

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGKAJIAN ZAT FIKSASI  
ALTERNATIF PENGGANTI NBF (*Neutral Buffer  
Formaline*) 10% DALAM BIDANG  
HISTOPATOLOGI**

**NASKAH PUBLIKASI**



**Disusun Oleh:  
Yulia Wardani  
1611304008**

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

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGKAJIAN ZAT FIKSASI  
ALTERNATIF PENGGANTI NBF (*Neutral Buffer  
Formaline*) 10% DALAM BIDANG  
HISTOPATOLOGI**

**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:  
Yulia Wardani  
1611304008**

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

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGAJIAN ZAT FIKSASI ALTERNATIF  
PENGANTI NBF (Neutral Buffer Formaline) 10% DALAM BIDANG  
HISTOPATOLOGI**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Disusun oleh:  
YULIA WARDANI  
1611304008**

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

Oleh:

Pembimbing : YENI RAHMAWATI, S.Si., M.Sc  
05 September 2020 12:22:26



**SYSTEMATIC REVIEW: PENGKAJIAN ZAT FIKSASI  
ALTERNATIF PENGGANTI NBF (*Neutral Buffer  
Formaline*) 10% DALAM BIDANG  
HISTOPATOLOGI<sup>1</sup>**

Yulia Wardani<sup>2</sup>, Yeni Rahmawati<sup>3</sup>

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Pemrosesan jaringan merupakan langkah yang dilakukan untuk mengetahui struktur jaringan secara mikroskopis yang berfungsi sebagai penegak diagnosis penyakit. Fiksasi merupakan bagian dari tahapan pra analitik yang paling penting dalam pemeriksaan histopatologi. Fiksasi bertujuan untuk mengawetkan jaringan dan mengeraskan jaringan, sehingga struktur jaringan dapat dipertahankan seperti kondisi saat masih hidup. *Neutral Buffer Formaline* (NBF) 10% merupakan salah satu jenis cairan fiksatif yang paling banyak digunakan dalam pembuatan preparat histologi. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Badan *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) mengklasifikasikan formaldehid sebagai bahan karsinogen kelas 1. Itu sebabnya beberapa penelitian telah dilakukan untuk penggantian formalin sebagai zat fiksasi menggunakan pemanis alami. **Tujuan:** Membandingkan efektivitas larutan gula, *jaggery*, *khandsari* dan NBF 10% dalam memfiksasi jaringan. **Metode:** Jenis penelitian menggunakan penelitian *systematic review*. **Hasil:** Pemanis alami *jaggery* 30%, *jaggery* 100%, *khandsari* 30% dan gula pasir 10% dapat memberikan gambaran kualitas jaringan yang baik. *Jaggery* konsentrasi 100% dapat digunakan dalam skala besar dengan penambahan kristal timol sebagai anti mikroba. **Simpulan:** Telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menggunakan pemanis alami bahwa gula pasir tebu, *jaggery* dan *khandsari* dapat digunakan sebagai zat fiksasi pengganti NBF 10% dalam bidang histopatologi. **Saran:** Penelitian lanjutan mengenai pemanis alami gula selain *jaggery* (gula pasir dan *khandsari*) dengan menggunakan jaringan patologis manusia untuk memastikan konsentrasi optimum yang dapat digunakan sebagai zat fiksasi pengganti NBF 10% dalam bidang histopatologi.

Kata kunci : Histopatologi, alternatif fiksasi, pemanis alami.

Kepustakaan : 52 buah (2004-2019)

---

<sup>1</sup> Judul Skripsi

<sup>2</sup> Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>3</sup> Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

# SYSTEMATIC REVIEW: ASSESSMENT OF 10% NBF (NEUTRAL BUFFER FORMALIN) ALTERNATIVE FIXATION IN THE FIELD OF HISTOPATHOLOGY<sup>1</sup>

