

CALVARIA : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

Vol (1) : 11, june and 2024 edition

PERBEDAAN KECEPATAN KESEMBUHAN LUKA INSISI ANTARA OLESAN GEL BUNGA ROSELLA (Hibiscus sabdariffa) DAN OLESAN EKSTRAK ETANOLIK DAUN KAYU MANIS (Cinnamomum burmanni) PADA TIKUS MENCIT PUTIH (Mus musculus)

Mohammed Taszriel Jatikusuma ¹, Muzaijadah Retno Arimbi ², Elizabeth Haryanti ³

ABSTRAK

Luka pasti dialami oleh setiap orang dan akan mengalami proses penyembuhan mulai dari fase inflamasi, fase poliferasi, dan fase maturasi dengan tujuan untuk mendapatkan kembali jaringan yang hilang atau rusak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kecepatan kesembuhan luka insisi antara olesan gel bunga rosella (Hibiscus sabdariffa) dan olesan ekstrak etanolik daun kayu manis (Cinnamomum burmanni) pada tikus mencit putih (Mus musculus). Penelitian ini menggunakan konsep desain penelitian True Experiment Design dengan post test control group dengan teknik purposive quota sampling yang kemudian untuk pengelompokannya menggunakan simple random sampling. Hasil uji Kruskal-Wallis Test menunjukan adanya perbedaan pada hari ke 13 dengan nilai p=0,006. Pada uji kelompok gel bunga rosella dan kelompok ekstrak etanolik daun kayu manis tidak

terdapat perbedaan yang bermakna (p=0,694) sehingga dapat diinterpretasikan bahwa tidak adanya perbedaan kecepatan kesembuhan dikarenakan waktu sembuh kedua variabel hampir dalam waktu yang sama. Rerata proses penyembuhan gel bunga rosella memiliki waktu paling cepat vaitu selama 1.46 ± 0.830 (hari ke 11) sedangkan kelompok olesan ekstrak etanolik daun kayu manis memiliki waktu sembuh $1,58 \pm 0,776$ (hari ke 13). Faktor intrinsik yang menyebabkan perlambatan kesembuhan luka adalah aktifitas tikus mencit yang tidak dapat dikontrol sehingga membuat proses penyembuhan luka menjadi tidak efektif. Faktor ekstrinsik yang menggangu berupa lingkungan yaitu sulit untuk mengontrol kebersihannya tiap waktu.

Kata kunci: Kecepatan, Kesembuhan Luka, Gel Bunga Rosella, Ekstrak Etanolik Daun Kayu Manis, Tikus Mencit Putih.

PENDAHULUAN

Luka merupakan suatu kondisi vang sering dialami setiap orang, dengan derajat tingkat keparahan ringan, sedang atau berat. Luka adalah rusak / hilangnya sebagian jaringan dari tubuh. Proses penyembuhan luka di jaringan yang rusak dapat dibagi menjadi tiga fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi yang merupakan kembali (remodeling) jaringan. Penyembuhan luka diperlukan untuk mendapatkan jaringan tubuh kembali utuh. Beberapa faktor yang mempunyai peran dalam mempercepat penyembuhan, yaitu faktor internal (dari dalam tubuh) dan faktor eksternal (dari luar tubuh). Faktor eksternal yang dapat mempercepat penyembuhan luka dan yaitu dengan cara irigasi luka menggunakan larutan fisiologis (NaCl 0,9%), povidone iodine dan penggunaan obat-obatan sintetik maupun alami lainnya(Wilantari, 2020). Salah satu metode alami yang digunakan dalam memfasilitasi proses

CALVARIA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

Vol (1) : 11, june and 2024 edition

penyembuhan luka adalah penggunaan produk seperti gel bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dan ekstrak etanolik daun kayu manis (*Cinnamomum burmanni*).

Penelitian ini akan mengangkat permasalahan terkait Apakah ada perbedaan kecepatan kesembuhan luka insisi antara olesan gel bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dan olesan ekstrak etanolik daun kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) pada tikus mencit putih (*Mus musculus*).

