TINJAUAN KOMPREHENSIF METODE KROMATOGRAFI GAS UNTUK ANALISIS OBAT: EVALUASI KOMPARATIF TERHADAP 24 STUDI

Aulia Mutiara Bhilqis[1*], Amelia Defina Permatasari[1], Nur Amin Zakaria[1], Joshephin Septiana Putri[1], Syahrul Maulana Adhi[1], Maria Tersisia Mituduan[1], Luthfiana Salsabila Khairunnisa[1], Novia Putri Ixanty[1]

[1]Universitas Negeri Semarang
E-mail : auliambhilqis@students.unnes.ac.id

Abstrak

Kromatografi gas merupakan salah satu metode analisis instrumental yang banyak digunakan dalam bidang farmasi untuk penetapan kadar dan identifikasi berbagai golongan obat yang bersifat volatil maupun dapat dibuat volatil melalui derivatisasi. Gas chromatography (GC), khususnya GC-MS dan variannya, tetap menjadi teknik utama dalam analisis obat yang bersifat volatil dan semi-volatil pada berbagai matriks biologis. Tinjauan sistematis ini mensintesis temuan dari 24 studi terindeks, mengevaluasi aplikasi GC dalam kuantifikasi analgesik (parasetamol, NSAID, opioid), antidepresan (SSRI/SNRI), dan fitokimia. Matriks yang umum digunakan mencakup urin dan darah/plasma, ekstrak tanaman, saliva, dan rambut, dengan solid-phase extraction serta direct sampling sebagai metode preparasi yang paling dominan. Metode penyusunan review dilakukan melalui penelusuran literatur pada basis data internasional dan nasional dengan kata kunci terkait kromatografi gas dan masing-masing golongan obat, kemudian seleksi artikel berdasarkan relevansi, kelengkapan data validasi, serta jenis matriks yang dianalisis. Berbagai studi menunjukkan bahwa kromatografi gas terbukti unggul dalam sensitivitas untuk aplikasi forensik dan farmakokinetik, menawarkan sensitivitas, selektivitas, dan kecepatan analisis yang tinggi, terutama ketika dikombinasikan dengan teknik preparasi sampel yang tepat seperti ekstraksi fase padat, ekstraksi cair-cair, serta derivatisasi untuk meningkatkan volatilitas dan stabilitas senyawa. Meskipun tantangan masih terlihat pada derivatisasi analit non-volatil dan efek matriks. Secara umum, metode kromatografi gas terbukti andal untuk analisis multi-residu berbagai golongan obat, namun masih menghadapi keterbatasan pada senyawa yang sangat polar, kebutuhan tahapan preparasi yang relatif kompleks, dan ketergantungan pada kondisi instrumen yang teroptimasi dengan baik. Review ini diharapkan dapat menjadi acuan serta memberikan arah bagi optimalisasi metode dalam aplikasi klinis, forensik, dan pengendalian kualitas pada analisis farmasi dalam pemilihan dan pengembangan metode kromatografi gas yang efisien dan valid untuk analisis obat.

Kata Kunci : *Kromatografi Gas, Analisis Obat, GC-MS, Derivatisasi, Validasi Metode*

ABSTRACT

Gas chromatography is a widely utilized instrumental analytical method in the pharmaceutical field for the quantification and identification of various classes of drugs that are volatile or can be rendered volatile through derivatization. Gas chromatography (GC), particularly GC-MS and its variants, remains a primary technique for the analysis of volatile and semi-volatile pharmaceuticals across diverse biological matrices. This systematic review synthesizes findings from 24 indexed studies evaluating the application of GC in the quantification of analgesics (paracetamol, NSAIDs, opioids), antidepressants (SSRIs/SNRIs), and phytochemicals. Commonly analyzed matrices include urine and blood/plasma, plant extracts, saliva, and hair, with solid-phase extraction and direct sampling identified as the most frequently employed sample preparation methods. The review methodology involved literature retrieval from international and national databases using keywords related to gas chromatography and specific drug classes, followed by article selection based on relevance, completeness of validation data, and the type of matrix analyzed. Across the included studies, gas chromatography demonstrated excellent performance in terms of sensitivity, selectivity, and analytical speed for forensic and pharmacokinetic applications, particularly when combined with appropriate sample preparation techniques such as solid-phase extraction, liquid–liquid extraction, and derivatization to enhance analyte volatility and stability. Nonetheless, challenges persist regarding the derivatization of highly non-volatile compounds and matrix effects. Overal, gas chromatography proves to be a reliable method for multi-residue analysis of various pharmaceutical classes, although limitations remain for highly polar compounds, relatively complex sample preparation requirements, and dependence on well-optimized instrumental conditions. This review is expected to serve as a reference and provide direction for method optimization in clinical, forensic, and quality-control applications, supporting the selection and development of efficient and validated gas chromatographic methods for pharmaceutical analysis.

Kata Kunci : *Gas Chromatography, Pharmaceutical Analysis, GC-MS, Derivatization, Method Validation*

PENDAHULUAN

Obat-obat modern dari berbagai golongan, seperti analgesik, antibiotik, antidepresan, stimulan, antipiretik, antiinflamasi, antidiabetik, dan antijamur digunakan secara luas dalam terapi sehingga berpotensi menimbulkan paparan yang tinggi pada pasien maupun lingkungan jika tidak dipantau dengan baik. Pemantauan kadar dan identifikasi senyawa-senyawa tersebut dalam sediaan farmasi, matriks biologis (darah, plasma, urin), maupun sampel lingkungan menjadi krusial untuk menjamin keamanan, efektivitas terapi, serta mendukung kegiatan toksikologi klinik dan forensik (Fransiska, et al., 2022)

Kromatografi gas (GC) merupakan salah satu teknik kromatografi yang banyak digunakan untuk analisis senyawa volatil dan semivolatil karena memiliki keunggulan sensitivitas, selektivitas, dan resolusi pemisahan yang tinggi, terutama ketika dikombinasikan dengan detektor modern seperti spektrometri massa (GC-MS). Dalam bidang farmasi dan biomedis, GC dan GC-MS telah diaplikasikan untuk penetapan kadar berbagai obat dalam plasma, penentuan stabilitas senyawa, serta analisis multi-residu obat dalam campuran komplek (Darmaptani *et al.*, 2016).