Yulia Wardani<sup>2</sup>, Yeni Rahmawati<sup>3</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Tissue processing is a step taken to determine the microscopic tissue structure that functions as an enforcer of disease diagnosis. Fixation is part of the most important pre-analytic stage in histopathological examination. Fixation aims to preserve the tissue and harden the tissue so that the tissue structure can be maintained as it was when it was alive. Neutral Buffer Formalin (NBF) 10% is one of the most commonly used fixative fluids in the manufacture of histological preparations. However, research conducted by the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) classifies formaldehyde as a class 1 carcinogen. That is why several studies have been conducted to replace formaldehyde as a fixating agent using natural sweeteners. **Objective:** To compare the effectiveness of a solution of sugar, jaggery, khandsari, and 10% NBF in fixing tissue. **Method:** This research used systematic review research. **Result:** Natural sweetener 30% jaggery, 100% jaggery, 30% khandsari, and 10% granulated sugar could provide a good picture of tissue quality. However, 100% concentration jaggery was only used on a large scale with the addition of thymol crystals as an anti-microbial. **Conclusion:** It has been proven by several studies that using natural sweeteners of sugar cane, jaggery, and khandsari as a fixation agent for 10% NBF substitute in the field of histopathology. **Suggestion:** Further research on natural sugar sweeteners other than jaggery (granulated sugar and khandsari) using human pathological tissue should be conducted to ensure an optimum concentration that can be used as a fixation agent to replace 10% NBF in the field of histopathology.

**Keywords** : Histopathology, Alternative Fixation, Natural Sweetener.

**References** : 52 (2004-2019)

---

<sup>1</sup> Title

<sup>2</sup> Student of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

<sup>3</sup> Lecturer of Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

## PENDAHULUAN

Preparat histologi masih menjadi baku emas dalam penentuan terapi dan prognosis. Hasil yang baik dapat memberikan gambaran bentuk, susunan sel, inti sel, sitoplasma, susunan serat jaringan ikat, otot dan lain sebagainya sesuai dengan kondisi pada waktu masih hidup (Mescher, 2016). Suatu penyakit dapat diperiksa melalui pengamatan jaringan yaitu secara histopatologis. Pemeriksaan histopatologi dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi. Pelayanan diagnostik tersebut terdiri dari beberapa tahapan, yaitu praanalitik, analitik dan pascaanalitik (Yuniarto, B. 2018).

Fiksasi merupakan bagian dari tahap praanalitik. Tahapan ini merupakan hal paling penting dalam pemeriksaan histopatologi karena jika terjadi kesalahan pada tahap ini akan memberikan gambaran yang buruk pada sediaan histologi (Nuralim, *et al.*, 2017). Fiksasi bertujuan untuk mengawetkan jaringan dan mengeraskan jaringan, agar jaringan yang akan diamati tidak mengalami perubahan bentuk ataupun ukuran (Susilowati, 2013).

*Neutral Buffer Formaline* (NBF) 10% merupakan salah satu jenis cairan fiksatif yang paling banyak digunakan dalam pembuatan preparat histologi (Musyarifah dan Agus, 2018). Formaldehid diklasifikasikan sebagai bahan karsinogen kelas 1 oleh Badan *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) yang berpotensi menyebabkan kerusakan mata berat, gangguan pada kulit, iritasi pernapasan, mengantuk, pusing, reaksi alergi pada kulit dan

dapat menyebabkan kanker (Standar OSHA dalam *Material Safety Data Sheet*, 2018).

Beberapa hasil riset dunia tentang alternatif bahan fiksasi menunjukkan bahwa pemanis alami dapat digunakan sebagai zat fiksasi alternatif pengganti formalin seperti gula *jaggery* (Patil, *et al.*, 2015; Sinha, *et al.*, 2017) dan *khandsari* (Chittemsetti, *et al.*, 2018). Kemudian riset dikembangkan di Indonesia dengan menggunakan pemanis alami yang ada di Indonesia yaitu gula pasir tebu (Pratiwi, *et al.*, 2019). Berdasarkan hal tersebut, telaah literatur ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas larutan gula pasir tebu, *jaggery*, *khandsari* dan NBF 10% sebagai zat fiksasi bidang histopatologi.

## METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *systematic review*. Sumber penelitian berasal dari data sekunder. Sumber data sekunder yang dimaksudkan yaitu data tidak langsung diberikan kepada pengumpul data, tetapi melalui perantara orang lain atau dokumen (Sugiyono, 2016).