Oleh karena itu, sebelum menggali lebih dalam terkait permasalahan yang akan diteliti perlu diketahui terkait beberapa hal. Luka adalah rusaknya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma benda tajam maupun tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik atau gigitan binatang. Luka sendiri memiliki beberapa jenis diantaranya jika dilihat dari tingkat kontaminasinya terdiri atas, Clean Wounds (Luka bersih). Clean-contamined Wounds (Luka bersih terkontaminasi). Contamined Wounds (Luka terkontaminasi), Dirty or Infected Wounds (Luka kotor atau infeksi). Jika dilihat dari kedalaman dan luas luka dibedakan menjadi, Stadium I : Luka Superfisial (Non-Blanching Erithema). Stadium II: Luka "Partial Thickness". Stadium III : Luka "Full Thickness", Stadium IV: Luka "Full Thickness". Sementara dari waktu penyembuhan dibagi atas 3 yakni, Luka akut (Acute Wound) dan Luka kronis (Chronic Wound. Mekanisme proses luka merujuk (Smeltzer, S. C & Barre, 2017) dibagi menjadi, luka insisi (Incised wounds), luka memar (Contusion Wound), luka lecet (Abraded Wound), luka tusuk (Punctured Wound), Luka gigit, Luka tembus (Penetrating Wound), Luka Bakar (Combustio). Luka yang mengalami penyembuhan memiliki beberapa fase yakni, fase penyembuhan luka, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Penyembuhan luka ini dapat diklasifikasikan menjadi, Penyembuhan sekunder (sanatio secundam intentionem) dan enyembuhan primer (sanatio per primam intentionem). Perawatan luka adalah proses pembersihan dan pembalutan (dressing). Kesembuhan luka dipengaruhi oleh, usia, nutrisi, infeksi, sirkulasi, benda asing, keadaan luka, serta obat.

Tanaman rosella (*Hibiscus sabdariffa*) merupakan sejenis semak (perdu) yang ada pada seluruh wilayah tropis dunia. Asal rosella pertama dari Afrika Barat. Tanaman rosella ini memiliki dua varietas yang berbeda, yaitu (Subaryanti et al., 2020) *Hibiscus sabdariffa var. Altisima* dan *Hibiscus sabdariffa var. Sabdariffa*.



Gambar 1. Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*)

Morfologi tanaman rosella terdiri atas, batang, akar, daun, bunga, biji, dan dengan tipe perkembangbiakan generatif. Bunga rossella mengandung zat. Asam Askorbat (vitamin C), antosianin, flavonoid, asam amino, vitamin A dan B, Mineral, dan polifenol. Bunga rosella dapat bermanfaat dimana dapat mengatasi berbagai macam penyakit, contohnya adalah menurunkan asam urat (gout), meredakan peradangan (arthritis), bersifat stomakik (merangsang selera makan), dan dapat membantu menurunkan tekanan darah tinggi (hypertensi).

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) adalah salah satu jenis dari famili Lauraceae di Indonesia sendiri kayu manis sudah banyak dibudidayakan tentunya untuk diambil kulit kayunya yang biasa digunakan untuk bahan masakkan atau minuman, namun untuk daunnya sangat jarang digunakan faktanya daun kayu manis juga memiliki kandungan zat aktif yang hampir sama dengan kulitnya seperti antiinflamasi, antioksidan dan masih banyak lagi.



Vol (1) : 11, june and 2024 edition

Gambar 2. Kayu manis

Morfologi kayu manis terdiri atas, daun, bunga, buah, batang. Kayu manis mengandung zat, eugenol, cinnamic acid, antioksida. Kayu manis memiliki manfaat yakni (Intan et al., 2021), kayu manis telah lama digunakan sebagai rempah-rempah, namun hanya di bagian kulit batangnya saja padahal daun kayu manis juga memiliki banyak zat aktif yang sama bagus dengan batangnya.

