Identifikasi Spesies Candida Pada Pasien Kandidiasis Vulvovaginalis dan Faktor Risikonya

Identification Of Candida Species in Vulvovaginalis Candidiasis Patients and Risk Factors

Masfufatun[1*], Diana Tri Ratnasari[2], Harya Narottama[3], Rini Purbowati[4], Noer Kumala Indahsari[1], Lusiani Tjandra[5]

[1]Department Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia
[2]Department Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia
[3]Department Obgyn, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia
[4]Department Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia
[5]Department Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

* Korespondensi Penulis:
Masfufatun, masfufatun@uwks.ac.id

Abstrak
Latar belakang: Candidiasis Vulvovaginalis (KVV) merupakan infeksi pada vulva dan/atau vagina akibat pertumbuhan berlebih dari Candida sp, terutama pada wanita usia reproduksi. Penyakit ini dapat mengganggu kesehatan fisik dan mental penderita. Berbagai laporan menyatakan bahwa *Candida albicans* merupakan agen aktif etiologi utama pada infeksi ini. Namun, spesies non-Candida albicans baru-baru ini muncul. Jadi tampaknya ada perubahan pola spesies Candida pada KVV. **Tujuan:** menganalisis faktor risiko dan mengidentifikasi spesies Candida pada pasien KVV di Surabaya. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain cross-sectional yang melibatkan 67 subjek penelitian dari pasien Klinik Ibu dan Anak Surabaya dengan keluhan keputihan. Pengumpulan data dilakukan dengan metode anamnesis, pengisian kuesioner, pemeriksaan fisik dan klinis, serta pemeriksaan laboratorium. Sampel sekresi/keputihan vagina pasien diambil menggunakan usapan steril dan diperiksa secara mikrobiologis dengan menumbuhkannya pada media *Sabraoud Dextrose Agar* (SDA). Isolat yang tumbuh pada media SDA diidentifikasi sebagai spesies Candida melalui produksi Chlamydoconidia pada media Corn Meal Agar, pembentukan tabung germinal dan kultur pada CHROMAgar. Analisis data faktor risiko dilakukan dengan menggunakan uji chi-square dengan tingkat signifikansi $p<0,05$. **Hasil:** Sebanyak 26 (38,84%) sampel dari 67 pasien dinyatakan positif KVV. Frekuensi tertinggi berada pada rentang usia 25 hingga 45 tahun, menggunakan kontrasepsi dan douches vagina. Gejala yang paling umum di antara pasien adalah keputihan abnormal dan iritasi vagina yang berhubungan dengan keputihan abnormal. Ada hubungan antara usia, penggunaan kontrasepsi, dan douches vagina dengan kejadian KVV ($p<0,05$). Hasil identifikasi Candida spp menunjukkan bahwa *Candida albicans* (44,5%) dan *Candida glabrata* (42,4%) lebih dominan pada pasien KVV dibandingkan spesies Candida lainnya. **Kesimpulan**: Usia, pemakaian alat kontrasepsi dan obat pembersih vagina merupakan faktor resiko KVV. Spesies *C. albicans* dan *C. glabrata* mendominasi spesies candida hasil isolasi dari pasien KVV. Oleh karena itu hasil klinis dan laboratorium perlu diperhatikan dan dipertimbangkan dalam memberikan pengobatan terbaik.

Kata Kunci: Spesies Candida, *Candida albicans*, Gejala Kandidiasis Vulvovaginal, Keputihan

