



Uji Konfirmasi Morfin dengan Metode KLT

Maria Anjela P. Pebe

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana Bali
anjela.pintopebe21@gmail.com

Info Artikel :

Diterima : 11 Mei 2022

Disetujui : 15 Mei 2022

Dipublikasikan : 25 Mei 2022

ABSTRAK

Kata Kunci :

Morfin, KLT, KLT-Densitometri, KLTKT

Morfin merupakan salah satu obat analgesik golongan opiat. Morfin memiliki sifat tergantungan. Sehingga dilarang penggunaan tanpa resep dokter. Penyalahgunaan morfin berlebihan dapat menyebabkan efek toksik koma sampai kematian. Dikarenakan hal tersebut, diperlukan analisis uji konfirmasi senyawa morfin untuk memastikan kembali apakah analit yang telah diskriminasi merupakan senyawa opiat dan menentukan jenis dari senyawa opiat yaitu morfin. Dalam 14 jurnal yang direview, hasil menyatakan bahwa analisis analit morfin dalam sampel menggunakan metode KLT memberikan hasil yang baik dan sensitif.

ABSTRACT

Keywords :

Morphine, TLC, TLC-densitometry, HPTLC

Morphine is one of the opiate analgesic drugs. Morphine has dependent properties. So it is forbidden to use without a doctor's prescription. Is an opiate compound and determines the type of opiate compound, namely morphine. In 14 reviewed journals, the results stated that the analysis of morphine in samples using the TLC method gave good and sensitive results.

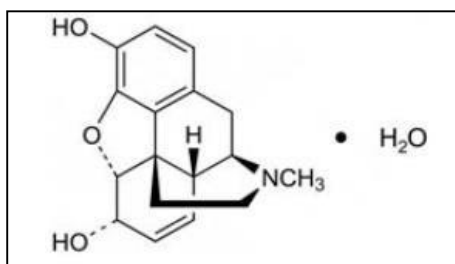
PENDAHULUAN

Ilmu toksikologi adalah ilmu yang mempelajari mengenai kerja dan efek dari zat kimia atau racun terhadap makhluk hidup. Toksikologi forensik merupakan aplikasi dari ilmu toksikologi untuk peradilan, digunakan untuk menganalisis bukti dan menginterpretasikan (Wirasuta, 2008)). Salah satu pemanfaatan toksikologi forensik adalah penegakan hukum untuk kasus narkoba. Berdasarkan UU No. 35 Tahun 2009, Narkoba adalah zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semisintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan dapat menimbulkan ketergantungan. Opiate adalah kelompok zat psikoaktif yang diturunkan dari tumbuhan poppy (*Papaver somniferum*). Opiate bekerja dengan mengikat reseptor opioid, yang ditemukan terutama di sistem saraf pusat, sistem perifer dan saluran cerna yang mengakibatkan depresi susunan saraf pusat (SSP), analgesik, dan euforia (Sadock *et al.*, 2007). Opiate dapat dikategorikan sebagai analgesik spektrum luas yang dapat bekerja pada beberapa jalur nyeri. Opiate diklasifikasikan berdasarkan efek pada reseptornya. Opiate yang setelah berikatan dengan reseptor mengaktifkan pensinyalan

sekunder dinamakan agonis; mengaktifkan tetapi tidak sekuat agonis disebut agonis parsial; dan yang tidak memberikan efek atau memberikan efek yang berlawanan dengan agonis digolongkan sebagai antagonis (Howland, *et al.*, 2006). Golongan opiate adalah seperti morfin, fentanil, tramadol, mepiridin, dextropropoxyphene, metadon, petidin dan kodein.

Morfin merupakan alkaloid tumbuhan alam yang ditemukan dalam opium dan merupakan *prototype opiate*. Nama IUPAC untuk morfin ialah 7,8-didehidro-4,5-epoksi-17- metilmorfinan-3,6-diol. Monografi dari Morfin antara lain tidak berbau, memiliki rasa pahit, dan dapat larut dalam air pada 149 mg/L pada suhu 20°C, titik lebur 255°C. Morfin digunakan sebagai obat analgesik golongan opioid yang kuat. Morfin tersedia dalam tablet, injeksi, dan suppositoria. Mekanisme kerja dari morfin sebagai agonis reseptor opioid sehingga akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, *physical dependence, euphoria dan respiratory depression*. (Heri dan Subarnas, 2020).