Tikus mencit atau yang dikenal sebagai tikus rumah (house mouse) adalah kelompok hewan mamalia rodensia (pengerat) tikus ini sering dijumpai dengan warna keabuan dan albino (putih). Varian warna albino sering digunakan uji coba karena kurangnya pigmen yang dapat mempermudah observasi dan memiliki keturunan yang konsisten mempermudah untuk melakukan kontrol genetik selain itu tikus mencit ini memiliki beberapa sifat lain yaitu (Sukma, 2019). Bedasarakan referensi terdapat perbedaan diatas. kecepatan kesembuhan luka insisi antara gel bunga rosella (Hibiscus sabdariffa) dan olesan ekstrak etanol daun kavu manis (Cinnamomum burmanni) pada tikus mencit putih (Mus musculus).

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini akan menggunakan konsep desain penelitian True Experiment Design dengan post test control group, karena di penelitian ini menggunakan kelompok experiment dan kelompok kontrol. Penelitiaan ini dilaksanakan pada Mei 2024. Bertempat di laboratorium hewan coba Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Dalam penelitian ini populasi dan sample menggunakan tikus mencit putih sebanyak 15 ekor yang akan dibagi menjadi 3 kelompok. Dalam penelitian ini akan menggunakan teknik purposive quota sampling. Yang kemudian untuk pengelompokannya menggunakan simple random sampling. Untuk menghindari bias hasil penelitian maka akan ditentukan suatu kriteria sampel yaitu kriteria inklusi dan eksklusi. Pengolahan data dibantu menggunakan komputerisasi, hasil penelitian penyembuhan luka insisi didapatkan dari data rata – rata lama penyembuhan luka insisi dalam hitungan hari. Analisis data yang dipilih adalah skala data numerik dengan diuji terlebih dahulu normalitasnya dengan metode *Shapiro wilk* tes karena sampel yang kecil ≤50.

HASIL

Tabel 1. Rerata proses kesembuhan luka insisi

Hari	Rata Rata Kesembuhan	Rata Rata Kesembuhan	Rata Rata Kesembuhan
ke-	Kelompok Perlakuan	Kelompok Perlakuan	Kelompok Tanpa
	Olesan Gel Bunga Rosella	Olesan Ekstrak Etanolik	Perlakuan
		Daun Kayu Manis	
2	2	2	2
3	2	2	2
4	2	2	2
5	2	2	2
6	2	2	2,2
7	2	2	2,2
8	2	2	2,4
9	2	2	2,4
10	1,6	2	2,4
11	1,2	1,8	2,4
12	0,2	0,8	2,2
13	0	0	1,8
14	0	0	1,2



Keterangan : jumlah skor kesembuhan luka (vertikal), hari pengamatan luka (horizontal)



Keterangan : rerata skor wound base (vertikal), hari pengamatan luka (horizontal)

CALVARIA : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

Vol (1) : 11, june and 2024 edition

Tabel 2. Waktu penyembuhan luka

NO	Kelompok penelitian	Waktu kesembuhan (hari)	Krusskall wallis
1.	Gel bunga rosella	$1,46 \pm 0,830$	P = 0,006
2.	Ekstrak etanolik	1,58 ± 0,776	bermakna
	daun kayu manis		(signifikan)
3.	Tanpa perlakuan	2,09 ± 0,332	p<0,05

PEMBAHASAN

Pada tabel 1 dan gambar 1 menunjukkan jumlah skor yang diperoleh masing masing kelompok penelitian. Pada hari ke 2 semua kelompok mengalami penurunan skor sampai hari ke 14 terjadinya penurunan skor ini karena sudah mengalami proses penyebuhan luka yang dimulai dari fase infamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.

