus yang besar. Tetesan halus (mengendap di bagian bawah tabung) kemudian disuntikkan ke dalam sistem kromatografi (Quigley et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Xu dan Liu (2019) menggunakan tetrakloroetilen sebagai pelarut ekstraksi dan ethanol sebagai pelarut dispersive. Tetrakloroetilen digunakan sebagai pelarut ekstraksi karena memiliki densitas yang lebih tinggi dibandingkan urin dan kemampuan ekstraksi senyawa yang diinginkan. Sedangkan ethanol digunakan sebagai pelarut dispersif karena dapat bercampur dengan baik dengan sampel berair dan pelarut ekstraksi untuk membantu transfer analit dari fase air ke fase organik (Xu dan Liu, 2019). Pada penelitian Habibollahi *et al.* pelarut ekstraksi yang digunakan merupakan campuran dari kloroform, karbon tetraklorida, dan klorobenzena lalu pelarut dispersif yang digunakan adalah campuran metanol, etanol, dan aseton. Penggunaan kombinasi pelarut ini memberikan hasil recovery tramadol yang baik

yaitu 98,1% dibandingkan dengan penelitian oleh Xu dan Liu yang hanya menggunakan satu pelarut dengan hasil recovery 80,45%. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa kombinasi lebih dari satu pelarut memberikan efisiensi ekstraksi yang lebih tinggi.

Preparasi sampel urin juga dapat dilakukan menggunakan metode SPE atau ekstraksi fase padat. SPE adalah metode ekstraksi fase padat yang digunakan untuk analisis, pemisahan, dan pemurnian sampel dalam berbagai bidang seperti industri, farmasi, dan analisis toksikologi. Prinsip dasar SPE mirip dengan ekstraksi cair-cair. Kedua metode tersebut melibatkan distribusi spesies terlarut antara dua fase. Namun, SPE melibatkan dispersi analit antara fase cair (media sampel) dan fase padat (adsorben) dan bukan dua fase cair yang tidak dapat dicampur bersama seperti pada ekstraksi cair-cair. Teknik ini memungkinkan pengayaan dan pemurnian analit pada adsorben padat melalui adsorpsi dari larutan (Kecili et al., 2020).

SPE memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan ekstraksi cair-cair. Dengan menggunakan SPE, proses ekstraksi menjadi lebih sempurna dan pemisahan analit dari matriks lebih efisien, serta penggunaan pelarut organik berkurang. SPE adalah proses pemisahan yang efisien, sehingga nilai recovery yang tinggi (>99%) lebih mudah dicapai dibandingkan dengan ekstraksi cair-cair. Pada ekstraksi cair-cair, beberapa kali ekstraksi masih diperlukan untuk mencapai pemulihan yang tinggi, sedangkan dengan SPE hanya diperlukan satu tahap saja. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yilmaz et al. (2015) ekstraksi cair-cair dan ekstraksi fase padat dikombinasikan untuk preparasi karena terbukti efisien dalam mengekstraksi tramadol dalam urin manusia. Ekstraksi cair-cair dilakukan terlebih dahulu untuk mengekstraksi tramadol dari sampel urin

menggunakan campuran pelarut etil asetat dan dietil eter dengan perbandingan 1:1 (v/v). Sedangkan SPE digunakan untuk membantu pemurnian sampel setelah ekstraksi, sehingga meningkatkan kualitas dan efisiensi ekstraksi (Yilmaz et al., 2022). Hal ini dapat dibuktikan melalui hasil *recovery* yang diperoleh yaitu sebesar 88% - 97% bergantung pada konsentrasi tramadol yang diuji.

Yasien et al. (2022) menganalisis tramadol dalam urin menggunakan metode preparasi ekstraksi fase padat yang dimodifikasi. Ekstraksi fase padat dispersif (dSPE) adalah pengembangan terbaru dari teknik SPE. Dalam metode ini, sorben padat langsung ditambahkan ke dalam larutan sampel cair tanpa persiapan sampel sebelumnya, dan prosedurnya hanya mengandalkan pengocokan dan sentrifugasi. Pendekatan ini memastikan kontak maksimal antara sorben dan sampel, memungkinkan tercapainya kesetimbangan ekstraksi dengan cepat. Metode ini terbukti cepat dan efektif, serta lebih ramah lingkungan karena membutuhkan sedikit sorben dan pelarut dibandingkan ekstraksi fase padat standar (Scigalski, 2020).

