

Peningkatan Risiko Infeksi Genital pada Pengguna SGLT-2 Inhibitor

Farah Fadhila Nasywa Purnomo¹, Hairrudin^{2*}, Laksmi Indreswari³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia

³Laboratorium Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember/ Laboratorium Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Jember/RSD dr. Soebandi Jember, Jawa Timur, Indonesia

Email: hairrudin.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

SGLT-2 inhibitor merupakan salah satu terapi farmakologis oral yang diberikan pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2. Risiko infeksi genitourinari pada pengguna SGLT-2 inhibitor masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis risiko infeksi saluran genitourinari pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang diterapi menggunakan *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT-2) inhibitor. Metode penulisan menggunakan desain penelitian tinjauan sistematis (*Systematic Review*). Pencarian jurnal dilakukan pada basis data *Pubmed Central*, *Science Direct* dan *Google Scholar* (pencarian hingga 17 Mei 2023) lalu diseleksi menggunakan *Flowchart PRISMA*. Studi yang diseleksi menggunakan design studi *cohort/observational studies* yang dibandingkan dengan terapi non-SGLT-2 inhibitor. Analisis data menggunakan metaanalisis. Hasil penelitian didapatkan 10 jurnal yang ditinjau secara sistematis tetapi hanya 6 jurnal yang dipat di metaanalisis dikarenakan heterogenitas yang tinggi. Empat jurnal dengan *outcome* infeksi saluran kemih yang dimetaanalisis menunjukkan risiko tidak signifikan (RR 0,98 95%CI 0,85-1,14; $p = 0,80$; $I^2=57\%$). Dua jurnal dengan *outcome* infeksi genital yang dimetaanalisis menghasilkan risiko 2,3 kali lipat lebih tinggi dibanding non-SGLT-2 inhibitor (RR 2,32 95%CI 2,04-2,64; $p < 0,00001$; $I^2=36\%$). Kesimpulannya terjadi peningkatan risiko infeksi genital pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang diterapi menggunakan *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT-2) inhibitor yang signifikan sedangkan peningkatan risiko infeksi saluran kemih tidak signifikan.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Infeksi Genital, Infeksi Saluran Kemih, Antidiabetes, SGLT-2 Inhibitor

ABSTRACT

SGLT-2 inhibitors are an oral pharmacological therapy given to patients with type 2 diabetes mellitus. The risk of genitourinary infections in SGLT-2 inhibitor users is still unclear. This study aims to analyze the risk of genitourinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors. The method uses a systematic review research design.. Journal searches were carried out on the Pubmed Central, Science Direct, and Google Scholar databases (search until 17 May 2023) and then selected using the PRISMA Flowchart. The selected studies used a cohort/observational study design compared to nonSGLT-2 inhibitor therapy. Data analysis using meta-analysis. The results showed that 10 journals were reviewed systematically, but only 6 journals were included in the meta-analysis due to high heterogeneity. Four journals with urinary tract infection outcomes that were meta-analyzed showed an insignificant risk (RR 0.98 95%CI 0.85-1.14; $p=0.80$; $I^2=57\%$). Two journals with meta-analyzed outcomes of genital infections resulted in a 2.3-fold higher risk compared to non-SGLT-2 inhibitors (RR 2.32 95%CI 2.04-2.64; $p<0.00001$; $I^2=36\%$). In conclusion, there was a significant increase in risk for genital infections while it was not significant for urinary tract infections.

Keywords: *Diabetes Mellitus Type 2, Genital Infection, Urinary Tract Infection, Antidiabetic, SGLT-2 inhibitor*

I. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes melitus (ADA, 2021). Diabetes melitus tipe 2 terjadi jika respons terhadap insulin berkurang (resistensi insulin) sehingga kerja insulin untuk mempertahankan homeostasis glukosa menjadi tidak efektif (Roden & Shulman, 2019; Goyal & Jialal, 2022). *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa di seluruh dunia terdapat 537 juta orang dewasa dengan rentang usia 20-79 tahun yang menderita penyakit diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783

juta pada tahun 2045 (IDF, 2021; Sun *et al.*, 2022). Indonesia menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia sekaligus merupakan satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk dalam daftar tersebut dengan total penderita sebanyak 10,7 juta jiwa (Kemenkes RI, 2020).

