

**STUDI LITERATUR PERBANDINGAN PENGGUNAAN
MADU DAN *NEUTRAL BUFFERED FORMALIN 10%*
DALAM FIKSASI JARINGAN**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Novi Dianti Karsyani
1611304004**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI
LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**STUDI LITERATUR PERBANDINGAN PENGGUNAAN
MADU DAN *NEUTRAL BUFFERED FORMALIN 10%*
DALAM FIKSASI JARINGAN**

NASKAH PUBLIKASI

Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



**Disusun oleh:
Novi Dianti Karsyani
1611304004**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI
LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**Studi Literatur Perbandingan Penggunaan Madu dan Neutral Buffer Formalin
10% dalam Fiksasi Jaringan**

NASKAH PUBLIKASI

Disusun oleh:
NOVI DIANTI KARSYANI
1611304004

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Mengikuti Ujian Skripsi
pada Program Analisis Kesehatan
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : YENI RAHMAWATI, S.Si., M.Sc
07 September 2020 12:19:13



STUDI LITERATUR PERBANDINGAN PENGGUNAAN MADU DAN *NEUTRAL BUFFERED FORMALIN* 10% DALAM FIKSASI JARINGAN¹

Novi Dianti Karsyani², Yeni Rahmawati³

ABSTRAK

Latar Belakang: *Neutral Buffered Formalin* 10% merupakan larutan fiksasi standar yang sering digunakan dalam pemeriksaan histologi. *Neutral Buffered Formalin* merupakan bahan kimia yang memiliki tingkat toksisitas yang tinggi. *Neutral Buffered Formalin* dalam jangka panjang dapat menyebabkan alergi serius pada kulit, mata dan saluran pernapasan. Guna mengurangi paparan *Neutral Buffered Formalin* 10% bagi kesehatan tenaga medis dan laboratoris maka peneliti menggunakan bahan alternatif madu sebagai pengganti *Neutral Buffered Formalin* 10% dengan memperhatikan waktu fiksasi dan konsentrasi yang digunakan pada pemeriksaan histologi sesuai dengan jurnal yang ditelaah. **Tujuan Penelitian:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan penggunaan madu dan *Neutral Buffered Formalin* 10% dalam fiksasi jaringan. **Metode penelitian:** Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan studi literatur dengan menggunakan pola PICO. Pencarian kata kunci yang digunakan dapat dilakukan di berbagai sumber seperti *Google Scholar*, *Pubmed*, *Science direct* dan *Research Gate*. **Hasil Penelitian:** Berdasarkan studi literatur madu dapat digunakan dengan konsentrasi 15% - 100%, lama waktu fiksasi yang paling optimal digunakan yaitu selama 48 jam dan pH madu yang bersifat asam dapat digunakan untuk proses fiksasi. Kriteria penilaian sediaan dengan melihat hasil gambaran histologi tidak memberikan perbedaan yang signifikan antara penggunaan madu dan larutan *Neutral Buffered Formalin* 10%. **Simpulan:** Madu adalah alternatif yang baik untuk digunakan dalam proses fiksasi dan dapat digunakan sebagai pengganti *Neutral Buffered Formalin* 10%. **Saran:** Sebaiknya dilakukan variasi waktu fiksasi dan menjelaskan lebih dalam terkait hal yang dapat mempengaruhi bahan fiksasi alami yang digunakan selain konsentrasi, pH dan waktu fiksasi.

Kata kunci : *Neutral Buffered Formalin* , hasil gambaran histologi, fiksasi

¹ Judul Skripsi

² Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³ Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