Morfin merupakan obat analgesik opioid. Morfin memberikan efek kebahagiaan yang berlebihan. Morfin bekerja pada sistem saraf pusat dan memblokir sinyal rasa sakit ke otak dengan memblokir protein saraf yang dikenal reseptor opioid. Dosis normal dari morfin yaitu 30 mg/hari. Apabila pengkonsumsian diatas 60 mg dapat menyebabkan koma dan kematian.



Gambar 1. Struktur *Morphine*

(Moffat, *et al.*, 2011)

Dikarenakan memiliki sifat adiktif dan efek toksik yang berbahaya maka diperlukan analisis morfin dalam sampel. Uji konfirmasi merupakan uji untuk memastikan kembali analit yang telah diskriminasi dalam uji skrining atau penapisan. Uji konfirmasi memastikan jenis analit dalam suatu golongan. Misalnya golongan opiat senyawa jenis morfin. Salah satu metode konfirmasi yang digunakan adalah KLT (Kromatografi Lapis Tipis) yang memiliki keuntungan yaitu lebih murah, mudah digunakan serta memiliki kesensitifan yang tinggi. Tujuan dari jurnal ini apakah KLT mampu memberikan hasil konfirmasi yang baik dan sensitif.

KLT atau kromatografi lapis tipis adalah Kromatografi lapis tipis merupakan metode pemisahan campuran analit dengan mengelusi analit melalui suatu lempeng kromatografi (Gandjar dan Rohman, 2012). Prinsip kerjanya, yaitu dua fase yang mempengaruhi fase diam dan fase gerak. Fase diamnya berupa lapisan permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, plat aluminium, atau plat plastik (Gandjar dan Rohman, 2007). Sedangkan fase gerak berupa pelarut pengembang yang nantinya akan bergerak sepanjang fase diam karena adanya perambatan kapiler (pengembangan) (Gandjar dan Abdul, 2007). Tujuan dari jurnal ini mengetahui apakah KLT mampu memberikan hasil konfirmasi yang baik dan sensitif pada pengujian morfin

METODE PENELITIAN

Adapun literatur yang digunakan dalam review artikel mengenai analisis konfirmasi terhadap morfin dalam berbagai sampel seperti tablet obat atau urine utamanya pada berupa jurnal-jurnal penelitian nasional maupun internasional. Adapun kriteria inklusi pada review jurnal ini meliputi jurnal internasional dan nasional tentang analisis konfirmasi terhadap morfin dalam dua belas tahun terakhir (1972-2020). Jumlah jurnal yang digunakan sebagai acuan dalam penyusunan review jurnal ini sebanyak 14 jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

No.	Judul Jurnal dan Penulis	Sampel	Sistem TLC yang Digunakan	Hasil
1.	Screening of Morphine & Codeine in Urine of Opioid Abusers by Rapid and TLC Analysis Basiri <i>et. al.</i> (2010)	Urine	KLT <ul style="list-style-type: none"> ● Noda bercak untuk dua opioid divisualisasikan dengan iodoplatinate yang diasamkan. ● Fase gerak: Etil asetat: Metanol: Amoniak (85:10:5) ● Fase diam: Silika Gel 	Pada 12 sampel dimana dibedakan berdasarkan umur untuk hasil TLC menunjukkan hasil positif terhadap morphine dan kodein.
2.	TLC-UV Densitometric and GC-MSD Methods For Simultaneous Quantification Of Morphine and Codeine In Poppy Capsules Popa <i>et. al.</i> (1998)	Poppy Capsules	KLT-UV Densitometri <ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak etil asetat: toluena: metanol: amonia (68:17:10:5) ● Jarak migrasi 15 cm selama 1 jam ● Analisis Densitometri pada panjang gelombang 275 nm ● Volume totalan 10 µL ● Plat silika gel 	Hasil positif menunjukkan adanya morfin dengan kadar morfin 223,2-232,19 mg
3.	Comparative Verification Study of Silica Gel-Coated TLC and HPTLC Plates' Performances in Separation of Opium Alkaloids on The Basis of Their Physicochemical Properties Esmaili and Boushehri (2017)	Opium dan opium alkaloids standards	KLT • Silika gel 60 UV ₂₅₄ HPTLC • Silika gel 60 UV ₂₅₄	Perbandingan fase diam dimana berdasarkan penelitian ini konvensional pelat TLC analitik terverifikasi (misalnya pelat MerckTLC) untuk mendeteksi alkaloid opium dalam sampel biologis dan non-biologis.