Abstract
Background: *Vulvovaginal Candidiasis (VVC) is an infection of the vulva and/or vagina due to the overgrowth of Candida sp, especially in women of reproductive age. This disease affects both the physical and mental health of patients. Various reports claim that Candida albicans is the main etiological agent of the disease. However, non-Candida albicans species have recently emerged. So, there seems to be a change in the pattern of the Candida species that causes VVC.* ***Objective****: to analyze risk factors and identify Candida species in KVV patients in Surabaya.* ***Methods****: This study is an analytical study with a cross-sectional design involving 67 patients from the Women's and Children's Clinic in Surabaya with complaints of vaginal discharge. Data was collected using the anamnesis method by filling out questionnaires, performing physical*

and clinical examinations, and performing laboratory examinations. Samples of patient vaginal secretion/discharge were taken using sterile swabs and examined microbiologically by growing them on the Sabraoud Dextrose Agar (SDA) media. Isolates grown on SDA media were identified as Candida species through Chlamydoconidia production on the Corn Meal Agar media, germ tube formation and culture on CHROMAgar. Risk factor data analysis was performed using a Chi-Square test with a significance level of p<0.05. ***Results:*** *Twenty-two (32.84%) samples from 67 patients tested positive for KVV. Most patients were 25 to 44 years old, using contraceptives and vaginal douches. The most common symptoms among patients were vaginal irritation (45,6%) and itching, associated with abnormal vaginal discharge. There was a relationship between age, use of contraceptives, and vaginal douches with the incidence of KVV (p<0.05). The results of Candida spp identification showed that Candida albicans (44.5%) and Candida glabrata (42.4%) were more dominant in VVC patients than other Candida species.* ***Conclusion****: Age, use of contraceptives and vaginal cleansing drugs are risk factors for VVC. C. albicans and C. glabrata species dominated the candida species isolated from VVC patients. Therefore, clinical and laboratory results must be considered to provide the best treatment.*

Keywords: *Candida species, Candida albicans, vulvovaginal candidiasis symptoms, vaginal discharge*

Pendahuluan

Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) pada wanita merupakan penyebab vaginitis kedua setelah vaginosis bacterial.[1,2] Meningkatnya prevalensi KVV karena penggunaan antibiotik spektrum yang luas serta peningkatan kasus pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.[3] KVV pernah dialami oleh 75-80% wanita dalam masa hidupnya terutama pada masa usia subur atau produktif, 40-50% wanita bisa mengalami rekurensi KVV, dan 5% mengalami tipe berulang (terinfeksi minimal 4 kali dalam periode satu tahun).[4] Selain itu 20-50% wanita memiliki spesies Candida pada flora vaginanya tanpa menunjukkan gejala klinis apa pun.[4,5] Hal ini menyebabkan terjadi penurunan kualitas hidup, tekanan fisik dan psikologis bagi pasien, sehingga meningkatkan biaya perawatan kesehatan.[6] Data di Amerika disebutkan 13 juta pertahun kasus KVV dan merupakan penyakit dengan keluhan duh tubuh (*vaginal discharge*, *fluor albus*, keputihan) terbanyak setelah bacterial vaginosis.[7,1]

Hampir sepertiga dari pasien yang terinfeksi, didiagnosis dengan spesies kandida yang berbeda. *Candida albicans* adalah patogen yang paling sering di antara spesies kandida lainnya dan menyumbang 80% sampai 90% isolat jamur. Namun baru-baru ini sejumlah penelitian telah menunjukkan kecenderungan peningkatan infeksi akibat *Candida non- albicans*, seperti *C. glabrata*.[8] Hal ini diperkirakan karena penggunaan obat bebas yang meluas, terapi azole yang sudah lama digunakan dan pemberian obat anti jamur yang singkat.[6] Mengingat sebagian besar spesies *Candida non-albicans* (*C. glabrata, C. krusei*, dan *C. parapsilosis*) memiliki tingkat resistensi yang lebih tinggi terhadap obat antijamur, efeknya dapat mengancam jiwa.[9] Oleh karena itu,

penting dilakukan penyelidikan mikrobiologi tentang keberagaman spesies Candida untuk memastikan pengelolaan yang tepat dari infeksi Candida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko dan mengidentifikasi spesies Candida pada pasien yang berobat di Klinik Wanita dan Anak di Surabaya.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional.* Pengambilan sampel dilakukan dalam rentang bulan Desember 2021 sampai Desember 2023 di Klinik utama wanita dan anak di Surabaya. Sampel diperoleh dari 67 pasien wanita yang berobat ke Klinik Utama dengan keluhan keputihan.Penelitian ini dikonfirmasi oleh Komite Etik Universitas Tarbiat Modares, Teheran, Iran (Kode: No. 020/LE.003/IX/01/2021).