THE COMPARISON OF THE USE OF HONEY AND 10% NEUTRAL BUFFERED FORMALIN IN FIXATION OF TISSUE A LITERATURE STUDY¹

Novi Dianti Karsyani², Yeni Rahmawati³

ABSTRACT

Background: 10% neutral buffered formalin is a standard fixation solution that is often used in histological examination. Neutral Buffered Formalin is a chemical that has a high level of toxicity. The use of Neutral Buffer Formalin for the long-term can cause severe allergies to the skin, eyes, and respiratory tract. To reduce the exposure of 10% Neutral Buffered Formalin for the health of medical and laboratory personnel, the researchers used honey as an alternative ingredient to substitute the 10% Neutral Buffered Formalin by paying attention to the fixation time and concentration used in histological examinations. **Objective:** The research objective was to compare the use of honey and 10% Neutral Buffered Formalin in tissue fixation. **Research method:** The research was a literature study using the PICO method. The journals were obtained from online journal portal such as Google Scholar, Pubmed, Science direct and Research Gate. **Results:** Based on literature studies, honey with a concentration of 15% to 100% can be used in the fixation of tissue. The optimal fixation time is 48 hours, and because the pH is acidic, honey can be used for the fixation process. The assessing criteria based on the histological description did not show a significant difference between the use of honey and 10% Neutral Buffered Formalin solution. **Conclusion:** Honey is a good alternative to use in the fixation process and can be used as a substitute for 10% Neutral Buffered Formalin. **Suggestion:** it is better to vary the fixation time and explain precisely the related things that can affect the fixation material except for the concentration, pH, and fixation time.

Keywords : Neutral Buffered Formalin, Histological Description, Fixation

¹Title

²Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³Lecturer of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Fiksasi merupakan langkah penting dalam persiapan jaringan untuk pemeriksaan histopatologi. Fiksasi bertujuan untuk mencegah pembusukan bakteri, mencegah autolisis dan meningkatkan indeks bias jaringan (Sabrinath *et al.*, 2014). *Neutral Buffered Formalin* 10% merupakan larutan fiksatif yang sering digunakan dalam proses fiksasi yang terdiri dari sodium fosfat, NaCl 0,85%, buffer dan aquades (Aryadnyani *et al.*, 2016). *Neutral Buffered Formalin* 10% biasa disingkat menjadi NBF, telah menjadi larutan fiksasi standar yang digunakan dalam pemeriksaan histologi (Musyarifah, 2018).

Neutral Buffered Formalin 10% merupakan bahan kimia yang memiliki tingkat toksisitas yang tinggi. *Neutral Buffered Formalin* 10% dalam jangka panjang dapat menyebabkan alergi serius pada kulit, mata dan saluran pernapasan. Menurut *Environment Health and Safety Information* (EHSI) harus diwaspadai sebagai bahan yang bersifat karsinogenik bagi manusia. *The Occupational Safety And Health Administration* (OSHA). Melihat dampak formalin bagi kesehatan maka diperlukan larutan fiksasi pengganti formalin yang mengandung zat yang tidak berbahaya sehingga aman digunakan (Dhengar, 2016).

Masalah kesehatan dengan formalin dapat dihindari dengan menggunakan metode fiksasi alternatif. Larutan *Neutral Buffered Formalin* dapat diganti dengan bahan alami yang mengandung pemanis alami seperti sukrosa (Patil, *et al.*,

2013) Hal tersebut sesuai dengan literatur bahwa madu merupakan bahan alami yang dapat menggantikan formalin yang telah terbukti bersifat karsinogenik di banyak laboratorium (Sabarinath *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, untuk mengurangi paparan *Neutral Buffered Formalin* 10% bagi kesehatan tenaga medis dan laboratoris, maka peneliti menggunakan bahan alternatif madu sebagai pengganti *Nutral Buffered Formalin* 10% dengan memperhatikan waktu fiksasi dan konsentrasi yang digunakan pada pemeriksaan histologi.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan Systematic Literature Reviews (SLR). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan menggunakan madu sebagai pengganti *Neutral Buffered Formalin* 10% dengan memperhatikan waktu fiksasi, konsentrasi dan pH yang digunakan pada pemeriksaan histologi. Pencarian data menggunakan pola PICO dilakukan dengan berbagai sumber yaitu menggunakan Google Scholar, Pubmed, dan Research Gate dengan kata kunci *Tissue fixation, Honey as a natural fixative, Neutral Buffered Formalin (NBF) 10% dan Result histological features.*