Kromatografi gas (GC), khususnya bila dikombinasikan dengan spektrometri massa (GC–MS/GC–MS/MS), menempati posisi penting karena mampu memisahkan dan mendeteksi senyawa volatil dan semi-volatil dengan resolusi pemisahan tinggi, sensitivitas memadai, serta kemampuan identifikasi struktural berbasis spektrum massa. Meskipun demikian, pengembangan metode GC untuk analisis obat di matriks kompleks masih menghadapi sejumlah tantangan utama. Banyak analgesik dan antidepresan bersifat cukup polar, termolabil, atau berada dalam bentuk ionik pada pH fisiologis sehingga tidak cukup volatil untuk dianalisis langsung dengan GC dan memerlukan derivatisasi kimia, misalnya silylasi dengan N,O-bis (trimethylsilyl) trifluoroacetamide (BSTFA) untuk parasetamol dan tramadol, atau pembentukan derivat etil kloroformat untuk berbagai NSAID (Chen *et al.*, 2023). Derivatisasi ini meningkatkan volatilitas dan stabilitas termal, namun menambah kompleksitas prosedur, memperpanjang waktu analisis, dan berpotensi menjadi sumber variabilitas jika tidak terkontrol secara ketat. Selain itu, perbedaan sifat fisikokimia antar golongan obat misalnya analgesik asam lemah (ibuprofen, diklofenak, mefenamat), analgesik opioid basa lemah (tramadol), antidepresan basa lipofilik (fluoxetine, venlafaxine, citalopram, sertraline, paroxetine), serta stimulan seperti amfetamin yang menuntut pendekatan yang berbeda pada tahap ekstraksi (liquid–liquid extraction, solid-phase extraction, dried matrix spots), pemurnian, hingga pemilihan fase diam kolom dan profil suhu GC (Jalbani *et al.*, 2020).

Berbagai penelitian melaporkan pengembangan metode GC maupun GC-MS untuk analisis obat golongan analgesik, antibiotik, antidepresan, stimulan, antipiretik, antiinflamasi, antidiabetik, dan antijamur, baik dalam bentuk metode tunggal maupun metode multi-residu. Pengembangan tersebut umumnya melibatkan optimasi tahapan preparasi sampel misalnya ekstraksi cair-cair dan ekstraksi fase padat, pemilihan kolom dan kondisi pemisahan yang sesuai, serta validasi parameter analitis seperti linearitas, batas deteksi, presisi, dan akurasi sesuai pedoman internasional. Meskipun demikian, penggunaan GC dalam analisis obat-obat tersebut juga menghadapi sejumlah tantangan, terutama untuk senyawa yang relatif polar, termolabil, atau memiliki titik didih tinggi sehingga memerlukan tahap derivatisasi untuk meningkatkan volatilitas dan stabilitasnya (Athaayaa *et al.*, 2025). Di samping itu, proses preparasi sampel yang berlapis dan kebutuhan kondisi instrumen yang sangat terkontrol dapat membatasi efisiensi analisis rutin, khususnya pada laboratorium dengan sumber daya terbatas (Fransiska, et al., 2022)

Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel review ini disusun untuk mengkaji secara sistematis pengembangan dan penerapan metode kromatografi gas dalam analisis obat analgesik, antibiotik, antidepresan, stimulan, antipiretik, antiinflamasi, antidiabetik, dan antijamur (Khalikova, 2024). Fokus utama review adalah merangkum strategi preparasi sampel, konfigurasi instrumen dan kondisi pemisahan, serta kinerja analitis yang dilaporkan. Kajian ini diharapkan dapat memperkaya pemahaman mengenai hubungan antara sifat fisikokimia obat dengan kebutuhan modifikasi metode GC seperti jenis derivatisasi dan strategi ekstraksi, serta bagaimana hal itu memengaruhi kinerja analitik. Sedangkan secara praktis review ini diharapkan menjadi referensi yang berguna bagi analis dan peneliti dalam memilih atau mengadaptasi metode yang sudah tervalidasi untuk obat dan matriks tertentu (Vasileiou *et al.,* 2025). Secara keseluruhan, literatur ini memberikan landasan empiris bagi review untuk menilai secara kritis kelebihan, keterbatasan, dan tren perkembangan metode GC dalam analisis obat dan senyawa bioaktif.sehingga dapat menjadi acuan dalam pemilihan dan pengembangan metode GC yang efisien dan tervalidasi untuk berbagai kebutuhan analisis farmasi dan toksikologi.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian pustaka *(literature review)* dengan pendekatan deskriptif yang secara spesifik berfokus pada metode kromatografi gas, meliputi gas chromatography (GC), gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS), dan gas chromatography–tandem mass spectrometry (GC-MS/MS), untuk analisis dan pemantauan obat pada berbagai matriks biologis. Obat yang menjadi perhatian utama dalam review ini adalah analgesik, antibiotik, antidepresan, stimulan, antipiretik, antiinflamasi, antidiabetik, dan antijamur yang dianalisis dalam matriks seperti saliva/oral fluid, darah, plasma, urin, rambut, dan serum.