Proses sebelum dilakukan pengambilan sampel, setiap pasien mengisi kuesioner yang berisi tentang usia, status perkawinan, penggunaan alat kontrasepsi, penggunaan obat pembersih vagina, durasi gejala, tanda dan gejala kondisi saat ini. Kemudian dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik. Pasien yang memiliki tanda dan gejala berupa keputihan yang tidak normal (seperti susu pecah dan bergumpal-gumpal), gatal, inflamasi dan atau iritasi dimasukkan kategori kandidiasis vulvovaginalis (KVV). Pasien dengan empat atau lebih serangan diskrit KVV per tahun dikategorikan kandidiasis vulvovaginalis berulang (R-KVV).

Identifikasi Candida spp

Sampel secret vagina pasien dikultur pada medium SDA (sabouraud dextrose agar, Merck, Germany) yang mengandung 50 mg/L kloramfenikol, dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 48 jam. Setelah masa inkubasi, pada koloni yang tumbuh di media SDA dilakukan uji identifikasi spesies Candida menggunakan metode CHROMAgar dan pembentukan *germ tube*.

Satu koloni tunggal pada media SDA diambil secara aseptik dan dikultur pada media CHROMagar Candida (CHROMagar Candida Company, Paris dan Prancis). Media diinkubasi pada suhu 37°C selama 48 jam. Candida spp diidentifikasi sesuai dengan petunjuk warna koloni.[10,11]

Setiap isolat diinokulasi ke dalam tabung steril yang berisi fetal bovine serum janin sapi (0,5 mL) (FBS). Setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 2,5 jam, tabung diperiksa secara mikroskopis. *Germ tube* merupakan pembentukan pseudohypha yang berasal dari proses tunas blastoconidia, yang di dalamnya tidak ada septum pada persimpangan antar sel. Pembentukan

germ tube merupakan ciri khas *C.albicans* dan *C.dubliniensis*.

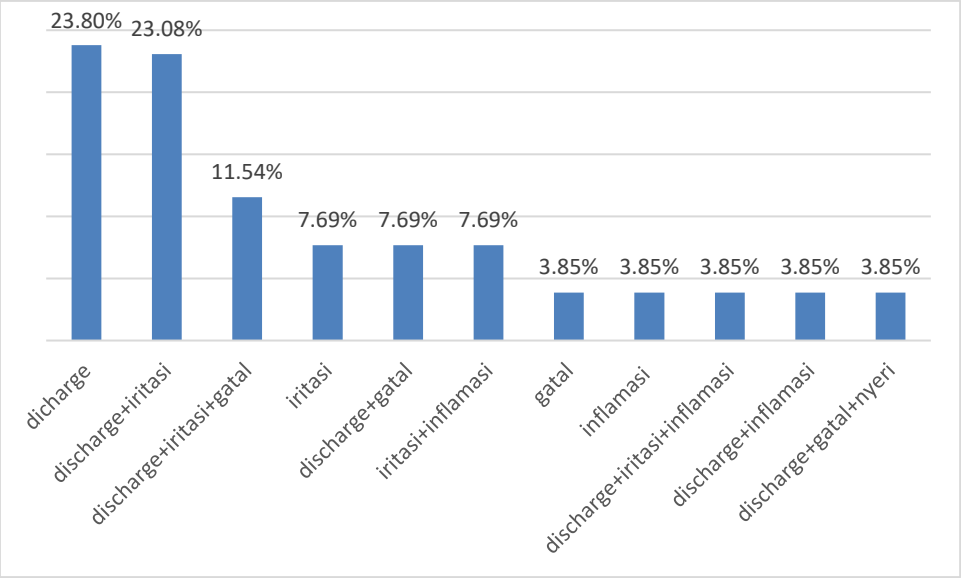
Koloni yang tumbuh pada SDA ditanam dalam tiga baris paralel pada fragmen media *Corn Meal Agar* yang diperkaya Tween 80 yang terletak di antara dua slide. Setelah diinkubasi pada suhu 30°C selama 72 jam dalam ruang lembab, dilakukan pengamatan mikroskopis. Spora bulat berdinding ganda merupakan *Clamydoconidia* yang merupakan ciri khas *C.albicans* dan *C.dubliniensis*