Pada gambar 1 menunjukan grafik proses perkembangan kesembuhan luka, pada hari pertama sampai hari ke 7 terjadi fase inflamasi. Kelompok gel bunga rosella, kelompok ekstrak etanolik daun kavu manis dan kelompok kontrol (tanpa perlakuan) pada fase inflamasi terlihat seperti tanda dan gejala klinis fase inflamasi berupa warna kemerahan (rubor) karena kapiler melebar, rasa hangat (kalor) karena meningkatnya perfusi, Nyeri (dolor) karena akumulasi eksudat dan pembengkakan (Sudarwati Dwi & Sumarni Woro, 2016). Kemudian pada gambar 2 menunjukkan grafik perbedaan proses rerata kesembuhan dilihat dari wound base, terlihat Kelompok perlakuan gel bunga rosella mengalami proses penyembuhan paling meskipun pada awal cepat. proses penyembuhan wound base tidak jauh berbeda dengan kelompok perlakuan lain. Hal ini memperlihatkan fase inflamasi kelompok gel bunga rosella berjalan efektif dan cepat.

Penurunan skor bisa terjadi karena penyempitan luas luka, dan keadaan wound base yang memperlihatkan fase menuju ke kesembuhan luka misalnya terlihat granulasi hingga berkembang menjadi epitelisasi. Perbaikan luka yang ditunjukan oleh penurunan skor ini memperlihatkan luka berada pada fase proliferasi. Tahap ini berlangsung dari hari ke 6 sampai dengan 2 minggu. Fibroblast (sel jaringan

penyambung) berfungsi untuk menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan baru. Fibroblast secara cepat mensistesis kolagen dan substansi dasar. Dua substansi ini membentuk lapisan perbaikan luka. Sebuah lapisan tipis dari sel epitel terbentuk melintasi luka dan aliran darah ada didalamnya, sekarang pembuluh kapiler melintasi luka (kapilarisasi tumbuh). Jaringan baru ini disebut granulasi jaringan adanya pembuluh darah, kemrahan dan mudah berdarah (Sumbayak, 2016).

Pada tabel 2, ditunjukan bahwa bunga rosella mempunyai angka rata-rata lebih cepat $(1,46 \pm 0,830)$ (hari ke 11) dari pada kelompok lain. Ini memeperlihatkan bahwa kelompok bunga rosella memiliki proses kesembuhan luka yang cepat dan efektif setiap harinya. Keadaan ini tidak terlepas dari kandungan gel bunga rosella memepengaruhi kesembuhan luka. Adapun kandungan gel bunga rosella berdasarkan pada penelitian In vivo telah menunjukkan bahwa gel bunga rosella dapat menyembuhan luka dengan langsung merangsang aktivitas makrofag dan fibroblas(Subaryanti et al., 2020).

Pada kelompok ekstrak etanolik daun kayu manis mengalami proses penyembuhan lebih lambat dari kelompok gel bunga rosella akan tetapi lebih cepat dari kelompok kontrol (tanpa perlakuan). Daun kayu manis memiliki efek yang membantu proses penyembuhan luka dengan mempercepat fase inflamasi serta mencegah terjadinya infeksi karena efek dari Cinnamaldehyde sebagai salah satu bahan aktif daun kayu manis yang menghambat pembentukan prostaglandin dan menekan aktifitas enzim siklooksiginase (Astika et al., 2022). Selain itu Cinnamaldehyde juga bersifat antibakteria antiinflamasi. menghambat serta membunuh mikroba berkhasiat mengatasi masalah peradangan jaringan.

Fase terakhir dari proses penyembuhan luka adalah fase maturasi, fase ini biasanya dimulai pada hari ke 24 sampai bertahun tahun setelah terjadinya luka tergantung dari kondisi luka. Luka yang tidak terlalu parah seperti luka insisi yang dilakukan dalam penelitian maka fase maturasi dapat terjadi lebih cepat dan pertumbuhan kolagen dapat

CALVARIA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

/ol (1) : 11, june and 2024 edition

mencapi puncaknya bahkan sebelum minggu kedua (Mustika et al., 2015).Kelompok penelitian bunga rosella mengalami penyembuhan total luka paling paling cepat hari ke 12 dan paling lambat pada hari ke 13, kelompok daun kavu penyembuhan total tercepat terjadi pada hari ke 13 dan paling lambat hari ke 14, sedangkan pada kelompok kontrol (tanpa perlakuan) belum mencapai penyembuhan total dalam waku 2 minggu, kelompok ini baru mengalami kesembuhan total dihari ke 16.