**Hasil dan Pembahasan
Hasil**

Tabel 2. Literatur Review

No	Judul/Penulis/TAhuan	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1	Singh <i>et al.</i> , (2015)	Mengetahui efektivitas madu 20% pada proses fiksasi.	Eksperimen madu murni	Data dianalisis secara statistik menggunakan uji- <i>chisquare</i>	Kelompok studi terdiri dari 30 individu. Sampel yang digunakan yaitu jaringan mulut.	Madu aman digunakan untuk tenaga kesehatan atau laborat dan dapat digunakan sebagai larutan fiksasi.
2	Sabarinath <i>et al.</i> , (2016)	Mengetahui efektivitas madu yang digunakan pada proses fiksasi.	Eksperimen madu murni	Menggunakan uji <i>T-test</i>	1. Kelompok formalin: 13 Spesimen 2. kelompok madu: 17 spesimen	Madu dapat digunakan sebagai larutan fiksasi pengganti NBF 10%.
3	Lalwani, (2015)	Mempelajari penggunaan madu sebagai bahan fiksasi alami dan membandingkan dengan larutan formalin.	Eksperimen madu murni	Menggunakan Tes Kruskal-Wallis diikuti oleh uji perbandingan ganda post hoc Dunn dan uji <i>Chi-square</i> .	Kelompok studi terdiri dari 12 jaringan berbeda. Setiap jaringan dipotong menjadi 3 segmen.	Madu olahan dan madu yang tidak diproses dapat digunakan sebagai alternatif yang aman sebagai pengganti formalin.

Tabel 2. Literature Review

4	Udonkang <i>et al.</i> , (2018)	Mengetahui sifat fisiokimia dan efek yang berbeda konsentrasi madu sebagai fiksatif.	Eksperimen murni	Uji statistik yang digunakan yaitu uji T-test digunakan untuk menghitung hubungan antar variabel.	Jaringan yang digunakan yaitu Jaringan jantung, usus, paru-paru, ginjal, dan otak kambing segar.	Madu dapat digunakan sebagai alternatif yang baik pengganti formalin.
5	Özkan <i>et al.</i> , (2011).	Membandingkan efek penggunaan madu dan larutan <i>Neutral Buffered Formalin</i> 10%.	Eksperimen murni	Tes <i>Kruskal-Wallis</i> dan <i>Mann-Whitney</i> digunakan untuk membandingkan perbedaan antara kelompok madu dan NBF 10%.	Jaringan endometrium, payudara, plasenta, uterus, omentum, suprarenal, lambung dan paru-paru.	Madu dapat digunakan sebagai alternatif yang aman untuk pengganti <i>Neutral Buffered Formalin</i> 10%.
6	Ramamoorthy <i>et al.</i> , (2016)	Mengeksplorasi produk alami sebagai alternatif bahan kimia di laboratorium histopatologi.	Studi Literatur	Mengumpulkan beberapa jurnal yang sesuai dengan topik penelitian.	Menggunakan beberapa jurnal sebagai referensi.	Madu dapat digunakan sebagai bahan fiksasi alami.
7	Imran <i>et al.</i> , (2015)	Membandingkan kemampuan fiksasi madu, sirup gula dan sirup <i>jaggery</i> .	Eksperimen murni	Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji ANOVA.	40 jaringan manusia.	Sirup madu, sirup gula dan sirup <i>jaggery</i> dapat digunakan sebagai alternatif yang aman untuk pengganti formalin.