Hasil

Berdasarkan karakteristik diketahui bahwa sebagian besar responden berusia antara 40-49 tahun (40,3%), dengan riwayat menggunakan obat pembersih vagina setiap hari (34,33%), tidak menggunakan alat kontrasepsi (55,22%). Di antara respondensi yang menggunakan alat kontrasepsi, KB hormonal merupakan jenis yang paling umum digunakan (25,37%) (Tabel 1). Dari 67 responden, sekitar 38,81% responden mengalami KVV dan sebagian besar memiliki tanda dan gejala berupa keputihan yang tidak normal bersamaan iritasi (Gambar 1).

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Responden

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Usia (Tahun)		
15-24	4	5,97
25-44	38	56,72
45-64	24	35.82
>65	1	1.49
Pemakaian Obat Pembersih Vagina		
Pernah	45	67,16
Tidak pernah	22	32,84
Jenis KB		
KB Hormonal	22	25.37
KB Mekanik	13	19.41
Tidak KB	32	55.22
Kejadian KVV		
KVV	26	38.81
Non KVV	41	61.19



Gambar 1. Tanda dan Gejala Responden Kandidiasis Vulvovaginalis

Tabel 2. Hubungan Karakteristik dengan kejadian Kandidiasis Vulvovaginalis

Variabel		KVV		Non KVV		Total		*P* value
		n	%	n	%	n	%	
Usia pasien	15-24	0	0	4	100	4	100	
	25-44	16	42,11	22	57.89	38	100	
	45-64	10	41,67	14	58,3	24	100	0.045
	>65	0	0	1	100	1	100	
Jenis KB	KB Hormonal	10	45,45	12	54,55	22	100	0,028
	KB Mekanik	6	46,15	7	53,85	13	100	
	Tidak KB	10	31,25	22	68,75	32	100	
Pemakaian Obat Pembersih Vagina	Pernah	19	42,2	26	57,8	45	100	0.047
	Tidak pernah	7	31,8	15	68,2	22	100	

Berdasarkan Tabel 2, Kelompok usia 25-44 tahun memiliki jumlah kasus KVV yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. Nilai p-value sebesar 0,045 menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan secara statistik antara usia dengan kejadian KVV. Secara umum, frekuensi KVV cenderung lebih tinggi pada kelompok usia produktif (30-49 tahun) dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih muda atau lebih tua.

Pasien yang menggunakan KB mengalami proporsi kejadian KVV lebih tinggi daripada yang tidak menggunakan. Nilai p-value <0,00

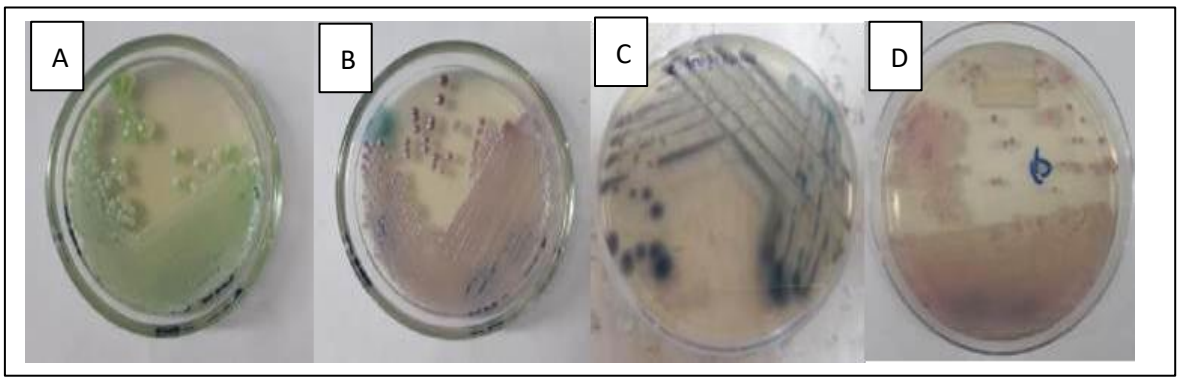
mencerminkan hubungan yang signifikan antara jenis alat kontrasepsi yang digunakan dengan kejadian Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV). Jenis KB tertentu mungkin lebih terkait dengan risiko mengalami infeksi jamur pada vagina.