No.	Judul Jurnal dan Penulis	Sampel	Sistem TLC yang Digunakan	Hasil
4.	Comparison of Liquid-Liquid Extraction-Thin Layer Chromatography With Solid-Phase Extraction-High-Performance Thin Layer Chromatography in Detection of Urinary Morphine Ahadi <i>et. al.</i> (2011)	Urine	KLT dan HPTLC KLT <ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak etil asetat:metanol: amonia (85:10:5) ● Sampel morfin diidentifikasi dengan plat yang telah disemprot reagen iodoplatinat yang telah diasamkan HPTLC <ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak etil asetat:metanol: amonia (85:10:5) ● Sampel morfin divisualisasikan dibawah sinar ultraviolet 254 nm 	KLT dan HPTLC pada 58 sampel urine untuk KLT sebanyak 48% dideteksi morfin positif dan HPTLC sebanyak 74% dideteksi morfin positif
5.	Comparison of ELISA and TLC Methods for the Morphine Detection in Urine of Drug Abusers Hariri <i>et. al.</i> (2016)	Urine	KLT <ul style="list-style-type: none"> ● Jarak pengembangan 10 cm ● Sampel morfin diidentifikasi dengan plat yang telah disemprot reagen iodoplatinat yang telah diasamkan 	KLT dari 57 dari 70 sampel menyatakan bercak morfin positif.
6.	Screening and Confirmation of Opiates by Thin-Layer Chromatography Budd <i>et. al.</i> (1980)	Urine	KLT 1. Konfirmasi Fase gerak hexan: kloroform: dietilamin (50:30:7). Sampel opiat diidentifikasi dengan plat yang telah disemprot reagen iodoplatinat yang telah diasamkan	Dari hasil menyatakan golongan opiat yang terdeteksi morfin dan kodein dideteksi pada konsentrasi 0,4 µg/mL
7.	Uji Konfirmasi dan Penetapan Kadar Morfin dengan KLT-Spektrofotodensitometri Wirasuta dkk (2014)	Senyawa standar Morfin	KLT-Densitometri 1. Uji Konfirmasi <ul style="list-style-type: none"> ● plat Al-TLC Si 60 GF ukuran 10x10 cm ● jumlah penotolan 100, 200, 400, 800,1600 ng. ● fase gerak toluen: aseton: etanol: amonia pekat (45:5:7:3) (TAEA) ● Kromatogram dibaca dibawah TLC-Scanner 3, dengan absorbancereflectance mode pada celah sinar datang 6x0,3 mm, masing-masing puncak dirajah spektrum insitu pada rentang panjang gelombang λ maks (190 s/d 400 nm). 	Penetapan rentang hRfc dari ±7 menjadi ±3 memperlihatkan penurunan jumlah senyawa yang diduga sebagai morfin. Penetapan hRfc saja tidak cukup mengkonfirmasi sebagai morfin, sehingga dilakukan pula perbandingan spektrum analit dengan spektrum pustaka. penetapan koefisien korelasi spektrum (r-corell) > 0.90 dan Rfc ± 3 mampu mengkonfirmasi puncak kromatogram sebagai morfin.