Sedikit berbeda dengan ekstraksi fase padat dispersif yang umum, Yasien et al. memodifikasi dengan menambahkan pelarut n-heksana untuk menghilangkan interferensi non-polar dari ekstrak organik, yang jika dilakukan dalam ekstraksi fase padat dispersif pada umumnya menggunakan sorben dSPE EMR-lipid. Penghilangan interferensi non-polar dari ekstrak organik dilakukan untuk menghilangkan senyawa lemak yang dapat mengganggu analisis (Valverde et al., 2018). Penggunaan sorben dSPE EMR-lipid lebih memakan biaya dibandingkan dengan menggunakan pelarut n-heksana. Sehingga dSPE yang dimodifikasi menawarkan penghilangan interferensi non-polar yang lebih efektif dan biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan metode dSPE umum. Namun hasil dari nilai *recovery* yang menggunakan metode preparasi ini dapat dikatakan kurang efisien karena berada di bawah 90%.

Studi yang dilakukan oleh Simao et al., (2022) menggunakan *Micro-extraction by Packed Sorbent* (MEPS) sebagai metode preparasi untuk analisis senyawa tramadol dalam urin. MEPS adalah bentuk miniatur dari metode ekstraksi fase padat (SPE), yaitu pemurnian atau spesiasi sampel tetapi dengan beberapa perbedaan signifikan. MEPS menggunakan sorben yang sama seperti kolom SPE konvensional. Namun berbeda dengan kolom SPE konvensional, lapisan sorben pada MEPS diintegrasikan ke dalam jarum suntik yang memungkinkan manipulasi sampel dengan volume yang dapat diminimalkan. Selain itu, proses ini dapat dilakukan secara manual tanpa memerlukan perangkat otomatis atau robot, karena sistem MEPS yang terintegrasi memungkinkan manipulasi sampel dengan presisi tinggi dan volume kecil langsung menggunakan jarum suntik. Ketika sampel melewati media padat, analit teradsorpsi pada fase

padat yang dikemas di dalam *barrel insert and needle* (BIN) (Moein et al., 2015).

Dalam penelitian ini, sampel urin yang digunakan hanya sebanyak 250 µL dimana ini merupakan volume paling kecil dari 3 metode lainnya yang memungkinkan penggunaan jumlah pelarutnya juga lebih sedikit sehingga lebih ramah lingkungan dan hemat biaya. Selain itu, MEPS dapat diotomatisasi yang dapat memudahkan penggunaannya dalam berbagai spesimen, serta sorben yang digunakan dalam MEPS dapat digunakan kembali sehingga menambah nilai ekonomis metode ini. Namun preparasi ini memiliki nilai *recovery* yang cukup rendah di mana nilai tertinggi berada pada 61% dengan konsentrasi tramadol paling rendah. Lalu metode ini juga memiliki kekurangan yaitu sorben yang terkemas di dalam BIN dapat tersumbat dengan mudah dan tidak dapat digunakan jika sampelnya terlalu kental atau sangat terkonsentrasi tanpa diencerkan terlebih dahulu (Moein et al., 2015).

SIMPULAN

Metode preparasi sampel untuk analisis tramadol dalam urin seperti DLLME, SPE, dSPE, dan MEPS menunjukkan berbagai tingkat efisiensi dengan nilai *recovery* yang bervariasi. DLLME menggunakan kombinasi beberapa pelarut memperoleh hasil *recovery* yang paling baik, sementara SPE dan dSPE menawarkan kemurnian dan pemisahan yang efisien. Meskipun MEPS menawarkan keuntungan dalam penggunaan volume sampel yang minim dan biaya yang lebih rendah, namun nilai *recovery* yang diberikan tidak begitu baik. Sehingga dalam kajian ini, DLLME merupakan metode preparasi yang paling efisien untuk analisis senyawa tramadol dalam urin.