Terapi pada pasien DMT2 terdiri dari terapi nonfarmakologis dan farmakologis. Terapi nonfarmakologis dilakukan dengan perubahan pola makan dan gaya hidup (*lifestyle*) (Hocking *et al.*, 2024) sedangkan terapi farmakologis (obat-obatan) digolongkan menjadi beberapa golongan obat (Alam *et al.*, 2021). Salah satu golongan

obat tersebut adalah *sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor* (Gameil *et al.*, 2020, Giaccari, 2024). Obat golongan SGLT-2 termasuk obat antihiperqlikemik oral (Radellini *et al.*, 2021) yang disetujui *Food and Drug Administration (FDA)* untuk menurunkan kadar glukosa darah pada orang dewasa dengan DMT2 yang dikombinasi dengan terapi diet dan olahraga (FDA, 2018, Watanabe *et al.*, 2019).

Sodium-glucose co-transporter-2 termasuk obat antihiperqlikemik baru yang telah terbukti juga bermanfaat menurunkan hemoglobin yang terqlikosilasi (HbA1c), tekanan darah, dan berat badan (Hasan *et al.*, 2014; Simes & Mac Gregor, 2019). Pasien DMT2 yang memiliki komorbid penyakit kardiovaskular, aterosklerosis, penyakit ginjal, atau gagal jantung, direkomendasikan oleh *American Diabetes Association (ADA)* untuk menggunakan *SGLT-2 inhibitor* sebagai pilihan prioritas setelah metformin (ADA, 2021; Margonato *et al.*, 2021).

Pasien DM mengalami disfungsi sistem kekebalan sehingga mudah mengalami berbagai macam infeksi (Talapko *et al.*, 2022), misalnya infeksi genitourinari yang meliputi infeksi saluran kemih (ISK) dan infeksi genital (Hussain *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2022). Prevalensi ISK pada pasien DM diperkirakan mencapai 15,97% (Tegegne *et*

al., 2023). Fakta tersebut meningkatkan morbiditas dan pembiayaan sehingga perlu dilakukan mitigasi dan pemetaan faktor risiko infeksi genitourinari pada pasien DM. Salah satu faktor risiko yang masih kontroversi adalah penggunaan *SGLT-2 inhibitor*.

Suatu penelitian yang dilakukan terhadap pasien DMT2 yang diterapi *SGLT-2 inhibitor* menunjukkan sebanyak 5,3% mengalami infeksi saluran kemih (Khan, *et al.*, 2022). Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian lain yang menyatakan tidak ada hubungan antara terapi *SGLT-2 inhibitor* dengan peningkatan risiko kejadian infeksi genitourinari (Hussain *et al.*, 2021). Berdasarkan penjelasan di atas didapatkan bahwa sampai saat ini masih belum ada kejelasan mengenai risiko infeksi genitourinari pada pasien DMT2 yang diterapi menggunakan *SGLT-2 inhibitor* sehingga perlu dilakukan tinjauan sistematis dan metaanalisis.

II. METODE

A. Pencarian Literatur

Tinjauan sistematis dilakukan melalui pencarian literatur dari tiga *database* elektronik yaitu *Pubmed Central*, *Sciencedirect*, dan *Google Scholar*. Batas waktu diterapkan untuk studi ini yaitu pada

rentang tahun 2018-2023 (sampai dengan 17 Mei 2023). Penyusunan kata kunci menggunakan *Boolean Operator*. Sinonim kata kunci dicari dengan menggunakan *Medical Subject Heading (MeSH) database*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian di semua basis data yaitu ("*genitalia infection*" OR "*genital infection*" OR "*urinary tract infections*" OR "*genitourinary tract infections*") AND ("*diabetes mellitus type 2*" OR "*type 2 diabetes mellitus*") AND ("*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*" OR "*sglt2 inhibitor*"). Teknik sampling pada penelitian ini menggunakan *purposive sampling*, suatu teknik penentuan sampel dengan memperhatikan pertimbangan-pertimbangan tertentu (Mukherjee, 2020). Pertimbangan pada artikel ini dibagi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

a. Kriteria inklusi

1. Artikel penelitian sepenuhnya teks berbahasa Inggris.
2. Tahun terbit artikel dalam rentang waktu 2018-2023.
3. Artikel dapat diakses secara *full text*.
4. Artikel menggunakan *design study cohort/observational studies*. *Design cohort* dipilih karena sesuai untuk mempelajari efek paparan tertentu atau faktor risiko terhadap munculnya

suatu penyakit yang diikuti dari waktu ke waktu dan dibandingkan dengan kelompok lain yang tidak terpapar (Mukherjee, 2020).

b. Kriteria eksklusi

1. Artikel merupakan *narrative review*, *systematic review*, atau studi pustaka lainnya.
2. Skor telaah kritisi jurnal menggunakan *JBI critical appraisal* <50%.