Sumber data dalam penelitian ini berupa artikel penelitian asli dan artikel review yang diperoleh dari jurnal nasional dan internasional melalui penelusuran basis data PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, serta portal jurnal Indonesia yang relevan di bidang farmasi, kimia analitik, dan toksikologi. Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci dalam bahasa Indonesia dan Inggris, antara lain gas chromatography, GC-MS, GC-MS/MS, yang dikombinasikan dengan kata antidepressant, oral fluid, dried saliva spots, drug monitoring, amphetamine, derivatisasi, sampel analisis, dan obat. Serta memiliki fokus kajian pada kromatografi gas dan matriks. Kriteria inklusi ditetapkan untuk memastikan relevansi dan keseragaman data yang dianalisis. Artikel dimasukkan bila memenuhi syarat menggunakan GC/GC–MS/GC–MS/MS sebagai metode utama untuk analisis senyawa obat atau senyawa bioaktif yang relevan; melaporkan setidaknya sebagian parameter metodologis yang menjadi fokus review, seperti matriks sampel, teknik preparasi sampel (misalnya ekstraksi fase padat, derivatisasi, dried spot sampling), jenis kolom GC, program suhu, jenis detektor, limit of quantification (LOQ), dan persen perolehan kembali (recovery); serta merupakan artikel penelitian asli yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah terakreditasi atau bereputasi. Sebagai contoh, artikel Jalbani et al. (2020) dipilih karena melaporkan metode GC–FID dengan derivatisasi etil kloroformat untuk NSAID beserta data LOQ dan recovery, sedangkan Vasileiou et al. (2025) dan Darmapatni et al. (2014) menyajikan metode GC–MS/SIM untuk tramadol dan parasetamol pada beberapa matriks beserta tahapan preparasi dan derivatisasinya. Artikel Soares et al. (2021), Bonchev et al. (2017), Chen et al. (2023), dan Hotmian et al. (2021) dimasukkan karena mewakili

masing-masing kelompok senyawa (antidepresan, stimulan, metabolit asam lemak, dan fitokimia) dengan pendekatan GC yang berbeda namun relevan.

Analisis data dilakukan secara deskriptif dan komparatif. Secara deskriptif, dilakukan dengan membandingkan pendekatan preparasi sampel dan kondisi GC antar golongan obat dan matriks. Review ini menggambarkan pola penggunaan GC/GC-MS/GC-MS/MS untuk tiap kelompok obat dan matriks, seperti penerapan GC-MS/MS dengan pendekatan dried saliva spots untuk pemantauan antidepresan di saliva, penggunaan GC-MS teroptimasi dengan derivatisasi PFPA untuk konfirmasi amfetamin dan methamphetamine dalam darah atau urin, serta penggunaan GC untuk analisis NSAID seperti ibuprofen, mefenamat, dan diklofenak di serum atau urin. Secara komparatif, berbagai metode GC dinilai dari nilai linearitas, LOD, LOQ, presisi, akurasi, dan recovery, serta kesesuaiannya dengan kriteria validasi bioanalitik. Misalnya perbedaan antara dried saliva spots dan GC–MS/MS MRM untuk antidepresan (Soares et al., 2021), derivatisasi pentafluoropropionyl untuk amfetamin (Bonchev et al., 2017), dan analisis asam lemak dengan kolom TR-FAME pada model inflamasi RAW264.7 (Chen et al., 2023). Hasil perbandingan kemudian disajikan dalam bentuk tabel ringkasan yang memuat parameter kunci untuk setiap artikel, dilengkapi pembahasan naratif mengenai kelebihan, keterbatasan, dan relevansi masing-masing metode untuk aplikasi farmasi, klinik, dan forensik. Melalui pendekatan ini, review bertujuan mengidentifikasi metode kromatografi gas yang paling sensitif, akurat, dan aplikatif untuk obat analgesik, antibiotik, antidepresan, stimulan, antipiretik, antiinflamasi, antidiabetik, dan antijamur dengan mempertimbangkan juga kepraktisan prosedur, kebutuhan instrumen, dan potensi implementasi dalam laboratorium klinik maupun toksikologi forensik.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Kromatografi gas (GC) merupakan metode analitik yang sangat penting dalam berbagai bidang, termasuk farmasi. GC memungkinkan pemisahan dan analisis senyawa volatil dan semi-volatil, menjadikannya alat yang ideal untuk menganalisis obat-obatan yang memiliki sifat volatilitas tinggi. Di bidang farmasi, GC sering digunakan untuk memastikan kualitas dan konsistensi senyawa aktif dalam obat-obatan. Metode GC juga digunakan untuk mendeteksi, mengkuantifikasi, dan memastikan kemurnian obat dalam berbagai matriks biologis, seperti plasma, urin, atau serum (Athaayaa *et al.*, 2025).

Metode GC-MS adalah teknik analisis yang memadukan pemisahan menggunakan kromatografi gas dan deteksi dengan spektrometri massa. Pada tahap kromatografi gas, komponen-komponen sampel yang mudah menguap dipisahkan. Selanjutnya, spektrometri massa bekerja dengan membentuk ion-ion dari senyawa organik maupun anorganik melalui metode ionisasi yang sesuai, kemudian memisahkan ion-ion tersebut berdasarkan rasio *mass-to-charge* (m/z), serta mendeteksi secara kualitatif maupun kuantitatif berdasarkan nilai m/z dan kelimpahannya (Gross, 2017).

GC-MS memiliki beberapa keunggulan, di antaranya efisiensi tinggi dan kemampuan resolusi yang baik sehingga mampu menganalisis partikel berukuran sangat kecil. Aliran gas pada sistem ini juga sangat stabil dan terkontrol, memungkinkan proses analisis berlangsung cepat hanya dalam beberapa menit. Selain itu, metode ini bersifat non-destruktif terhadap sampel, memiliki sensitivitas tinggi, mampu memisahkan campuran berbagai senyawa, dan dapat mendeteksi analit dalam konsentrasi sangat rendah (Hermanto, 2008). Namun demikian, GC-MS juga memiliki keterbatasan. Teknik ini hanya cocok untuk senyawa yang mudah menguap dan

tidak efektif dalam memisahkan campuran dalam jumlah besar. Selain itu, fase gerak yang digunakan tidak bersifat reaktif terhadap fase diam maupun zat terlarut (Hermanto, 2008).