DAFTAR PUSTAKA

- Azahra, H. I., dan Sari, R. O. (2023). Adiksi Obat Terlarang: Penyalahgunaan Obat Terlarang Mengakibatkan Dampak Perubahan Prilaku. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin*. 1(2): 288-292. <https://doi.org/10.62017/merdeka>
- Badan Narkotika Nasional Republik Indonesia (BNN RI). (2017). *Survei Nasional Penyalahgunaan Narkoba di 34 Provinsi Tahun 2017*. Jakarta
- Badan Narkotika Nasional Republik Indonesia (BNN RI). (2018). *World Drug Report 2018: Krisis Opioid, Penyalahgunaan Narkoba Meningkat, Kokain dan Opiun Mencatat Rekor Tertinggi* (UNODC). Jakarta
- Darmapatni, K. A. G., Basori, A., dan Suaniti N. M. (2016). Pengembangan Metode GCMS Untuk Penetapan Kadar Acetaminophen Pada Spesimen Rambut Manusia. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 3(18): 62-69.

- Indrati, A. R. (2015). Pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinik Narkoba "Urinary Drugs Testing." In Pertemuan Ilmiah Nasional Kesehatan Jiwa, Adiksi dan Neurosains. 1–6.
- Habibollahi, S., Tavakkoli, N., Nasirian, V., dan Khani, H. (2014). Determination of Tramadol by Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Combined with GC-MS. *Journal of Chromatographic Science* 53:655–661.
- Kecili, R., Buyuktiryaki, S., Dolak, I., dan Hussain, C. M. (2020). 5 - The use of magnetic nanoparticles in sample preparation devices and tools. *Handbook of Nanomaterials in Analytical Chemistry* hal 75-95.
- Kinsi, R. S., Larasati, N. U. (2019). Analisis Penyebab Penyalahgunaan Tramadol Oleh Remaja di Johar Baru Jakarta Pusat Berdasarkan Differential Association Theory. *Jurnal Anomie* 1(2): 101-111.
- Miller, I.J., Peters, S.R., Overmyer, K.A. *et al.* (2019). Real-time health monitoring through urine metabolomics. *npj Digit. Med.* 2, 109. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0185-y>
- Moein, M. M., Rehim, A. A., Rehim, M. A. (2015). Microextraction by packed sorbent (MEPS). *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 67: 34-44.
- Putra, H. B. A., dan Subarnas, A. (2019). Penggunaan Klinis Tramadol Dengan Berbagai Aspeknya. *Farmaka* 17(2): 244-249.
- Quigley, A., Cummins, W., dan Connoly, D. (2016). Dispersive Liquid-Liquid Microextraction in the Analysis of Milk and Dairy Products: A Review. *Journal of Chemistry*. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4040165>
- Ścigalski P, Kosobucki P. (2020). Recent Materials Developed for Dispersive Solid Phase Extraction. *Molecules*. 25(21):4869. <https://doi.org/10.3390/molecules25214869>
- Simão, A. Y., Monteiro, C., Marques, H., Rosado, T., Margalho, C., Barroso, M., Andraus, M., Gallardo, E. (2022). Analysis of opiates in urine using microextraction by packed sorbent and gas Chromatography-Tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1;1207:123361. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123361>
- Widiyanti F. (2020). Kajian metode preparasi sampel dan deteksi Karbamazepin Dan Karbamazepin-10,11-Epoksida dalam Cairan Hayati Menggunakan KCKT [Skripsi]. Yogyakarta: FMIPA Universitas Islam Indonesia.
- Xu F, Liu L. Simultaneous Determination of Free Methamphetamine, Pethidine, Ketamine and Tramadol in Urine by Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Combined With GC-MS. *Forensic Sciences Research* 27;4(2):188-194. <https://doi.org/10.1080/20961790.2017.1377386>
- Yasien S, Ali E, Javed M, Iqbal MM, Iqbal S, Alrbyawi H, Aljazzar SO, Elkaeed EB, Dera AA, Pashameah RA, Alzahrani E, Farouk AE. (2022). Simultaneous Quantification of Opioids in Blood and Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometer with Modified Dispersive Solid-Phase Extraction Technique. *Molecules*. 10;27(19):6761. <https://doi.org/10.3390/molecules27196761>
- Yilmaz, B., Erdem, A. F. (2015). Simultaneous Determination of Tramadol and Its Metabolite in Human Urine by the Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method. *J Chromatogr Sci.* 53(7):1037-43. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu214>
- Valverde, S., Ares, A. M., Bernal, J. L., Nozal, M. J., Bernal, J. (2018). Fast Determination of Neonicotinoid Insecticides in Beeswax by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Using an Enhanced Matrix Removal-Lipid Sorbent for Clean-Up. *Microchem. J.* 142, 70–77.