Hasil uji Kruskal-Wallis Test menunjukan adanya perbedaan pada hari ke 13 dengan nilai p=0,006. Hal ini menunjukan bahwa selain mempercepat fase inflamasi dan fase proliferasi gel bunga rosella juga mempercepat fase maturasi luka pada penelitian. Hal ini sesuai dengan penelitian (Hidayah nur, 2012) yang menunjukan bahwa olesan gel bunga rosella dapat mempercepat proses kesembuhan luka pada hewan. Uji beda waktu kesembuhan luka memperlihatkan ada beda yang signifikan pada semua kelompok yang artinya menujukkan bahwa adanya perbedaan waktu kesembuhan antara ketiga kelompok. Hal ini terjadi karena memang fase kesembuhan selain terjadi karena proses fisiologis juga terjadi karena faktor eksternal terutama pada pengobatan yang diberikan. Namun Pada uji Kelompok gel bunga rosella dan kelompok ekstrak etanolik daun kayu manis tidak terdapat perbedaan yang bermakna (p=0,694) ini menunjukan bahwa H0 diterima, tidak adanya perbedaan kecepatan kesembuhan dikarenakan waktu sembuh kedua variabel hampir dalam waktu yang sama.

Pada penelitian ini terdapat variabel pengganggu yang ditemukan meliputi faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik yang menyebabkan perlambatan kesembuhan luka adalah aktifitas tikus mencit yang tidak dapat dikontrol sehingga membuat proses penyembuhan luka menjadi tidak efektif. Faktor ekstrinsik yang menggangu berupa faktor lingkungan yaitu sulit untuk mengontrol kebersihannya tiap waktu.

KESIMPULAN

Kesimpulan hasil penelitian ini bahwa berdasarkan uji siginifikasi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara olesan gel bunga rosella dengan olesan ekstrak etanolik daun kayu manis. Dan berdasarkan hasil rerata proses penyembuhan gel bunga rosella memiliki waktu paling cepat yaitu selama $1,46\pm0,830$ (hari ke 11) sedangkan kelompok olesan ekstrak etanolik daun kayu manis memiliki waktu sembuh $1,58\pm0,776$ (hari ke 13).

KETERBATASAN PENELITIAN

Faktor internal dan ekstrinsik ditemukan menjadi variabel perancu dalam penelitian ini. Aktivitas tikus yang tidak terkendali merupakan komponen intrinsik yang memperlambat penyembuhan luka dan menjadikan proses penyembuhan tidak berguna. Faktor ekstrinsik yang menggangu berupa faktor lingkungan yaitu sulit untuk mengontrol kebersihannya tiap waktu.

DAFTAR PUSTAKA

- 1. Astika, R. Y., Sani K, F., & Elisma. (2022). *UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN KAYU MANIS (Cinnamomum burmanni) PADA MENCIT PUTIH JANTAN*.
 - https://pdfs.semanticscholar.org/7aa1/46b 2ef6e40ea8a32f759a5b5e774bf753886.p df?_gl=1*1hplefp*_ga*OTA1MTE2MD UxLjE2ODc3OTQzNTE.*_ga_H7P4ZT5 2H5*MTcwMjE4NzYxMi4yLjAuMTcw MjE4NzcwOS42MC4wLjA.
- 2. Firdaus, M. F., Apriali, K. D., Rahmawati, A., Afinasari, A., Aulia, S., & Zuhrotun, A. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Turbinaria ornata Dalam Sediaan Hidrogel Dikombinasikan Dengan **Epidermal** Human Growth Factor (hEGF). *Indonesian Journal of Biological* Pharmacy, *1*(2). https://doi.org/10.24198/ijbp.v1i2.37398
- 3. Hidayat, I., _ I., _ B., & Pratama, R. (2020). Pengaruh Pencucian Luka Operasi Elektif Bedah Saraf Menggunakan Dilusi Povidone Iodine Dan Pemberian Madu Untuk Mencegah Infeksi Daerah Operasi Di RSUD Dr. Zainoel Abidin Tahun 2018.