Tabel 2. Literature Review

8	Patil <i>et al.</i> , (2013)	Membandingkan jaringan kemampuan fiksasi madu, sirup gula & sirup <i>jaggery</i> dengan NBF 10%.	Eksperimen murni	Hasil dianalisis oleh Tes ANOVA <i>Kruskal Wallis</i> .	Menggunakan daging Kambing segar.	Madu, gula dan <i>jaggery</i> untuk fiksasi jaringan memberikan hasil yang baik.
9	Bhattacharyya <i>et al.</i> , (2018)	Membandingkan fiksatif alami seperti madu, gula, <i>jaggery</i> , air dibandingkan dengan NBF 10%.	Eksperimen murni	Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji ANOVA.	Menggunakan lidah Kambing segar dan dipotong menjadi 40 bagian kecil.	Madu, gula, dan sirup <i>jaggery</i> sebanding dengan NBF 10%.
10	Sona M <i>et al.</i> , (2017)	Menggambarkan efektivitas 20% madu sebagai larutan fiksasi.	Eksperimen murni	Data dianalisis secara statistik menggunakan uji <i>chisquare</i>	Penelitian dilakukan pada pap smear dari mahasiswa.	Madu dapat digunakan sebagai bahan fiksasi.
11	Muddana <i>et al.</i> , (2017)	Mengetahui madu dapat menjadi pengganti formalin.	Eksperimen murni	Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji ANOVA.	30 jaringan biopsi rutin berukuran 1-2 cm.	Madu memberikan hasil yang baik bila dibandingkan dengan formalin.
12	Arapahni <i>et al.</i> , (2019)	Mengetahui perbedaan fiksasi rutin dengan menggunakan NBF 10% dan madu terhadap keutuhan komponen jaringan hati.	Eksperimen murni	Data primer diperoleh dari tahap <i>scoring</i> dan dianalisis menggunakan uji statistik Non Parametrik <i>Kruskal Wallis</i> .	Menggunakan jaringan hati	Terdapat perbedaan fiksasi rutin menggunakan NBF 10% dan madu. Kelompok madu konsentrasi 15% dapat digunakan sebagai alternatif larutan fiksasi.

PEMBAHASAN

Pengaruh Konsentrasi dalam Proses Fiksasi

Pada proses fiksasi menentukan jumlah konsentrasi larutan fiksasi sangat penting untuk dilakukan. Menurut Ganjali (2012) konsentrasi memberikan dampak positif yaitu dengan mempercepat proses fiksasi melalui banyaknya molekul yang terbentuk. Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat mempengaruhi kondisi jaringan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lalwani (2015), dua belas jaringan berbeda dipotong menjadi tiga segmen dan segera difiksasi dalam larutan berisi madu yang belum diolah 10% (Grup A), madu olahan 10% (Grup B) dan NBF 10% (Grup C) selama 24 jam pada suhu kamar. Studi eksperimental ini dilakukan untuk mengetahui apakah madu yang tidak diolah dan madu yang diolah memiliki sifat fiksatif yang sama jika dibandingkan dengan NBF 10%.

Pada saat mengamati gambaran mikroskopis jaringan, nukleus terwarnai dengan sangat baik atau 100% memperbaiki menggunakan larutan fiksasi madu olahan 10%, madu yang tidak diproses 10% dan NBF 10%. Pada evaluasi pewarnaan sitoplasma baik atau 92% pewarnaan yang memadai pada madu yang diproses 10% dan madu yang tidak diproses 10% dibandingkan dengan NBF 10%. Kemudian hasil cukup atau 75% untuk morfologi jaringan pada madu yang diproses dan tidak dibandingkan dengan NBF, yang menunjukkan 92%. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam kejelasan dan keseragaman pewarnaan di antara

ketiga fiksatif.

Penelitian yang dilakukan oleh Udonkang (2018) menggunakan konsentrasi yang berbeda-beda pada proses fiksasi menggunakan larutan fiksasi madu dengan konsentrasi 20%, 50%, 70%, 100 % dan NBF 10%. Studi ini telah menunjukkan bahwa konsentrasi yang lebih tinggi dari 70-100% madu baik untuk fiksasi jaringan, sedangkan konsentrasi yang lebih rendah dari 20-50% memberikan karakteristik pewarnaan jaringan yang sangat baik.