Teknik pengumpulan data dimulai dari identifikasi pertanyaan penelitian dan kata kunci. Kata kunci yang digunakan berdasarkan metode PICO yaitu P (*fixation*), I (*sweeteners as fixative*), C (*comparative sugar with routine fixative solution*) dan O (*good structure*). Setelah itu, ditentukan kriteria inklusi dan eksklusi serta melakukan pencarian pada beberapa *database*. Selanjutnya dilakukan analisis dan sintesis literatur.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL

Setelah dilakukan seleksi dan telaah, jurnal yang masuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi yaitu sebanyak 10 jurnal yaitu sebagai berikut:

Tabel 1 Matriks Sintesis Literatur

No.	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
Jurnal 1	<i>Comparative Efficacies of a Natural Fixative With a Conventional Fixative</i> (Sinha, et al., 2017)	Membandingkan kemampuan sirup <i>jaggery</i> dan NBF 10%.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Makroskopis dan mikroskopis b. Skor 1-4	65 jaringan patologis	Tidak terdapat perbedaan antara <i>jaggery</i> 30% dan NBF 10%.
Jurnal 2	<i>Natural sweeteners as fixatives in histopathology: A longitudinal study</i> (Patil <sup>(3)</sup> , et al., 2015)	Mengevaluasi sifat fiksatif <i>jaggery</i> dan madu selama 6 bulan menggunakan pewarnaan HE.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Mikroskopis b. Skala 1-4	Jaringan mukosa hewan	<i>Jaggery</i> 30% dan madu 20% memberikan hasil yang baik menggunakan pewarnaan HE.
Jurnal 3	<i>Revelation in the Field of Tissue Preservation – A Preliminary Study on Natural Formalin Substitutes</i> (Patil <sup>(1)</sup> , et al., 2013)	Membandingkan larutan gula, madu, <i>jaggery</i> , dan NBF 10%.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Mikroskopis b. Skala 1-4	Jaringan Mukosa bukal	<i>Jaggery</i> dengan konsentrasi 30% dapat memberikan hasil terbaik diantara madu, gula dan air suling.



Tabel 1 Lanjutan

Jurnal 4	<i>Natural substitutes for formalin: A boon to histopathology!!</i> (Chittemsetti, et al., 2018)	Membandingkan larutan formalin, <i>jaggery</i> dan <i>khandsari</i> .	Eksperimental- <i>Comparative Study</i>	Data primer a. Mikroskopis b. Skala 1-4	90 Jaringan mulut.	<i>Jaggery</i> konsentrasi 30% dan <i>khandsari</i> konsentrasi 30% dapat memberikan hasil yang baik.
Jurnal 5	<i>Natural Alternatives for Chemicals Used in Histopathology Lab-A Literature Review</i> (Ramamoorthy, et al., 2016)	Mendeskripsikan bahan alami dapat digunakan dalam bidang histopatologi.	Studi Literatur	Data sekunder	Penelitian tentang bahan alami pengganti formalin, dehidrasi, clearing dan pewarnaan HE.	Pemanis alami yang dapat digunakan sebagai pengganti formalin dalam memfiksasi jaringan adalah madu, gula, dan <i>jaggery</i> .
Jurnal 6	Perbandingan Fiksasi Menggunakan Gula Pasir Tebu dan Neutral Buffer Formalin Terhadap Keutuhan Sel (Pratiwi, et al., 2019)	Melihat perbandingan fiksasi antara gula pasir tebu dan NBF 10%.	Eksperimental- <i>Comparative Study</i>	Data primer a. Mikroskopis b. Skala 0-2	Satu organ hati kelinci jantan.	Pemanis alami gula pasir dengan konsentrasi 10% dapat digunakan sebagai bahan fiksasi alternatif pengganti NBF 10%.
Jurnal 7	<i>Probing natural substitute for formalin: Comparing honey, sugar, and jaggery syrup as fixatives</i> (Bhattacharyya, et al., 2018)	Mengevaluasi kemampuan madu, gula <i>jaggery</i> , air dan membandingkan dengan NBF 10%.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Mikroskopis	Jaringan lidah kambing.	Fiksatif alami seperti madu, gula dan <i>jaggery</i> dapat dijadikan sebagai bahan fiksasi pengganti NBF 10%.