No.	Judul Jurnal dan Penulis	Sampel	Sistem TLC yang Digunakan	Hasil
8.	Screening and Determination of Opiates in Human Urine Samples By Immunoassay and TLC - Spectrophotometry Dewi dkk (2019)	Urine	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak sistem TE (Etil asetat - metanol - amonia pekat (85:10:5) v/v) dan TAE (metanol) v/v) masing-masing 10 mL. ● Plat KLT (10 cm x 6 cm) ● Sampel hasil ekstraksi cair-cair dan senyawa standar reference (1 mg/mL dalam metanol) ● Volume penotolan ditotolan pada kedua plat KLT sebanyak 6µL. ● dideteksi dengan TLC-visualizer pada sinar UV 210 nm. ● Dilakukan pencocokan spektrum sampel pada library. Dihitung harga hRf dan hRfc dari masing-masing 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sistem TE Berdasarkan hasil perhitungan diketahui nilai hRfc yang diperoleh adalah 8,5-19,5, sehingga selanjutnya didata senyawa yang masuk dalam rentang hRfc. Senyawa yang termasuk dalam rentang tersebut adalah morfin dan hydromorphone. Selanjutnya, dilaksanakan korelasi spektrum dengan standar, diperoleh nilai korelasi dengan morfin sebesar 0,99518. Sehingga, dalam sistem TE diduga senyawa dalam sampel adalah morfin. ● sistem fase gerak TAE yang terdiri atas metanol 100% dengan standar trimetoprim, papaverin, dan phenobarbital. Senyawa golongan opiat yang didata berada pada rentang hasil perhitungan hRfc yaitu 12,6- 30,6, senyawa tersebut diantaranya adalah morfin, kodein, heroin, methadone, oxymorphone, hydromorphone, oxycodone, dan hydrocode. Hasil spektrum selanjutnya dikorelasi dengan standar morfin diperoleh nilai korelasi 0,99458. Hasil kedua sistem fase gerak menunjukkan positif senyawa morfin sehingga hasil uji terkonfirmasi senyawa golongan opiat
9.	HPTLC-MS as a Neoteric Hyphenated Technique for Separation and Forensic Identification of Drugs Verma <i>et. al</i> (2018)	Tablet obat	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak Metanol:Ammonia (10:0:15) ● Fase diam Silica gel 60 F254 ● WIN CATS controls the CAMAG TLC Scanner 4 	Hasil konfirmasi menunjukkan hasil positif dengan perbandingan Rf dimana Rf dari morfin dengan fase gerak B adalah 0,41 dan panjang gelombang 210 nm.

No.	Judul Jurnal dan Penulis	Sampel	Sistem TLC yang Digunakan	Hasil																																				
10.	Obtaining Of Morphine-BSA Conjugate For Using In Elisa as an Antigen For Sorbsion O'g'li <i>et al</i> (2020)		<ul style="list-style-type: none"> ● Fase diam Silica gel (5/40 μ) ● Fase gerak with chloroform, methanol and ammonia (40 : 10 : 0.5ml) ● Standar Morphine 	Hasil menunjukkan positif morfin dengan nilai Rf 0,4																																				
11.	Derivatisasi Morfin Menggunakan Dansil Klorida Untuk Meningkatkan Kepekaan Deteksi Morfin Pada Metode KLT-Spektrofotodensitometer Chandrayani dkk (2012)	Morfin HCl	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase diam ALTLC silika G 60 ● Senyawa standar yang digunakan yaitu morfin hidroklorida ● Fase gerak sistem TE etil asetat: metanol: amonia 25% (85:10:5) 	<p>Tabel 4.1 Nilai Rf senyawa hasil derivat dengan pengganggu hasil pemisahan dengan fase gerak TE (85:10:5), Fase diam AL-TLC Silika G 60.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Senyawa</th> <th colspan="2">Dansil Klorid</th> <th>Morfin</th> <th>Hasil derivat</th> <th>Dansil Hidroklorid</th> </tr> <tr> <td></td> <th>d</th> <th>W</th> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dansil Klorid</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>3,5</td> <td>6,714</td> <td>9,867</td> </tr> <tr> <td>Morfin</td> <td>30</td> <td>7</td> <td></td> <td>3,714</td> <td>7,067</td> </tr> <tr> <td>Hasil derivat</td> <td>56</td> <td>8</td> <td></td> <td></td> <td>3,176</td> </tr> <tr> <td>Dansil Hidroklorid</td> <td>83</td> <td>9</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Keterangan: d = nilai Rf maksimum masing-masing senyawa W = Rf akhir - Rf awal</p>	Senyawa	Dansil Klorid		Morfin	Hasil derivat	Dansil Hidroklorid		d	W				Dansil Klorid	9	6	3,5	6,714	9,867	Morfin	30	7		3,714	7,067	Hasil derivat	56	8			3,176	Dansil Hidroklorid	83	9			
Senyawa	Dansil Klorid		Morfin	Hasil derivat	Dansil Hidroklorid																																			
	d	W																																						
Dansil Klorid	9	6	3,5	6,714	9,867																																			
Morfin	30	7		3,714	7,067																																			
Hasil derivat	56	8			3,176																																			
Dansil Hidroklorid	83	9																																						
12.	Detection and Identification of Morphine in Urine Extracts Using Thin-Layer Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Tames <i>et. al.</i> (1999)	Urine	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase diam TLC silica gel 60, 0.2 mm ● Drug standards (morphine) ● Fase gerak ethyl acetate-ammonia (8:1.3:0.4, - volumes, v/v, 10 ml) 	Hasil yang didapatkan menunjukkan hasil positif akan morfin																																				
13.	A Sensitive Thin-Layer Chromatographic Technique for Determining Morphine in Urine Wallace <i>et. al.</i> (1972)	Urine	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase gerak sistem A r-butanol: water: glacial acetic acid 4 : 2 : I. ● Fase gerak B r-butanol dalam HCl dengan perbandingan 9:1 ● Fase diam Silica Gel G, 250 μ, 20 cm x 20 cm 	Hasil yang didapatkan menunjukkan hasil positif akan morfin dalam sampel urin																																				
14.	Determination of Morphine in Urine De <i>et. al.</i> (2019)	Urine	N/a	Morfin dalam urine dapat dikonfirmasi dengan menggunakan metode KLT.																																				