Penelitian yang dilakukan oleh Patil (2013) dan Imran (2015) menjelaskan bahwa madu dengan konsentrasi 20% memberikan hasil yang baik terhadap gambaran histologi dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan NBF 10%. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Aripahni (2019) menggunakan konsentrasi 10%, 15% dan 20% menunjukkan hasil bahwa pada konsentrasi madu 15% memberikan hasil yang lebih baik daripada konsentrasi madu 10% dan 20%. Kelompok madu 10% mempunyai hasil yang baik tetapi tidak lebih baik dari kelompok madu 15% karena madu 15% dapat mempertahankan keutuhan jaringan seperti vena sentralis dan bile ductules lebih banyak.

Sedangkan kelompok madu 20% memberikan hasil yang paling buruk karena sel-sel terlihat mengkerut. Kelompok madu yang mendapatkan skor paling buruk adalah konsentrasi 20% karena terlalu kental sehingga osmolaritas gula yang ditemukan di madu tersebut menjadi tinggi yang menyebabkan jaringan dehidrasi dan menyusut.

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan bahwa konsentrasi sangat berpengaruh dalam proses fiksasi, konsentrasi yang dapat digunakan untuk konsentrasi madu dalam proses fiksasi berdasarkan literatur yaitu madu 15%, 20%, 50%, 70% dan 100%.

Pengaruh waktu fiksasi dalam proses fiksasi

Secara umum fiksasi dilakukan selama 12-24 jam pada suhu ruangan yang berkisar 25-30°C. Waktu fiksasi tergantung dari jenis fiksatifnya, larutan formalin harus membutuhkan waktu minimal 24 jam setelah itu baru bisa dilakukan dehidrasi. Semakin lama fiksasi dengan formalin dapat menyebabkan penyusutan dan pengerasan dari jaringan (Miranti, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Udonkang (2018) menggunakan variasi waktu fiksasi yaitu selama 24 jam, 1 minggu, 2 minggu, 1 bulan, 2 bulan, 3 bulan dan 6 bulan. Pada penelitian ini menggunakan kriteria penilaian yaitu skala 1-3 terhadap jaringan yang telah difiksasi. Skala 1 yaitu buruk, skala 2 yaitu baik dan skala 3 yaitu sangat baik. Pada penelitian ini menjelaskan jaringan yang difiksasi pada konsentrasi madu 20% dan 50% madu memberikan fiksasi yang buruk dengan total skor yaitu 3 (14,3%) setelah 72 jam. Sedangkan jaringan yang difiksasi pada konsentrasi madu 70%, 90% dan 100% memberikan fiksasi yang baik hingga 6 bulan dengan total skor 21 (100%) sama dengan NBF 10%. Jadi hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa untuk fiksasi dengan konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 70%, 90% dan 100% memberikan fiksasi yang baik lebih

dari 48 jam.

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, lama waktu fiksasi sangat mempengaruhi kualitas jaringan. Waktu fiksasi yang baik yaitu 24 jam, penggunaan lama waktu fiksasi disesuaikan dengan konsentrasi yang digunakan. Semakin lama waktu fiksasi dan konsentrasi yang digunakan sesuai maka kualitas jaringan setelah difiksasi akan semakin baik.

Pengaruh Ph dalam proses fiksasi

Fiksasi paling baik dilakukan yaitu menggunakan pH netral, dalam kisaran 6-8. Jika pH diluar rentang nilai maka dapat menyebabkan perubahan pada struktur jaringan dan menjadi rusak (Ganjali, 2013). Al-Maaini dan Bryant (2006) mempelajari sifat fiksatif madu dan menemukan bahwa konsentrasi madu yang rendah dan pH rendah bisa memfiksasi jaringan yang mana sebanding dengan fiksasi jaringan yang dihasilkan oleh formalin.

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, menggunakan pH madu yang bersifat asam dapat digunakan dalam proses fiksasi karena pH rendah yang dimiliki madu dapat berfungsi sebagai antimikroorganisme dan antiautolisis, pH rendah pada madu dapat memberikan hasil gambaran histologi yang baik dan sebanding dengan penggunaan *Neutral Buffered Formalin* 10%.