Tabel 1 Lanjutan

Jurnal 8	Tissue Preservation with Natural Fixatives: an Immunohistochemical Evaluation (Majumdar, Barnali, <i>et al.</i> , 2016).	Mengevaluasi kemampuan zat fiksatif alternatif seperti madu dan <i>jaggery</i> .	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Mikroskopis	30 jaringan mukosa mulut kambing	Intensitas pewarnaan pada <i>jaggery</i> lebih baik daripada madu. Hasil <i>jaggery</i> sebanding dengan formalin.
Jurnal 9	<i>Analysis of Fixative Properties of Three Eco-friendly Substances: A Comparison with Formalin</i> (Kuriachan, Diana, <i>et al.</i> , 2017)	Menganalisis sifat fiksatif madu, <i>jaggery</i> dan gula dan membandingkannya dengan formalin.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Mikroskopis b. Skala 1-4	40 jaringan gingiva manusia.	Madu dan <i>jaggery</i> direkomendasikan sebagai fiksatif alami pengganti formalin.
Jurnal 10	<i>Instant Transport Media for Biopsied Soft Tissue Specimens: A Comparative Study</i> (Patil <sup>(2)</sup> , <i>et al.</i> , 2015)	Mengevaluasi kemampuan bahan alami seperti madu, <i>jaggery</i> , susu, dan es sebagai zat fiksati alternatif.	Eksperimental- <i>Comparative study</i>	Data primer a. Perbandingan waktu fiksasi b. Gambaran mikroskopis c. Skala 1-4	Spesimen mukosa bukal kambing.	<i>Jaggery</i> dengan konsentrasi 30% menunjukkan hasil terbaik diantara fiksasi alternatif lainnya.

## **PEMBAHASAN**

### **Fiksasi dalam bidang histopatologi**

Fiksasi merupakan langkah awal dalam pemrosesan jaringan (Chittemsetti, *et al.*, 2018). Fiksasi berperan utama dalam mencegah autolisis dan degradasi jaringan (Sinha, *et al.*, 2017). Tujuan utama fiksasi adalah untuk mempertahankan komponen jaringan tetap pada keadaan seperti masih hidup, mencegah pembusukan, autolisis dan meningkatkan indeks bias jaringan (Bhattacharyya, *et al.*, 2018). Formalin merupakan zat fiksatif yang banyak digunakan dalam pemrosesan jaringan karena kemudahannya, ekonomis, dan fiksasi yang cukup cepat (Titford & Horenstein, 2005).

### **Formalin diklasifikasikan sebagai zat dengan toksisitas tinggi**

Sejak beberapa tahun terakhir ada upaya penggantian zat formalin sebagai bahan fiksasi. Alasan penggantian formalin sebagai zat fiksasi alternatif karena memiliki sifat toksisitas tinggi. Ada beberapa badan penelitian yang menyatakan formalin sebagai zat dengan toksisitas tinggi yaitu badan *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), badan *International Agency of Research Cancer* (IARC), dan badan *American Federation of State, Country and Municipal Employees* (AFSCME). Menurut badan OSHA dan badan AFSCME menyatakan bahwa formalin sangat berbahaya, paparan secara akut dapat menyebabkan iritasi pada hidung, mata, dan tenggorokan, sesak nafas, batuk serta menimbulkan reaksi karsinogenik pada pengguna (Pratiwi, *et al.*, 2019; Sinha, *et al.*, 2017).

Setelah itu, penelitian dilakukan oleh badan IARC yang menyatakan formaldehid sebagai zat karsinogenik kelas 1 yang dapat menyebabkan neoplasma dan karsinoma nasofaring (Kuriachan, *et al.*, 2017).

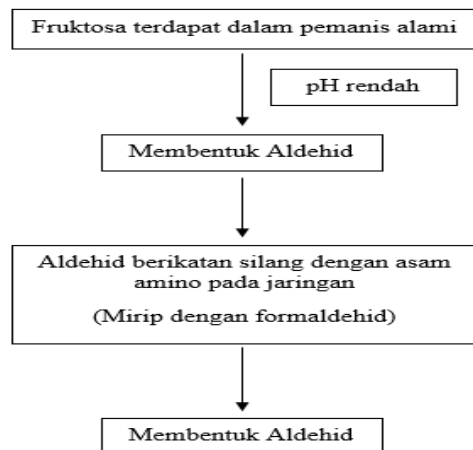
### **Penggunaan pemanis alami gula sebagai zat fiksasi alternatif**