Tabel 1. Perbandingan Metode Kromaografi Gas Dalam Analisis Obat

Penulis	Obat Senyawa Utama	Matriks Biologis	Teknik Sampling Teknik Analisis	Jenis Kolom Program Suhu (°C) Derivatisasi	Detektor Utama	LOD	LOQ	Recovery (%)
Shettar et al., 2017.	Oleic acid, Hexadecanoic acid	Ekstrak tanaman	Soxhlet extraction GC-MS	Fused silica (general) 100-280 (10°C/min) Tidak	MS (EI)	Kualitatif	Kualitatif	Tidak ada
Woworet al., 2022	Spiros t-8-en-11-one	Ekstrak tanaman	Maserasi metanol GC-MS (EI)	Tidak disebutkan Tidak detail Tidak	MS (EI)	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	Tidak ada
Darmapatni et al., 2016	Paracetamol	Urin & Rambut	Direct sampling GC-MS (SIM)	HP-5ms (30m × 0.25mm) Tidak detail BSTFA + 1% TMCS	MS (SIM)	2.31 mg/L	7.71 mg/L	84.3-87%
Tsikas et al., 2017	Ibuprofen	Plasma	Ekstraksi dengan etil asetat	Kolom OPTIMA-17 80-330 Deivatisasi dengan pentafluorobenzyl bromide	MS /MS, ECNI CI	Tidak dilaporkan	5 ng/mL	>90%
Chen et al., 2023	EPA (C20:5), DHA (C22:6)	Sel RAW264.7	Kultur sel GC-MS (EI)	TR-FAME (30m × 0.25mm) 65-230 Metil esterasi	MS (EI)	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	Tidak ada
Soares et al., 2021	Fluoxetine, Venlafaxine, Sertraline	Oral fluid (Saliva)	Dried Saliva Spots (DSS) GC-MS/MS (MRM)	Non-polar capillary Tidak detail Tidak	MS/MS (MRM)	10-100 ng/mL	20-100 ng/mL	13-46%

Jalbani et al., 2020	Ibuprofen, Diklofenak, Mefenamat	Serum & Urin	Direct sampling GC-FID	DB-1 (30m × 0.32mm) 150-280 (20°C/min) ECF	FID	0.4-0.6 µg/mL	1.2-1.8 µg/mL	96-98%
Vasileiou et al., 2025	Tramadol, O-desmethyltramadol	Darah & Vitreus	SPE C18 Bond Elut GC-MS (EI, SIM)	DB-5MS (30m × 0.25mm) 100→300 (30°C/min) BSTFA + 1% TMCS	MS (EI, SIM)	5.0 ng/mL	5.0 ng/mL	>85-92%
Hotmian et al., 2021	Oleic acid, Behenyl alcohol	Ekstrak tanaman	Maserasi GC-MS	General capillary 260 inj, 250 det, 325 col Tidak	MS (EI)	Kualitatif	Kualitatif	Tidak ada
Mohite et al., 2024	Metformin	Tablet	Direct sampling GC-MS (SIM)	Gs-Tek INNOWAX column 100-300 Tidak	FID	12.1 µg /mL	36.80 µg / mL	100.31%
Feng et al., 2019	fluoxetine	Urin & plasma	Maserasi metanol GC-MS	HP-5ms 150-280 N-nitrosation derivatization	MS (EI)	0.04 µg L^{-1}	0.14 µg L^{-1}	105.47% & 108.08%
Diroh et al., 2023	Diklofenak	Tablet	Ekstraksi cair cair GC-MS/MS	DB-1 column 150-280 ECF	FID	Tidak dilaporkan	19.48 mg/mL	97%
Kusmiyati et al., 2022	Amfetamine, Ephedrine	Urine	SPE GC-MS	HP-5ms 90-250 derivatized with 40 ul of trifluoro-acetic-anhydride and 40 ul of ethyl acetate	MS	2 µg/mL	6 µg/mL	96%

Kardani et al., 2025	Dextroamphetamine, metham-pheta mine, methylphenidate, modafinil	Cappuccino, espresso, Nescafe coffee, energy drinks, ginseng drinks.	GO@ZIF-8 MOF MIP SPME GC-MS di mode SIM	HP-5ms 67-270 Tidak	MS (EI)	0,023-0.0,028 µg/mL	0,076 – 0,115 µg/mL	96,6-98,2%
Haque et al., 2015	Amoxicillin, ampisilin	Tablet	DMSO solution containing solvents HS-GC	Elite – 5 Fused silica capillary column 60-250 Tidak	FID	31.05, 16.12, 15.30 ppm	94.1, 48.85, 46.36 ppm	98.17 – 99.97, 98.76 – 101.27 dan 99.87 – 100.59 %
Kolb et al., 2019	Antibiotik	Kultur bakteri	Inokulasi HS-GC	HP-5ms 100-280 BSTFA + TMCS	MS	0.1 ng/mg	0.3 ng/mg	85%-98%
Krokos et al., 2018	NSAID (ASA, SA, APAP, DCF, IBP, MFA, NAP, NFA, NI)	Serum	SPE GC-MS	Agilent Technologies 7890A GC 120-320 BSTFA + TMCS	Triple-Axis Detector	2 – 124 ng/mL	6 - 414 ng/mL	91%–113%
Aida et al., 2022	Metamfetamin	Rambut	SPE GC-MS	HP-1701 Tidak dicantumkan TFA	MS	0,2 ng/mL	0,6 ng/mL	92.6 %
Bhoncev et al., 2017	Amfetamin	Serum darah/plasma	SPE GC-MS	HP-5ms 50-320 PFPA	MS (EI)	25 ng	75 ng L^{-1}	Tidak dilaporkan

						mL^{-1}		
Yilmaz, 2022	Naproxen, Indomethacin	Urin	Direct GC-NPD	HP-5ms 60-300 Tidak	NPD	0.3 µg/mL	1.0 µg/mL	82-98%
Dewi et al., 2022	Paracetamol	Rambut	SPE & SIM GC-MS	HP-5ms Tidak dicantumkan BSTFA + TMCS	MS	3 ppm	10 ppm	84,3% dan 87%.
Zambakjian & Sakur, 2020	Ibuprofen	Tablet	Grinding GC-MS	TRB-17 column 150-250 Tidak	FID	131.68 µg/mL	399.02 µg/mL	100.51%
Roberson & Goodpaster, 2021	Kokain	Sampel biologis	SPE GC-VUV	HP-5ms 100-280 Tidak	VUV	1.1 ng	1,5 ng	98.5%
Saito et al., 2021	Analgesik dan analgesik adjuvan	Serum	SPDE GC-MS/MS	HP-5ms 90-310 BSTFA + TMCS	MS/MS	0,1 – 5 ng/mL	0.25 – 10ng/mL	77.7-112.1%