Diantara kelompok pasien yang mengalami kejadian KVV, 42,2% nya adalah responden yang pernah menggunakan obat pembersih vagina. Nilai p-value yang kecil (0,047) menunjukkan hubungan yang signifikan antara frekuensi penggunaan alat pembersih vagina dengan kejadian KVV. Semakin sering seseorang menggunakan obat pembersih vagina, semakin tinggi risiko mereka mengalami KVV.

Hasil Identifikasi *Candida spp*

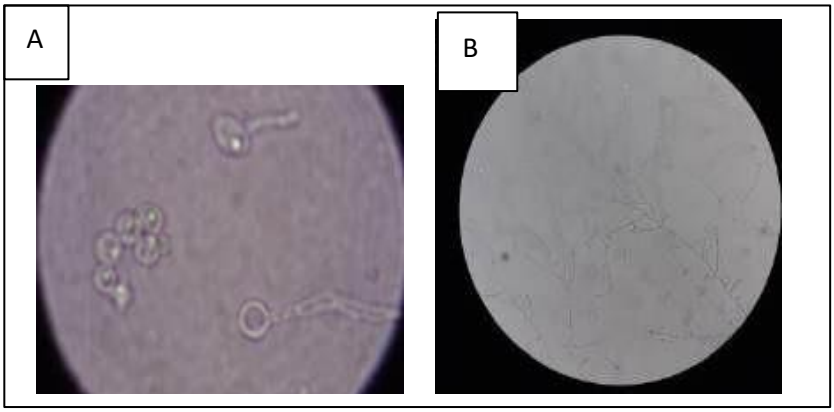
Dalam penelitian ini, dari 67 sampel sekret vagina yang dikultur pada media SDA, terdapat 33 isolat (49.3%) yang tumbuh dengan koloni berbentuk bulat dan berwarna putih susu/kream yang merupakan ciri khas *Candida spp*. Isolat Candida yang dikumpulkan dari pasien KVV diidentifikasi secara fenotip berdasarkan morfologi dan warna koloni pada CHROMagar, produksi *chlamydoconidia* dan pembentukan *germ tube.*

Pada kultur media CHROMAgar, dihasilkan Koloni dengan warna yang sangat berbeda, dan perbedaan ini semakin terlihat setelah inkubasi 48 jam (Gambar 2, tabel 5). Koloni yang tampak berwarna hijau pada medium CHROMagar tergolong dalam *C.albicans*. Isolat *C.glabrata* menghasilkan koloni berwarna ungu, isolat *C.kruesi* menghasilkan koloni berwarna merah muda, dan *C.tropicalis isolat* menghasilkan koloni berwarna biru.



Gambar 2. Identifikasi Candida spesies dengan medium CHROMagar Candida berdasarkan warna dan penampakan koloni; koloni; ((A) *C. albcnas; hijau*; (B). *C. glabrata*; ungu muda, (C) *C.tropicals*; biru metalik, dan (D) *C. crusei*; merah muda

Secara keseluruhan, dari 33 isolat yang diperiksa, 15 strain positif menghasilkan *germ tube* (Gambar 2a, Tabel 5 & 6), mampu menghasilkan *chlamidoconidia* pada *Corn Meal Agar* (Gambar 2b, Tabel 5 & 6) dan koloni nya berwarna hijau pada CHROMagar Candida. 15 isolat ini menunjukkan ciri khas spesies *C.albicans*.