Gula, *jaggery* maupun *khandsari* merupakan pemanis alami tradisional dari tebu. *Jaggery* memiliki kandungan sukrosa sekitar 65-85% (Ramaamoorthy, *et al.*, 2016). *Jaggery* memiliki sifat ramah lingkungan, ekonomis, cocok untuk pemrosesan jaringan di laboratorium, mudah ketersediaannya, serta tidak memerlukan peralatan tambahan (Patil<sup>(2)</sup>, *et al.*, 2015; Sinha, *et al.*, 2017; Bhattacharyya, *et al.*, 2018). Gula pasir merupakan gula yang diproduksi dari nira tebu. Harga gula pasir tergolong murah. Gula pasir mengandung kadar sukrosa sebesar 97,1% sehingga dapat dimanfaatkan sebagai zat fiksasi alternatif pengganti NBF (Pratiwi, *et al.*, 2018). *Khandsari* merupakan pemanis alami India yang diproduksi dari tebu yang dikristalisasi. Kadar sukrosa *khandsari* sebesar 94-98% (Rao, *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan Chittemsetti, *et al.*, (2018) merekomendasikan *khandsari* 30% dapat digunakan sebagai zat fiksasi alternatif dalam bidang histopatologi.

### **Mekanisme pemanis alami gula sebagai zat fiksasi alternatif**

Mekanisme pemanis alami dapat dijadikan sebagai zat fiksasi alternatif pengganti NBF 10% karena adanya kandungan sukrosa. Sukrosa pada pemanis alami pH rendah dihidrolisis menjadi fruktosa dan

glukosa dengan bantuan H<sub>2</sub>O (air suling). Kemudian fruktosa dalam suasana asam membentuk gugus aldehyd. Gugus aldehyd akan berikatan silang dengan asam amino yang terdapat pada jaringan (Patil<sup>(1)</sup>, *et al.*, 2013).



Gambar 1. Mekanisme Pemanis Gula sebagai Zat Fiksasi (Patil, *et al.*, 2013)  
**Perbandingan waktu fiksasi pemanis alami gula**

Berdasarkan beberapa jurnal, diperoleh waktu fiksasi yang baik pada pemanis alami gula, *jaggery* maupun *khandsari*. Hasil waktu fiksasi optimal *jaggery* 30% adalah 1 jam, 6 jam, 12 jam, 24 jam dan 48 jam yaitu tetap memberikan gambaran pengawetan jaringan yang optimal (Patil<sup>(2)</sup>, *et al.*, 2015; Sinha, *et al.*, 2017) *Khandsari* 30% dan gula pasir 10% waktu yang digunakan pada proses fiksasi yaitu waktu optimal 24 jam (Chittemsetti, *et al.*, 2018)

**Perbandingan konsentrasi pemanis alami gula**

Berdasarkan beberapa jurnal hasil, didapatkan konsentrasi optimum pemanis alami gula, *jaggery* dan *khandsari*. Konsentrasi optimum

pemanis alami gula dalam memfiksasi jaringan yaitu 10%, sedangkan *khandsari* 30%. *Jaggery* dapat memfiksasi jaringan pada konsentrasi 30% dan 100%. *Jaggery* 100% dapat digunakan dalam skala besar dengan penambahan kristal timol sebagai anti mikroba.

**Penilaian kualitas fiksasi dan gambaran mikroskopis jaringan**  
Menurut Sinha *et al.* (2017) kualitas jaringan dapat dinilai sebagai berikut:

Tabel 2. Kualitas Jaringan Berdasarkan Penyusutan Jaringan

Penyusutan Jaringan (mm)	Penilaian Kualitas Jaringan
>0,6 mm	1. Kurang baik
0,5-0,6 mm	2. Memuaskan
0,4-0,5 mm	3. Baik
0,3-0,4 mm	4. Sangat Baik

Penilaian kualitas morfologi jaringan setelah pewarnaan HE menurut Patil<sup>(2)</sup>, *et al.* (2017) terangkum dalam tabel berikut:

Tabel 3. Kriteria Histomorfologi

Kriteria	Skala (Setiap kriteria dinilai pada skala 1-4)
(A) Garis sel	(1) Kurang baik
(B) Detail sitoplasma	(2) Memuaskan
(C) Nuklear	(3) Baik
(D) Kualitas pewarnaan	(4) Sangat baik
(E) Morfologi keseluruhan	