Studi komparatif terhadap 24 artikel jurnal terpilih menunjukkan bahwa kromatografi gas (GC) beserta variannya, seperti GC-MS, GC-MS/MS, GC-FID, dan GC-VUV, diterapkan secara luas untuk analisis obat dengan spektrum aplikasi yang mencakup bidang klinis, forensik, kontrol kualitas (QC) farmasi, dan fitokimia. Jenis senyawa yang dicakup dalam studi ini sangat beragam, meliputi analgesik seperti parasetamol, ibuprofen, dan tramadol; antidepresan seperti fluoxetine, venlafaxine, dan sertraline; stimulan seperti amfetamin dan kokain; hingga senyawa fitokimia seperti asam oleat dan terpenoid (Shettar et al., 2017; Vasileiou et al., 2025; Soares et al., 2021). Matriks sampel yang digunakan juga bervariasi dari matriks biologis kompleks seperti serum, plasma, urin, rambut, dan saliva, hingga matriks sediaan seperti tablet dan ekstrak tanaman. Tujuan utama perbandingan ini adalah untuk menilai performa relatif metode berdasarkan parameter validasi utama yakni sensitivitas, selektivitas, akurasi, dan ketepatan guna memberikan rekomendasi metode yang paling sesuai untuk aplikasi spesifik. Hasil tinjauan menegaskan bahwa kebutuhan sensitivitas dan selektivitas sangat bergantung pada tujuan analisis: aplikasi forensik dan pemantauan obat terapeutik menuntut batas kuantitasi (LOQ) yang sangat rendah dalam orde ng/mL, sementara analisis QC farmasi dan fitokimia seringkali cukup dengan sensitivitas moderat

dalam orde µg/mL namun membutuhkan ketepatan kuantitatif yang tinggi (Haque et al., 2015; Krokos et al., 2018).

Kompleksitas matriks sampel secara signifikan menentukan strategi preparasi sampel yang diperlukan untuk mencapai hasil analisis yang valid. Matriks biologis kompleks seperti serum, urin, dan rambut memerlukan langkah pembersihan ekstensif untuk menghilangkan gangguan matriks dan memekatkan analit agar mencapai sensitivitas yang memadai. Studi menunjukkan bahwa penggunaan teknik ekstraksi fase padat (SPE) pada matriks kompleks seperti serum dan urin secara konsisten menghasilkan batas deteksi (LOD) dan LOQ yang lebih rendah serta recovery yang lebih konsisten dibandingkan teknik ekstraksi cair-cair (LLE) atau sampling langsung (Vasileiou et al., 2025; Krokos et al., 2018). Sebaliknya, matriks sediaan farmasi seperti tablet dan minuman cenderung memerlukan preparasi yang lebih sederhana, seperti pelarutan langsung atau filtrasi, karena profil matriks yang lebih terdefinisi (Mohitte et al., 2024; Kardani et al., 2025). Efektivitas teknik modern juga terlihat pada studi Kardani et al. (2025) yang menggunakan teknik SPME (Solid Phase Microextraction) berbasis material maju untuk matriks minuman, berhasil mencapai sensitivitas sangat tinggi dengan LOD 0,023 µg/mL. Sementara itu, teknik Headspace-GC (HS-GC) terbukti ideal untuk analisis pelarut residual atau antibiotik volatil dalam matriks tablet dan kultur bakteri, menghindari kontaminasi kolom oleh komponen matriks non-volatil (Haque et al., 2015; Kolb et al., 2019). Pemilihan detektor juga disesuaikan dengan tujuan; GC-MS/MS dalam mode MRM memberikan selektivitas tertinggi untuk analisis jejak dalam matriks kompleks, sedangkan FID tetap menjadi pilihan robust untuk kuantitasi rutin senyawa non-polar (Soares et al., 2021; Roberson & Goodpaster, 2021).

Mayoritas artikel yang direview menggunakan GC-MS sebagai teknik utama dengan kolom non-polar tipe HP-5ms atau DB-5ms, serta program suhu bertahap yang disesuaikan dengan volatilitas senyawa target, yang diterapkan pada berbagai kelompok obat termasuk analgesik, antidepresan, dan senyawa penyalahgunaan. Konfigurasi ini mencerminkan konsensus praktis bahwa kolom non-polar berbasis fase 5-% fenil-metilpolisiloksan dan program suhu naik bertahap memberikan kompromi yang baik antara resolusi, waktu analisis, dan kestabilan metode untuk senyawa semi-volatil. Derivatisasi dengan reagen silil seperti BSTFA ditetapkan secara berulang untuk senyawa yang kurang volatil atau mengandung gugus polar sehingga meningkatkan volatilitas dan respons pada detektor MS, sedangkan beberapa fitokimia volatil dianalisis tanpa derivatisasi karena telah memiliki volatilitas yang memadai untuk pemisahan dengan GC. Derivatisasi memegang peran krusial dalam analisis GC untuk senyawa yang bersifat polar, termolabil, atau kurang volatil, dengan tujuan meningkatkan volatilitas dan stabilitas termal analit serta sensitivitas deteksi. Berdasarkan data yang dihimpun, agen derivatisasi sililasi seperti BSTFA dengan tambahan 1% TMCS adalah yang paling umum digunakan, terutama untuk senyawa polar seperti parasetamol, tramadol, dan metabolitnya (Darmapatni et al., 2016; Vasileiou et al., 2025). Senyawa obat golongan NSAID seperti ibuprofen dan diklofenak juga sering diderivatisasi menggunakan etil kloroformat (ECF) atau pentafluorobenzil bromida (PFBB) untuk meningkatkan respons pada detektor (Jalbani et al., 2020; Tsikas et al., 2017). Meskipun meningkatkan performa analisis, derivatisasi memiliki trade-off berupa penambahan langkah kerja, potensi pembentukan artefak, dan kebutuhan validasi parameter tambahan seperti stabilitas derivat. Namun, untuk analit tertentu seperti metabolit tramadol dan antidepresan dalam matriks biologis, langkah ini tidak terelakkan untuk mencapai LOD yang dipersyaratkan secara klinis maupun forensik (Vasileiou et al., 2025; Feng et al., 2019).