 Journal of Medical Science, 1(1). https://doi.org/10.55572/jms.v1i1.3
- I Kadek Avryo Artanugraha, Eka Indra Setiawan, & Ni Putu Dinda Mirayanti. (2023). Potensi Ekstrak Kulit Buah Manggis dalam Sediaan Salep sebagai

CALVARIA : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan

Vol (1) : 11, june and 2024 edition

- Pengobatan Topikal terhadap Bakteri Penyebab Bisul. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 1. https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v01.i 01.p41
- 5. Intan, K., Diani, A., & Nurul, A. S. R. (2021). Aktivitas Antibakteri Kayu Manis (Cinnamomum burmanii) terhadap Pertumbuhan Staphylococcus aureus. *JURNAL KESEHATAN PERINTIS* (*Perintis's Health Journal*), 8(2). https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.679
- 6. Mustika, D. G., Kardena, I. M., & Permanyun, G. P. (2015). Efektivitas Plester Luka pada Aplikasi Penutup Luka Insisi Pasca Operasi. *Bul. Vet. Udayana*, 7(2).
- 7. Sjamsuhidajat, & Jong, D. (2017). Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi 4 Vol. 1. In *Buku Ajar Ilmu Bedah*.
- 8. Smeltzer, S. C & Barre, B. G. (2017). buku medikal-bedah Brunner & Suddarth. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1(8).
- 9. Subaryanti, S., Triawan, A., & Poeloengan, M. (2020). Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) Sebagai Antibakteri. Sainstech: Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Sains Dan Teknologi, 23(1).
 - https://doi.org/10.37277/stch.v23i1.569
- Sudarwati Dwi, & Sumarni Woro. (2016).
 Uji Aktivitas Senyawa Antibakteri pada Ekstrak Daun Kelor dan Bunga Rosella. Indonesian Journal of Chemical Science, 5(1).
- 11. Sukma, P. (2019). Pengaruh Berbagai Konsentrasi Gel Sisik Ikan Mujair (Oreochromis mossambicus) Dalam Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Insisi Pada Mencit (Mus musculus) Jantan Sebagai Sumber Belajar Biologi. In *Krea-Tif: Jurnal Teknik Informatika*.
- 12. Sumbayak, E. M. (2016). Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Fk Ukrida*, 6(6).
- 13. Wilantari, P. D. (2020). Aktivitas Penyembuhan Luka Insisi dari Salep Daun Binahong (Anredera scandens (L.) Moq.). *Jurnal Farmasi Udayana*. https://doi.org/10.24843/jfu.2019.v08.i02
- 14. Hidayah, nur (2019). Formulasi Sediaan

- Gel Ekstrak Air Bunga Rosella (hibiscus sabdariffa l) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (oryctolagus cuniculus).
- 15. jurnal UIN Alauddin Makassar.

 http://repositori.uin-alauddin.ac.id/16503/1/NUR%20HIDAY

 AH_70100115065.pdf
- 16. Agarwal A, Virk G, Ong C, and du Plesis SS, 2014. Effect of Oxidative Stres on Male Reproduction. *Word J Mens Health*. 32(1): 1-17
- 17. Tirzitis G, and Bartosz G, 2010. Determination of Antiradical and Antioxidant Activity: Basic Principles and New Insights. *Acta Biochim Pol.* 57(1): 139–142.
- 18. Yunus AF, 2015. Potensi Ekstrak Daun Timo (*Kleinhovia hospital*) Sebagai Antioksidan Dan Antihiperlipidemia: Metode DPPH Dan Penghambatan Lipase In Vitro. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Jember. Jember.
- 19. O'Dell JR, 2012. *Rheumatoid Arthritis*. Goldman-Cecil Medicine 24th ed. Elsevier, Canada. 1681-1689
- 20. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Candidiasis.