Gambaran histologi setelah proses fiksasi

Menurut Leong (2005), yang terpenting dari larutan fiksasi adalah dapat menjaga kualitas pewarnaan dan konsisten dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin, baik sebelum dan setelah penyimpanan blok parafin dalam waktu yang lama.

Penelitian yang dilakukan oleh

Arapahni *et al.*, (2019) tentang penggunaan madu dengan konsentrasi 10%, 15% dan 20% dengan kontrol menggunakan NBF 10% selama 24 jam fiksasi dan mengamati gambaran mikroskopi vena sentralis dan *bile ductules* kemudian dibuat kriteria penilaian sediaan. Hasil yang didapatkan pada penelitian Arapahni *et al.*, (2019) yaitu kelompok madu 10% mempunyai hasil yang baik tetapi tidak lebih baik dari kelompok madu 15% karena madu 15% dapat mempertahankan keutuhan jaringan seperti vena sentralis dan *bile ductules* lebih banyak. Sedangkan Kelompok madu 20% memberikan hasil yang paling buruk karena sel-sel terlihat mengkerut dan adanya kesalahan teknik dalam cutting berakibat pada buruknya sediaan jaringan hati tersebut sehingga vena sentralis, *bile ductules*, dan sinusoid sulit untuk dikenali.

Kemudian berdasarkan studi literatur terdapat beberapa jurnal yang menggunakan kriteria penilaian sediaan yaitu dengan mengamati gambaran nukleus, sitoplasma, kejernihan pewarnaan, morfologi keseluruhan dan keseragaman pewarnaan. Setiap morfologi jaringan dinilai dengan menggunakan skor 1-4. Skor 1 yaitu buruk, skor 2 memuaskan, skor 3 bagus dan skor 4 luar biasa. Pada penelitian yang dilakukan Lalwani *et al.*, (2015) menunjukkan bahwa pewarnaan nukleus, sitoplasma, kejernihan dan keseragaman perwarnaan baik dengan menggunakan madu olahan, madu yang tidak diproses dan NBF 10%.

Berdasarkan beberapa jurnal yang telah ditelaah, proses fiksasi

sangat mempengaruhi kualitas jaringan atau hasil gambaran histologi. Studi literatur yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa madu dapat digunakan sebagai alternatif fiksasi yang baik pengganti *Neutral buffered formalin* 10%. madu memberikan hasil gambaran histologi yang baik dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan *Neutral buffered formalin* 10%.

SIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan menggunakan larutan fiksasi alternatif yaitu menggunakan madu dan larutan pembandingnya menggunakan *Neutral buffered formalin* 10%, larutan madu dengan konsentrasi 15% - 100% dapat digunakan dalam proses fiksasi, lama waktu fiksasi yang paling optimal digunakan yaitu selama 48 jam dan pH madu yang bersifat asam dapat digunakan untuk proses fiksasi dan hasil gambaran histologi menggunakan madu NBF 10% tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Dengan demikian, madu adalah alternatif yang baik untuk digunakan dalam proses fiksasi dan dapat digunakan sebagai pengganti *Neutral buffered formalin* 10%.

SARAN

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, maka saran yang dapat diberikan sebagai berikut :

1. Kepada peneliti selanjutnya, sebaiknya dilakukan variasi waktu fiksasi untuk bahan fiksasi alami agar dapat mengetahui berapa lama jaringan dapat bertahan dalam larutan fiksasi alternatif yang digunakan.