**Perbandingan fiksasi pemanis alami gula dan NBF 10%**

Penilaian kualitas hasil fiksasi jaringan yang dilakukan meliputi berat, volume, penyusutan jaringan, serta gambaran mikroskopis jaringan setelah pewarnaan HE. Jaringan yang difiksasi menggunakan gula 10%, *jaggery* 30% dan 100% serta *khandsari* 100% yang dibandingkan dengan NBF 10% memperoleh nilai statistik (P>0,05). Artinya tidak terdapat perbedaan antara fiksasi menggunakan gula, *jaggery* dan *khandsari* yang dibandingkan dengan

NBF 10% dalam memfiksasi jaringan. (Sinha, *et al.*, 2017; Chittamsetti, *et al.*, 2018; Pratiwi, *et al.*, 2019).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan, penggantian formalin menggunakan pemanis alami sebagai zat fiksasi alternatif banyak digunakan di kalangan peneliti. Pemanis alami yang dimaksud diantaranya *jaggery* 30% dan 100%, *khandsari* 30%, dan gula pasir 10% mampu memberikan hasil setara dengan jaringan yang difiksasi dengan NBF 10%. Pemanis alami *jaggery* 30%, *khandsari* 30% dan gula pasir 10% dapat memberikan gambaran kualitas jaringan yang baik.

### Saran

Diperlukan adanya penelitian lanjutan mengenai pemanis alami selain *jaggery* (gula pasir dan *khandsari*, dll) dengan menggunakan jaringan patologis manusia untuk memastikan konsentrasi optimum yang dapat digunakan sebagai zat fiksasi pengganti NBF 10%.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bhattachryya, A., Gupta, B., Singh, A., Sah, K., & Gupta, V. (2018). *Probing Natural Substitute for Formalin: Comparing Honey, Sugar and Jaggery Syrup as Fixative*. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 9(1), 14-21.
- Chittamsetti, S., *et al.* (2018). Natural Substitutes for Formalin: A Boon to Histopathology. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(1), 143.
- Kuriachan, D., *et al.* (2017). *Analysis of Fixative Properties of Three Eco-Friendly Substances: A Comparison with Formalin*. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 8(2), 79-84.
- Material Safety Data Sheet. (2018). 10% *Neutral Buffered Formalin*. Fisher Scientific Part of Thermo Fisher Scientific. Kalamazoo: Richard Allan Scientific.
- Mescher. (2016). *Basic Histology*. Indiana University Bloomington, Indiana.
- Musyarifah, Z., & Salmiah, A. (2018). Proses Fiksasi Pada Pemeriksaan Histopatologik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(3), 443-453.
- Nuralim, E.R., Indriati, D., Rahayu, & Rachmad, S.B. (2017). Analisis perbandingan Fiksasi Menggunakan Larutan Formalin dan Larutan Carnoy pada Somit, *Neural Tube*, dan Vaskular Embrio Ayam Usia 48 Jam dengan Pewarnaan Hematoxilin-Eosin. *Jurnal Fakultas Kedokteran*. Universitas Brawijaya Malang, 4(1), 10-11.
- Patil, S.(1), 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.

- Patil, S.(2), Rao, R.S., Agarwal, A., & Raj, A.T. (2015). *Instant Transport Media for Biopsed Soft Tissue Specimens: A Comparative Study. Journal of Oral Pathology and Microbiology.*
- Pratiwi, N.Y., Durachim, A., Mahmud, D., & Agus, G. (2019). Perbandingan fiksasi menggunakan gula pasir tebu dan NBF 10% terhadap keutuhan sel. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, 11(2), 190-197.
- Ramaamoorthy, A., Ravi, S., Jeddy, N., Thangavelu, R., & Janardhanan, S. (2016). *Natural Alternatives for Chemicals Used in Histopathology Lab-A Literature Review. Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 10(11), EE01-EE04.
- Sinha, *et al.* (2017). *Comparative Efficacies of a Natural Fixative with a Conventional Fixative. Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*. 21 (3), 458.
- Susilowati, R. (2013). *Petunjuk praktikum mikroteknik*. Bagian histologi dan biologi sel FK UGM. Yogyakarta.
- Yuniarto, B. (2018). *Peran dan Tanggung Jawab ATLM dalam Laboratorium Patologi Anatomi*. Laboratorium Patologi Anatomi Cito Yogyakarta. Yogyakarta.