Pembahasan

Berdasarkan hasil review 14 jurnal mengenai pengembangan metode analisis forensik menggunakan metode KLT. KLT merupakan metode yang paling efektif karena mampu menghemat biaya operasional analisis pada jumlah sampel yang besar, seperti skrining obat pada jaringan atau cairan tubuh (Moffat *et al.*, 2005). Prinsip umum KLT

yaitu pemisahan campuran karena adanya pergerakan solven melewati permukaan datar; komponen-komponen tersebut akan bermigrasi dengan kecepatan yang berbeda-beda tergantung dari kelarutannya, adsorpsi, ukuran molekul, muatan dan elusi (Fifield *and* Kealey, 2000). Dalam review jurnal dilakukan beberapa uji analisis forensik seperti uji konfirmasi.

Uji konfirmasi untuk memastikan senyawa jenis apa yang terdeteksi. Metode yang sering digunakan untuk uji konfirmasi adalah KLT Spektrofotodensitometri. Prinsip KLT-Spektrofotodensitometri yaitu berdasarkan interaksi antara radiasi elektromagnetik dari sinar UV-Vis dengan analit yang merupakan noda pada plat. Kelebihan metode ini yaitu biaya relatif murah dan menggunakan instrumen sederhana, namun tetap dapat menjadi metode analisis kualitatif yang andal bila dibantu dengan preparasi sampel yang tepat, misalnya dengan ekstraksi pelarut. Uji konfirmasi dengan TLC-Spektrofotodensitometri dilakukan berdasarkan parameter hR_f dan korelasi spektrum analit dengan spektrum pustaka (r -correl). Untuk menghilangkan pengaruh variasi nilai hR_f akibat berbagai faktor, antara lain tipe bejana pengembang, lapisan adsorben plat, arah pengembangan, fase gerak, kondisi penjuanan, kelembaban udara dan metode preparasi sampel, digunakan nilai hR_f terkoreksi (hR_{fc}) yang diperoleh dari penotolan empat senyawa standar bersama analit dalam satu plat, kemudian dielusi dengan sistem fase gerak yang telah ditetapkan. Penggunaan hR_{fc} mampu mereduksi pengaruh faktor-faktor tersebut (Wirasuta dkk., 2014).

Analisis kualitatif dengan KLT Spektrofotodensitometri dilakukan dengan membandingkan parameter hR_f . Dua senyawa murni diduga identik jika mempunyai nilai hR_f yang sama jika diukur pada kondisi KLT yang sama. Untuk memastikan bahwa senyawa tersebut adalah sama, maka dilakukan pencocokan spektrum (Gandjar dan Rohman, 2007). Dalam melakukan uji konfirmasi dengan KLT dianjurkan untuk menggunakan lebih dari 1 sistem fase gerak yang berbeda, karena akan dapat memperkecil kemungkinan senyawa yang lolos dalam uji skrining (Moffat *et al*, 2005). Sistem fase gerak yang digunakan