Gambar 3. Hasil Kultur Jamur dengan Metode *Slide Culture* Pada Media *Corn Meal Agar* (A) dan metode *CHROMagar* (B)

Dalam penelitian ini, Prevalensi spesies *C. albicans dan Candida non-albicans* masing-masing adalah 45.5% dan 54.5%. Spesies *Candida non albcans* yang menyebabkan infeksi pada penelitian ini adalah *C. glabrata* (39,4%), dan selanjutnya *Candida tropicalis* (6.06%), *Candida krusei* (3.03%) dan *Candida sp* (6.06%).

Tabel 3. Identifikasi Candida Spesies dari Sampel Darah Berdasarkan Karakteristik Fenotipik

Spesies Candida	CROHMAgar	Pembentukan Germ Tube	Produksi Klamidokonidia	n	(%)
C. albicans	+(hijau)	+	+	15	44.5
C. non albicans:					
C. glabrata	+ (ungu)	-	-	14	42.4
C. tropicalis	+ (biru)	-	-	2	5.89
C. crusei	+ (merah muda)	-	-	1	2.94
Tidak teridentifikasi	+ (hijau)	-	-	2	5.89
			Jumlah spesimen	34	100

Pembahasan

Gejala yang ditimbulkan oleh infeksi Candidiasis vulvovaginalis yaitu timbulnya keputihan berwarna putih kekuningan disertai rasa gatal, terbakar dan berbau. Hal ini dikarenakan adanya pertumbuhan dari spesies Candida sp. yang tidak terkendali. Dalam penelitian ini, gejala yang paling umum yang tampak pada pasien KVV adalah discharge (keputihan yang bergumpal-gumpal seperti susu pecah) dan discharge bersamaan iritasi vagina pada pasien KVV sebagaimana Gambar 1. Hal ini sesuai dengan penelitian di Afrika, dimana 75.9% wanita KVV menunjukkan gejala keputihan, nyeri, dan gatal.[12] Gejala infeksi vagina disebabkan oleh hasil invasi sel epitel dan pembentukan hifa yang merusak jaringan epitel yang diinduksi oleh enzim hidrolase sehingga merusak jaringan epitel.[13]

Menurut Chunaifa et al. (2017), usia merupakan salah satu faktor penyebab dari infeksi KVV. Pada umumnya infeksi ini terjadi pertama kali pada usia masa subur namun dapat juga mengakibatkan infeksi berulang pada usia menopause[14] Pada penelitian ini wanita kelompok usia 40-49 tahun memiliki frekuensi KVV tertinggi (53,85%) (Tabel 2). Ada korelasi yang signifikan antara usia dan kejadian KVV (P = 0,013). Umur merupakan salah satu faktor predisposisi penyakit menular dimana semakin bertambahnya umur maka daya tahan tubuh akan semakin menurun sehingga muncul gejala kandidiasis. Pada usia 30-40 tahun merupakan usia reproduktif bagi wanita. Pada umur tersebut antibodi pelindung serviks berada pada tingkat yang rendah dan aktivitas seksual yang meningkat sehingga terjadi peningkatan kerentanan infeksi saluran reproduksi.[7] Selain itu pada usia reproduktif terdapat peningkatan hormone estrogen dimana hal ini mendukung peningkatan infeksi kandida dan menurunkan kemampuan sel epitel melawan infeksi kandida.[15]

Penggunaan KB menjadi salah satu faktor risiko terjadinya KVV pada penelitian ini. Pengguna KB hormonal memiliki proporsi kejadian KVV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Hal ini mengindikasikan bahwa penggunaan KB hormonal mungkin menjadi salah satu faktor risiko terjadinya KVV. Hal ini bisa jadi terkait dengan perubahan hormonal yang diinduksi oleh KB hormonal, yang dapat menciptakan lingkungan yang lebih kondusif bagi pertumbuhan jamur Candida penyebab KVV. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan Samosir, dimana terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian KVV.[16] Pada penelitian ini terdapat penggunaan kontrasepsi mekanik (jenis kondom dan

IUD) yang positif KVV. Penggunaan kondom yang tidak higienis atau tidak benar bisa menyebabkan keputihan. Bila terjadi keputihan maka hal tersebut juga dapat memfasilitasi tumbuhnya jamur Candida.