Klasifikasi studi berdasarkan tujuan aplikasi memperlihatkan perbedaan signifikan dalam persyaratan metode yang dikembangkan. Kelompok studi klinis dan terapeutik, yang mencakup obat analgesik dan antidepresan, umumnya menargetkan rentang linearitas yang mencakup konsentrasi terapeutik dengan presisi tinggi. Sebagai contoh, analisis fluoxetine dan sertraline dalam saliva menggunakan GC-MS/MS ditujukan untuk pemantauan kepatuhan pasien dengan sensitivitas hingga 10 ng/mL (Soares et al., 2021). Kelompok forensik, yang menganalisis senyawa penyalahgunaan seperti amfetamin dan kokain, menuntut LOD/LOQ yang sangat rendah untuk mendeteksi jejak paparan. Studi Vasileiou et al. (2025) pada tramadol post-mortem dan Aida et al. (2022) pada metamfetamin di rambut mencapai LOD di level ng/mL hingga pg/mg, sangat relevan untuk toksikologi forensik. Di sisi lain, aplikasi QC farmasi untuk tablet amoxicillin atau metformin lebih mengutamakan akurasi pada konsentrasi tinggi (µg/mL) dengan metode efisien seperti GC-FID (Haque et al., 2015; Mohitte et al., 2024). Sementara itu, studi fitokimia pada ekstrak tanaman lebih bersifat kualitatif untuk profil senyawa, seringkali cukup dengan GC-MS full scan (Shettar et al., 2017; Hotmian et al., 2021).

Perbandingan teknik sampling dan ekstraksi menunjukkan adanya keseimbangan antara selektivitas, sensitivitas, dan kepraktisan. Ekstraksi Fase Padat (SPE) terbukti unggul dalam hal selektivitas dan pembersihan sampel untuk matriks biologis seperti plasma dan rambut, menghasilkan ekstrak yang lebih bersih dan recovery yang konsisten (Vasileiou et al., 2025; Kusmiyati et al., 2022). Teknik SPME menawarkan kelebihan sebagai metode non-destruktif dan bebas pelarut, sangat cocok untuk analisis senyawa dalam matriks makanan/minuman (Kardani et al., 2025). Sampling langsung (direct sampling) adalah metode paling cepat dan hemat biaya, namun rentan terhadap gangguan matriks, sehingga lebih sesuai untuk sampel sederhana seperti tablet (Mohitte et al., 2024). Dari sisi deteksi, GC-MS/MS dalam mode MRM memberikan selektivitas dan sensitivitas tertinggi, jauh mengungguli GC-MS mode SIM dan full scan, menjadikannya pilihan utama untuk analisis jejak dalam matriks kompleks (Soares et al., 2021).

Analisis tabel memperlihatkan bahwa pelaporan parameter validasi masih heterogen. Beberapa artikel melaporkan LOD dan LOQ untuk setiap senyawa serta rentang linearitas yang jelas, sementara artikel lain hanya memberikan kisaran global atau tidak melaporkan parameter tertentu sehingga menyulitkan perbandingan kuantitatif antar metode dan membatasi potensi meta-analisis yang lebih komprehensif. Dokumentasi kondisi GC juga belum seragam, karena ada artikel yang merinci dimensi kolom, program suhu lengkap, kondisi injektor dan detektor, sementara yang lain hanya menyebutkan kolom non-polar atau program suhu gradien tanpa rincian numerik, sehingga hubungan antara kondisi kromatografi dan performa analitik tidak selalu dapat dievaluasi secara mendalam. Studi dengan orientasi forensik, misalnya yang mengkaji fentanil, tramadol pada kasus post-mortem, atau amfetamin dan kokain pada tersangka penyalahgunaan obat, cenderung menekankan pada LOD/LOQ serendah mungkin dan pemilihan matriks seperti vitreus, cairan serebrospinal, atau rambut untuk merekonstruksi paparan dan kronologi penggunaan obat. Sebaliknya, penelitian klinis dan terapeutik pada analgesik maupun antidepresan lebih banyak memfokuskan pada rentang linearitas dan ketepatan kuantisasi dalam rentang konsentrasi terapeutik, serta kestabilan recovery dan presisi yang memadai untuk implementasi pemantauan terapi rutin. Perbedaan fokus ini menjelaskan variasi desain metode, pemilihan matriks, dan konfigurasi instrumen yang tampak di antara artikel-artikel yang direview. Tinjauan terhadap data LOD dan LOQ mengungkapkan variasi luas mulai dari orde ng/mL hingga µg/mL, yang berkorelasi kuat dengan teknik deteksi dan preparasi sampel. Metode berbasis GC-MS/MS dan GC-MS mode SIM yang dikombinasikan dengan pembersihan sampel (SPE) dan derivatisasi

secara konsisten melaporkan limit deteksi terendah. Contohnya, Vasileiou et al. (2025) melaporkan LOQ 5,0 ng/mL untuk tramadol dalam darah, dan Feng et al. (2019) mencapai LOQ 0,14 ng/mL untuk fluoxetine, sensitivitas yang sangat memadai untuk keperluan forensik dan pemantauan obat terapeutik. Sebaliknya, studi QC farmasi melaporkan LOQ dalam kisaran µg/mL, cukup untuk penetapan kadar obat dalam sediaan (Mohitte et al., 2024). Namun, terdapat inkonsistensi pelaporan di mana beberapa studi tidak mencantumkan nilai LOD/LOQ secara spesifik, menunjukkan adanya kesenjangan data dalam standardisasi pelaporan (Wowor et al., 2022). Parameter akurasi yang direpresentasikan oleh nilai recovery umumnya berkisar antara 82% hingga >110%. Nilai recovery baik (85–115%) dilaporkan oleh sebagian besar studi dengan prosedur ekstraksi tervalidasi (Kusmiyati et al., 2022; Krokos et al., 2018). Nilai recovery melebihi 100% pada beberapa kasus dapat mengindikasikan efek matriks atau bias kalibrasi, sementara nilai rendah seperti pada studi saliva menyoroti tantangan ekstraksi pada matriks biologis tertentu (Feng et al., 2019; Soares et al., 2021).