Tabel 2. Sistem Fase Gerak

No	Senyawa	Sistem KLT (hR_f)									
		TA	TB	TC	TE	TL	TAE	TAF	TAJ	TAK	TAL
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
1.	Heroin	47	15	38	49	04	26	33	25	05	64
2.	Morfin	37	-	09	20	01	18	23	-	-	15
3.	Kodein	33	06	18	35	03	21	22	10	-	26

Keterangan:

TA = Metanol: Ammonia pekat (100: 1.5 v/v)

TB = Sikloheksana: Toluena: Dietilamin (7 : 15 : 10 v/v/v)

TC = Kloroform: Metanol (90: 10 v/v)

TE = Etil Asetat: Metanol: Ammonia pekat (85: 10: 5 v/v)

TL = Aseton

TAE = Metanol

TAF = Metanol: N-butanol (60: 40 v/v)

TAJ = Kloroform: Etanol (90:10 v/v)

TAK = Kloroform: Sikloheksana: Asam asetat (4: 4: 2 v/v/v)

TAL = Kloroform: Metanol: Asam propionat (72 : 18 : 10 v/v/v)

(Moffat *et al.*, 2005)

Hasil yang diperoleh dari sampel menunjukkan bahwa opiat senyawa morfin. Morfin adalah salah satu obat analgesik golongan opioid kuat yang berguna untuk mengurangi rasa nyeri yang hebat setelah operasi dan tidak mampu lagi diobati dengan analgetik golongan nonopioid. Morfin juga memberikan beberapa efek samping yang cukup merugikan seperti yang paling umum ialah mual, muntah, dan sembelit. Senyawa morfin memiliki sifat adiktif sehingga sering kali penggunaan opiat dan amfetamin disalahgunakan. Beberapa jurnal yang direview menggunakan beberapa fase gerak yang berbeda. Fase diam yang digunakan adalah silika gel. Dikarenakan morfin memiliki kecenderungan larut dalam pelarut organik seperti etanol dan kloroform. Morfin Larut 1 bagian dalam 5000 bagian air, 1 bagian dalam 210 bagian etanol, 1 bagian dalam 1220 bagian kloroform, dan 1 bagian dalam 125 bagian gliserol; praktis tidak larut dalam eter (Kemenkes RI, 2014). Sehingga menggunakan fase diam yang cenderung polar agar analit dapat dibawa elusi oleh fase gerak yang cenderung nonpolar sehingga mendapatkan resolusi >1,5. Fase gerak yang digunakan memiliki kecenderungan bersifat nonpolar. Sesuai dengan sifat fisikokimia dari morfin yang lebih larut kedalam pelarut organik serta memiliki pKa 8 yang cenderung bersifat basa sehingga lebih larut ke pelarut organik

KESIMPULAN

Hasil dari review 14 menyatakan bahwa KLT memiliki kemampuan untuk mengkonfirmasi adanya morfin dalam suatu sampel dengan membandingkan nilai R_f, HR_f dan korelasi spektrum dan mampu memberikan hasil yang sensitif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahadia, A., A. Partoazarb, M. A. Khorasgani, S. V.S.Boushehri. Comparison of Liquid-Liquid Extraction-Thin Layer Chromatography With Solid-Phase Extraction-High-Performance Thin Layer Chromatography in Detection Of Urinary Morphine. *Journal of Biomedical Research*. 2011; 25(5):362-367
- Basiri, R. M., M. Ghazi-khansari, A. Faghhi, M. Sadeghi, N. Lotfalizadeh, M. Eghba, A. Mohajell-Nayebi, H. Rezazadeh, M. Arshad Zadeh. Screening of Morphine & Codeine in Urine of Opioid Abusers by Rapid and TLC Analysis. *European Journal of General Medicine*. 2010; 7(2):192-196
- Badan Narkotika Nasional. *Urine Screening System*. 2016.
- Budd RD, Mathis DF, Leung WJ. Screening and Confirmation Of Opiates By Thin-Layer Chromatography. *Clin Toxicol*. 1980; 16(1):61-6.
- Chandrayani, L.P. Ari N.P. Linda L., I.N.K. Widjaja. Derivatisasi Morfin Menggunakan Dansil Klorida untuk Meningkatkan Kepekaan Deteksi Morfin pada Metode KLT-spektrofotodensitometer. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2012; 1(1): 1-8.
- De, S., R. Choudhary, R. Madhuri. *Determination of Morphine in Urine*. India: Department of Applied Chemistry, Indian Institute of Technology (Indian School of Mines). 2019.
- Dewi, N.P. D. K., N.W. I. Indayanti, I. K. N. Sanjaya, A. A. I. K. Dewi, dan N.P.L. Laksmiani. Screening and Determination of Opiates in Human Urine Samples By Immunoassay And TLC –Spectrophotodensitometry. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*. 2019; 9(2): 82-88.
- Esmaili and S. V. S.Boushehri. Comparative Verification Study Of Silica Gel-Coated TLC And HPTLC Plates' Performances In Separation Of Opium Alkaloids on the