Pada hasil penelitian ini didapatkan persentase tertinggi yang mengalami KVV menggunakan obat pembersih vagina. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2019), penggunaan sabun pembersih vagina secara berlebihan dapat mengurangi keasaman pada vagina, sehingga mudah terinfeksi pada area vagina wanita.[17] Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Putri & Windarti (2022) yang menjelaskan bahwa pada penelitiannya remaja yang menggunakan cairan pembersih pada genetalianya hampir seluruhnya (60%) mengalami keputihan patologis.[18] Sebagian besar wanita memakai obat pembersih vagina bertujuan untuk membersihkan daerah vagina dari bakteri, jamur maupun kuman penyebab keputihan. Namun penggunaan obat pembersih vagina yang berlebihan justru akan memudahkan mikroorganisme masuk ke dalam sistem reproduksi karena pH dalam vagina menurun.[19] Sejalan dengan penelitian Oktavia (2022) bahwa penggunaan obat pembersih kewanitaan yang berlebihan akan merusak keasaman dalam organ kewanitaan. Sehingga rentan terhadap infeksi vagina. Pembersih kewanitaan dapat menyebarkan organisme penyebab infeksi sampai ke organ lainnya.[20]

Hasil kultur jamur pada penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dari Iran dan berbagai negara, spesies kandida yang paling banyak terlibat pada pasien KVV adalah *C. albicans* (67.7%), sedangkan C. glabrata 25.8%.[21] Faktor virulensi *C. albicans* adalah memiliki kemampuan untuk tumbuh baik dalam bentuk ragi, hifa, biofilm dan menghasilkan proteinase.[22] Sedangkan C. glabrata tidak dapat membuat hifa sejati namun mampu menghasilkan protease, fosfolipase, dan hemolisin, serta pembentukan biofilm. Adanya kemampuan membentuk biofilm ini, *C. albicans maupun C. glabrata* dapat menghindari respon imun inang dan menghasilkan resistens terhadap obat jamur.[23] Salah satu alasan yang dapat menjadi penyebab tingginya prevalensi spesies *Candida non-albicans* pada pasien KVV adalah respon *C. glabrata* yang buruk terhadap agen azole, terutama flukonazol.[24]

Kesimpulan

Faktor usia, penggunaan kontrasepsi dan obat pembersih vagina berhubungan dengan kejadian KVV. Spesies Candida penyebab KVV pada

penelitian ini didominasi *Candida albicans* dan *Candida glabrata.* Banyak faktor penting untuk diagnosis akhir, seperti korelasi pemeriksaan vagina dan manifestasi klinis dengan isolasi dan identifikasi jamur, jika memungkinkan mendapatkan terapeutik yang terbaik.

Ucapan Terima Kasih

Kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Universitas Wijaya Kusuma yang telah memberikan dana penelitian melalui program Enimas tahun 2024.

Daftar pustaka

1. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol. 2016;42(6):905–27.
2. Cassone A. Vulvovaginal C andida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2015;122(6):785–94.
3. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida sp. infections in patients with diabetes mellitus. J Clin Med. 2019;8(1):76.
4. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. Microorganisms. 2020;8(2):144.
5. Barresi G. Il rischio clinico nelle aziende ospedaliere: strumenti di analisi e profili di gestione. 2013;
6. Venugopal D, Husain K, Mustafa SA, Sabeen S. Epidemiology, risk factors and antimicrobial profile of Vulvovaginal Candidiasis (VVC): A study among women in the central region of Saudi Arabia. J Med Mycol. 2021;31(2):101049.
7. Narayankhedkar A, Hodiwala A, Mane A. Clinicoetiological characterization of infectious vaginitis amongst women of reproductive age group from Navi Mumbai, India. J Sex Transm Dis. 2015;2015(1):817092.
8. Kumari V, Banerjee T, Kumar P, Pandey S, Tilak R. Emergence of non-albicans Candida among candidal vulvovaginitis cases and study of their potential virulence factors, from a tertiary care center, North India. Indian J Pathol Microbiol. 2013;56(2):144–7.
9. Husni R, Bou Zerdan M, Samaha N, Helou M, Mahfouz Y, Saniour R, et al. Characterization and susceptibility of non-albicans Candida isolated from various clinical specimens in Lebanese hospitals. Front Public Heal. 2023;11:1115055.