Analisis lintas jurnal mengidentifikasi pola konsisten dalam metodologi, di mana GC-MS dengan kolom kapiler non-polar (seperti HP-5ms) dan program suhu bertahap merupakan konfigurasi standar yang paling banyak diadopsi untuk memisahkan berbagai kelas obat (Darmapatni et al., 2016; Kardani et al., 2025). Urin dan darah/plasma adalah matriks dominan dengan alur kerja mapan: ekstraksi (SPE/LLE) diikuti derivatisasi dan analisis GC-MS. Pola validasi pada studi kuantitatif umumnya mengikuti pedoman internasional (ICH/FDA/AOAC) dengan melaporkan parameter kunci seperti linearitas ($R^2 > 0,99$), LOD/LOQ, recovery (>80%), dan presisi (<15%) (Salamat et al., 2019; Oenning et al., 2018). Implikasi klinisnya jelas, metode GC-MS/MS yang sensitif memberikan dukungan vital bagi pemantauan terapi obat dan toksikologi klinis. Dalam konteks forensik, kemampuan mendeteksi metabolit obat pada konsentrasi renik dalam matriks alternatif memperluas jendela deteksi dan membantu rekonstruksi kasus (Vasileiou et al., 2025; Aida et al., 2022). Namun, keterbatasan studi terlihat pada heterogenitas pelaporan data validasi dan dokumentasi kondisi analisis yang terkadang kurang lengkap, serta fokus penelitian yang masih berat pada matriks konvensional, menunjukkan perlunya eksplorasi lebih lanjut pada matriks non-invasif. Keterbatasan utama yang tampak dari tabel adalah heterogenitas pelaporan LOD, LOQ, linearitas, dan recovery, karena beberapa studi memberikan nilai per senyawa secara rinci sementara yang lain hanya melaporkan kisaran global atau bahkan tidak menyajikan parameter tertentu. Selain itu, tidak semua artikel menyertakan detail lengkap mengenai kondisi kromatografi seperti dimensi kolom, program suhu, kondisi injektor, dan pengaturan detektor, sehingga analisis hubungan antara kondisi eksperimental dan kinerja metode menjadi terbatas.

Kromatografi gas, khususnya GC-MS dan GC-MS/MS, merupakan metode analisis yang andal dan serbaguna untuk berbagai golongan obat dalam beragam matriks. Pemilihan teknik preparasi sampel dan detektor sangat menentukan sensitivitas dan selektivitas metode sesuai tujuan aplikasi. Meskipun terdapat variasi dalam pelaporan data, pola umum menunjukkan bahwa metode GC yang divalidasi dengan baik mampu memenuhi standar ketat untuk aplikasi klinis dan forensik, dengan tantangan ke depan pada standardisasi pelaporan dan pengembangan metode pada matriks non-invasif.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, jurnal yang dianalisis menunjukkan bahwa kromatografi gas, khususnya GC-MS dan GC-MS/MS, merupakan platform yang sangat kuat dan andal untuk analisis obat analgesik, antidepresan, senyawa abuse, serta senyawa fitokimia pada berbagai matriks biologis dengan performa validasi yang umumnya memenuhi pedoman internasional. Meskipun demikian, masih terdapat keterbatasan berupa ketidakterseragaman pelaporan parameter validasi, dominasi matriks darah dan urin, serta keterbatasan implementasi metode canggih di laboratorium rutin, sehingga diperlukan upaya standarisasi metode, perluasan studi pada matriks non-invasif, dan adaptasi prosedur yang realistis agar manfaat klinis dan forensik metode GC dapat direalisasikan secara lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

Aida, F., Hasanah, F. F., Hartati, H., Hermawan, A. K., Valensia, R., Hasna, L. V., & Hudaya, R. I. (2022). Metode validasi analisis metamfetamin dalam sampel biologis. *Jurnal Syntax Admiration, 3(4).* https://doi.org/10.46799/jsa.v3i4.419

Athaayaa, A. Z., Sihaloho, M. P., Apriliani, D. T., Bahari, A., & & Aulia, H. (2025). Review Jurnal : Inovasi Metode Kromatografi Gas (GC) Dalam Analisis Obat Analgesik. *Journal Pharmacy Of Tanjungpura*.

Bonchev, G., Zlateva, S., Marinov, P., & Vazharov, I. (2017). An optimized GC-MS method for amphetamines identification. Journal of IMAB, 23(2), 1603–1606. https://doi.org/10.5272/jimab.2017232.1603

Chen, L., Xie, L., Zhang, J., Feng, Y., & Wu, X. (2023). GC_MS analysis of fatty acid metabolomics in RAW264 cell inflamatory model intervened by non steroidal anti inflammatory drugs and a preliminary study on the anti inflammatory effects on NLRP3 signaling pathway. *Plos One*.

Darmaptani, K. A. (2016). Pengembangan Metode GC-MS Untuk Penetapan Kadar Asetaminofen Pada Spesiemen Rambut Manusia. *Jurnal Biosains Pascasarjana*.

Dewi, C., Aprida, B., Prayuda, E. M., Odhia, F. N., Tyasna, N. A. P. S., Nailuvar, R., & Andini, S. D. (2022). Analisis senyawa acetaminophen pada spesimen rambut manusia menggunakan metode GC-MS. *Syntax Idea, 4(5).* https://doi.org/10.36418/syntaxidea.v4i5.1832

Diroh, V. A., Unaldi, R. G., Puspasari, M. W., & Aslam, M. M. (2023). NSAID analysis using chromatographic and spectrophotometric methods. Asian *Journal of Analytical Chemistry*, 1(1), 12–17. https://doi.org/10.53866/ajac.v1i1.269

Feng, Y., Zheng, M., Zhang, X., Kang, K., Kang, W., Lian, K., & Yang, J. (2019). Analysis of four antidepressants in plasma and urine by gas chromatography–mass spectrometry combined with sensitive and selective derivatization. *Journal of Chromatography A, 1600, 33–40*.