- Menjelaskan lebih dalam terkait hal yang dapat mempengaruhi bahan fiksasi alami yang digunakan selain konsentrasi, pH dan waktu fiksasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Maaini R, Bryant P (2006) *The effectiveness of honey as a substitute for formalin in the histological fixation of tissue*. *J. Histotechnol.* 29: 173–176.
- Ananthalakshmi Ramamoorthy, et al. 2016. *Natural Alternatives for Chemicals Used in Histopathology Lab- A Literature Review*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.
- Aryadnyani, et al. (2016). *Formalin dengan berbagai pelarut tidak efektif untuk mencegah perkembangan telur ascaris lumbricoides*. Poltekkes Kemenkes Jakarta III
- Bhattacharyya, et al. 2018. *Probing natural substitute for formalin: Comparing honey, sugar, and jiggery syrup as fixatives*. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 9: 14-21.
- Dhengar YS et al. (2016). *Natural Substitutes For Formalin - Chemical Versus Natural : A Comparative Study*. *Annals of Dental Specialty*, Januari-Maret, 4(1), 1-5.
- Dila. (2012). *Telaah kritis artikel review sistematik dan meta analisis*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.
- Fatma, et al. (2017). *Uji kualitas madu pada beberapa wilayah budidaya lebah madu di Kabupaten Pati*.
- Ganjali, H. (2012). *Tissue processing: An overview*. *Ann Biol Res.*;3(11):5374–8
- Gulfraz, M. et al. 2010. *Quality assement and antimicrobial activity of various honey types of Pakistan*. *African Journal of Biotechnology* 9(41), 6902–6906.
- Jusuf, A. (2009). *Histoteknik Dasar. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*.
- Khalil, M.I, et al. (2012). *Physicochemical and antioxidant properties of algerian honey*. *Molecules* 17(9), 11199–11215.
- Lalwani, et al. (2015). *Honey as an alternative fixative for oral tissue: An evaluation of processed and unprocessed honey*. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*.19(3):342-47.
- Miranti, (2010). *Pengolahan jaringan untuk penelitian hewan coba*. [http:// eprints.undip.ac.id.](http://eprints.undip.ac.id/) / 22187 / 1 / 01 terkini – dr ika – 01 – 04. Pdf. Diakses pada 2 April 2020.
- Musyarifah, Z., & Salmiah, A. (2018). *Proses Fiksasi Pada Pemeriksaan Histopatologik*. *Jurnal Kesehatan Andalas*,

- 7(3), 443-453.
- Nursalam. (2015). *Metodologi ilmu keperawatan*. edisi 4, Jakarta: Salemba Medika. Okoli, C. dan Schabran, K. 2010. *A Guide to Connducting a Systematic Literature Review of Information System Research*. *Sprout: Working papers on Information System*. 10(26).
- Ozkan N, Salva E, Cakalagaoglu F, Tüzüner B. 2012. *Honey as a substitute for formalin? Biotech Histochem*. 87:148-53.
- Patil, S., Premalatha, B.R., Ganavi, B.S., & Rao, R.S. (2013). *Revelation in the Field of Tissue Preservation-Preliminary Study on Natural Formalin Substitutes*. *Journal of International Oral Health*, 5(1), 31-38.
- Rolls, G. (2017) . *Process of fixation and the nature of fixatives* [serial online] (diunduh 23 Juli 2018). Tersedia dari: <https://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/fixation-and-fixatives-1-theprocess-of-fixation-and-the-nature-of-fixatives/> di akses pada tanggal 2 Mei 2020.
- Sabrinath, B., et al. (2014). *Fixative properties of honey in Comparison with formalin*. *Journal of Histotechnology*, 37(1), 21– 25.
- Singh, et al. (2015). *Comparison of honey with ethanol as an oral cytological fixative: A pilot study*. *Journal of Cytology*. 32(2):113-17.
- Sinha, et al. (2017). *Comparitive efficacies of a natural fixative with a conventional fixative*. *J Oral Maxillofac Pathol*, September; 21 : 458.
- Sona M et al .2017. *A comparative study on the efficacy of honey and ethanol as cytological fixatives*. *International Journal of Advances in Medicine*.
- Udonkang M, Eluwa M, Ekanem TB, Asuquo OR, Akpantah AO. (2014). *Bleached palm oil as substitute for xylene in histology*. *Journal of pharmacy and clinical sciences*. 2014;8(1):8-17.
- Waheed U. (2012). *Histotechniques Laboratory Techniques in Histopathology: a Handbook for Medical Technologist*. LAP LAMBERT Academic Publishing.