10. Marinho SA, Teixeira AB, Santos OS, Cazanova RF, Ferreira CAS, Cherubini K, et al. Identification of Candida spp. by phenotypic tests and PCR. Brazilian J Microbiol. 2010;41:286–94.
11. Mahmoudi Rad M, Zafarghandi AS, Amel Zabihi M, Tavallaee M, Mirdamadi Y. Identification of Candida species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012(1):872169.
12. Apalata T, Longo-Mbenza B, Sturm AW, Carr WH, Moodley P. Factors associated with symptomatic vulvovaginal candidiasis: a study among women attending a primary healthcare clinic in Kwazulu-Natal, South Africa. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(3):410–6.
13. Zhu W, Filler SG. Interactions of Candida albicans with epithelial cells. Cell Microbiol. 2010;12(3):273–82.
14. Chunaifa L, Prabandari YS, Rahayujati B. Stres psikososial dan kejadian kandidiasis vulvovaginalis (KVV) pada wanita pekerja seks di Banyumas. Ber Kedokt Masy. 2017;33(7):331–4.
15. Tasik NL, Kapantow GM, Kandou RT. Profil kandidiasis vulvovaginalis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado periode Januari–Desember 2013. e-CliniC. 2016;4(1).
16. Samosir MY, Karo MB, Aritonang TR. HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN KANDIDIASIS VULVOVAGINALIS PADA AKSEPTOR KELUARGA BERENCANA. Binawan Student J. 2019;1(2):98–102.
17. Irnawati Y. HUBUNGAN PERSONAL HYGIENE DAN PENGGUNAAN CAIRAN PEMBERSIH VAGINA DENGAN KEJADIAN KEPUTIHAN PADA REMAJA PUTRI DI DESA WINONG KECAMATAN PATI KABUPATEN PATI. J Ilmu Kebidanan dan Kesehat (Journal Midwifery Sci Heal. 2019;10(1).
18. Putri W/, Penggunaan C, Pembersih G, Putri PA, Windarti Y. Penggunaan Cairan Pembersih Genetalia Terhadap Keputihan Pada Remaja. 2022;11(2):2549–5054.
19. Sofiyati S. The Relationship of Knowledge About Menstruation with Personal Hygiene Behavior in Young Women in Sutawinangun Village, Cirebon Regency. Cons Sanit J Heal Sci Policy. 2023;1(3):161–70.
20. Oktavia Y, Sari LP. Asuhan Kebidanan Kesehatan Reproduksi

Dengan Flour Albus. J Keperawatan Prof. 2022;3(2):123–30.

21. Ghajari A, Lotfali E, Ahmadi NA, Fassihi PN, Shahmohammadi N, Ansari S, et al. Isolation of different species of Candida in patients with vulvovaginal candidiasis from Damavand, Iran. Arch Clin Infect Dis. 2018;13(6).
22. Abirami G, Alexpandi R, Durgadevi R, Kannappan A, Veera Ravi A. Inhibitory effect of morin against Candida albicans pathogenicity and virulence factor production: An in vitro and in vivo approaches. Front Microbiol. 2020;11:561298.
23. Frías-De-León MG, Hernández-Castro R, Conde-Cuevas E, García-Coronel IH, Vázquez-Aceituno VA, Soriano-Ursúa MA, et al. Candida glabrata antifungal resistance and virulence factors, a perfect pathogenic combination. Pharmaceutics. 2021;13(10):1529.
24. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23(2):253–73.