Fransiska, A. N., Masrofah, D., Putri, G. K., Malik, L. H., Wulanbirru, P., & & Putri, T. (2022). Analisis Senyawa Obat Dalam Sampel Plasma Darah. *Syntax Idea*.

Gross, J. H. (2017). *Mass Spectrophotometry A Textbook, Third Edition.* New York: Springer.

Haque, S. M., Hossain, S. M. Z., & Shanker, P. (2015). Gas chromatographic method: Tool for rapid and sensitive analysis of residual solvents in amoxicillin and ampicillin tablets. *Science and Engineering, 9(2), 90–96.*

Hermanto. (2008). *Aplikasi Alat HPTLC dan GC-MS.* Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Hotmian, E., Suoth, E., Fatimawali, & Tallei, T. (2021). GC-MS analysis of nut grass tuber (Cyperus rotundus L.) methanolic extract. *Pharmacon.*

Jalbani, N. S., Solangi, A. R., KhuHawar, M. Y., Memon, S., Junejo, R., & Memon, A. A. (2020). Gas chromatographic and spectrophotometric determination of diclofenac sodium, ibuprofen, and mefenamic acid in urine and blood samples. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences,* 17, 465–473.

Kardani, F., Khezeli, T., Rashedinia, M., Hashemi, M., Zarei Jelyani, A., Shariati, S., Mahdavinia, M., & Noori, S. M. A. (2025). Application of GO@ZIF-8 MOF/molecularly imprinted polymer composite for multiple monolithic fiber solid phase microextraction: Determination of illegally added amphetamines in snacks and beverages and quantitation by GC-MS. *Journal of Food Composition and Analysis,* 137, 106977.

Kolb, B. K., Riesterer, L., Bier, L., & Widenhorn, A.-M. (2019). Proof of bacteria and the activity of chemical and natural antibiotics by headspace gas chromatography. *Journal of Analytical Science and Technology*, 10, Article 9. https://doi.org/10.1186/s40543-019-0167-3

Krokos, A., Tsakelidou, E., Michopoulou, E., Raikos, N., Theodoridis, G., & Gika, H. (2018). NSAIDs determination in human serum by GC-MS. *Separations.*

Kusmiyati, M., Trinovani, E., Sudarya, Y., & Bakhtiar, D. (2022). Qualitative examination of amfetamine and ephedrine in urine in doping using gas chromatography–mass spectrometry method. *Jurnal Eduhealth*, 13(2).

Mohite, P., Nimse, S. B., Joy, J. G., Kulkarni, R., Pandhare, R., & Pawar, A. (2023). New analytical LC–MS/MS method for fluconazole and ivermectin estimation in combined pharmaceutical dosage form: Development and validation. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* https://doi.org/10.1186/s43094-023-00497

Roberson, Z. R., & Goodpaster, J. V. (2021). Optimization of the qualitative and quantitative analysis of cocaine and other drugs of abuse via gas chromatography–vacuum ultraviolet spectrophotometry (GC-VUV). *Talanta,* 222, 121461. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121461

Saito, K., Nishiyama, R., & Ito, R. (2021). Simultaneous quantitative screening for pain medications in serum by HPLC/TOF-MS with solid-phase dispersive extraction. *Chromatography*. https://doi.org/10.15583/jpchrom.2021.001

Shettar, A. K., Sateesh, M. K., Kaliwal, B. B., & Vedamurthy, A. B. (2017). In vitro antidiabetic activities and GC-MS phytochemical analysis of Ximenia americana extracts. South African *Journal of Botany,* 111, 202–211.

Soares, S., Rosado, T., Barroso, M., & Gallardo, E. (2021). New method for monitoring antidepressants in oral fluid using dried spot sampling. *Pharmaceuticals.*

Sudarma, N., & Subhaktiyasa, I. P. G. (2021). Analisis kadar paracetamol pada darah dan serum. *Bali Medika Jurnal*, 8(3), 285–293. https://doi.org/10.36376/bmj.v8i3.177

Syaharani, A. W., Sambarana, W. N. U., Ramadhani, N., & Safitri, T. N. (2024). Analisis obat golongan antidepresan dengan metode gas kromatografi. *Medic Nutricia: Jurnal Ilmu Kesehatan,* 9(5),91–100. **https://doi.org/10.5455/nutricia.v9i5.9037**

Tsikas, D., Kayacelebi, A. A., Hanff, E., Mitschke, A., Beckmann, V., Tillmann, H. C., & others. (2017). GC–MS and GC–MS/MS measurement of ibuprofen in 10-µL aliquots of human plasma and mice serum using [α-methyl-o-$^{2}H_3$]ibuprofen after ethyl acetate extraction and pentafluorobenzyl bromide derivatization. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences,* 1043, 158–166. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.06.014

Vasileiou, K., Nikolaou, P., Dona, A., Papadodima, S., Athanaselis, S., Spiliopoulou, C., & Papoutsis, I. (2025). Determination of tramadol and its metabolite O-desmethyltramadol in vitreous humor. Is it helpful in forensic casework?. *Journal of analytical toxicology*, 49(4), 280–288. **https://doi.org/10.1093/jat/bkae088**

Wowor, K. B., Bodhi, W., Datu, O. S., & Windah, A. L. L. (2022). Antidiabetic activity test of bitter gourd extract as α-glucosidase inhibitor in silico. *Pharmacon*.

Yilmaz, B. (2022). Analysis of naproxen in rabbit plasma by GC-MS method. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(3), 1635–1643.

Zambakjian, C., & Sakur, A. A. (2020). A new gas chromatographic method development and validation for the simultaneous determination of ibuprofen and caffeine in bulk and pharmaceutical dosage form. Future *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 110. https://doi.org/10.1186/s43094-020-00123-0.