- Basis Of Their Physicochemical Properties. *Journal of Analytical Science and Technology*. 2017; 8:22.
- Fifield, F.W. and D. Kealey, *Principles and Practice of Analytical Chemistry*. Fifth Edition. USA: Blackwell Science. 2000.
- Gandjar, I. G. dan A. Rohman. *Kimia Analisis Farmasi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 2007.
- Gandjar, I. G. dan A. Rohman. *Analisis Obat*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 2012.
- Hariri, A. T., M. Balali-Mood, M. Sadeghi, N. Lari, B. R.Zanjani. Comparison of ELISA and TLC Methods for the Morphine Detection in Urine of Drug Abusers. *Iranian Journal of Toxicology*. 2016; 10(3): 47-50
- Howland, R. D., Mary, J. M., Richard, A. H. and Pamela, C. C. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
- Kemenkes RI. Farmakope Indonesia. Edisi V. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014.
- Moffat, A. C., M. D. Osselton and B. Widdop. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3th Edition. London: Pharmaceutical Press. 2005.
- Moffat, A. C., M. David, O., and Brian, W. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Fourth Edition. London: Pharmaceutical Press. 2011.
- Popa, D. S., R. Oprean, E. Curea, N. Preda. TLC-UV densitometric and GC-MSD methods for simultaneous quantification of morphine and codeine in poppy capsules. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1998; 18: 645–650
- O'g'li, E. F, B., Y. E. Gaynatovna, P. G. Aliksandrovna, S. S. Anarmatovich, A. S. Sadikovna. Obtaining Of Morphine-Bsa Conjugate for Using In Elisa As An Antigen For Sorbsion. *European Science Review*. 2019; 16-20.
- Sadock BJ, Saddock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatri : Behavior Sciences/ Clinical Psychiatric*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
- Sherma, J. and B. Fried. *Handbook of Thin-Layer Chromatography*. Third Edition. New York: Marcel Dekker Inc. 1994.
- Heri, A. A. P. dan A. Subarnas. Morfin: Penggunaan Klinis dan Aspek-aspeknya. *Farmaka*. 2020; 17(3): 134-141
- Tames, F., I. D. Watson, W. Morden, I. D. Wilson. Detection and Identification of Morphine in Urine Extracts Using Thin-Layer Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 1999; 729: 341–346.
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M. and Hansen, H. *Opioid Pharmacology*. Pain Physician. 2008;11 : 133-153
- Widjaja, I N.K., Ni M. P. Susanti, Ni P. Linda Laksmiani dan K. D. Cahyadi. *Petunjuk Praktikum Kimia Analisis*. Bukit Jimbaran: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana. 2014.
- Wirasuta, I M. A. G., I. A. S. Primaningruma, K. W. Astutia. Uji Konfirmasi dan Penetapan Kadar Morfin dengan KLT-Spektrofotodensitometri. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*. 2014; 4:5-7
- Verma, K. L., M. Kumar, A. P. Singh. HPTLC-MS as a Neoteric Hyphenated Technique for Separation and Forensic Identification of Drugs. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2018; 8: 1-15
- Wallace, J. E., J. D. Biggs, J. H. Merritt, H. E. Hamilton. K. Blum. A sensitive Thin-Layer Chromatography Techique for Determining Morphine in Urine. *Journal of Chromatography A*. 1972; 71: 135-140.

Wirasuta, I.M.A.G. Analisis Toksikologi Forensik dan Interpretasi Temuan Analisis. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*. 2008; 1(1): 47 – 55.

Wirasuta, I M. A. G., I. A. S. Primaningruma, K. W. Astutia. Uji Konfirmasi dan Penetapan Kadar Morfin dengan KLT-Spektrofotodensitometri. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*. 2014; 4: 5-7.