B. Kualitas Jurnal dan Risiko Bias

Penilaian kualitas jurnal dan risiko bias pada studi ini dilakukan oleh dua orang peneliti (FFH dan HH) menggunakan *The JBI Critical Appraisal Tools*. *Checklist* yang digunakan adalah *checklist for cohort studies* dengan batas *cut off* dari telaah kritis jurnal ditentukan 50% dari skor total.

C. Analisis Data

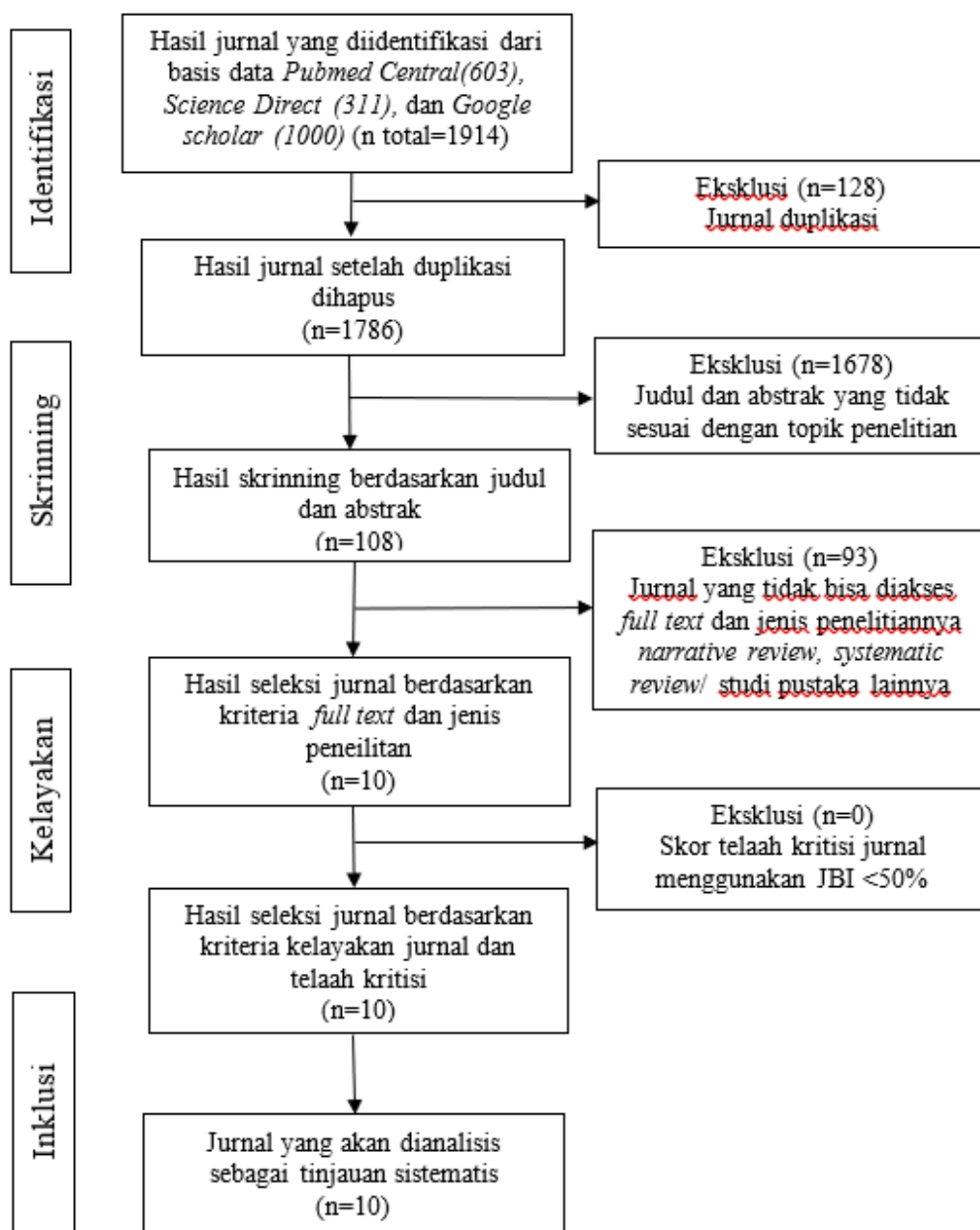
Analisis data dilakukan menggunakan metaanalisis dengan bantuan *software Revman 5.1*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian dari ketiga basis data *Pubmed Central*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* didapatkan sebanyak 1914 jurnal yang sesuai dengan kata kunci penelitian dan 10 jurnal terpilih setelah diseleksi dengan

Flowchart Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) (Gambar 1). Literatur yang didapat mempunyai jumlah sampel yang beragam, mulai dari ribuan hingga ratusan ribu dengan usia sampel lebih dari 18 tahun.

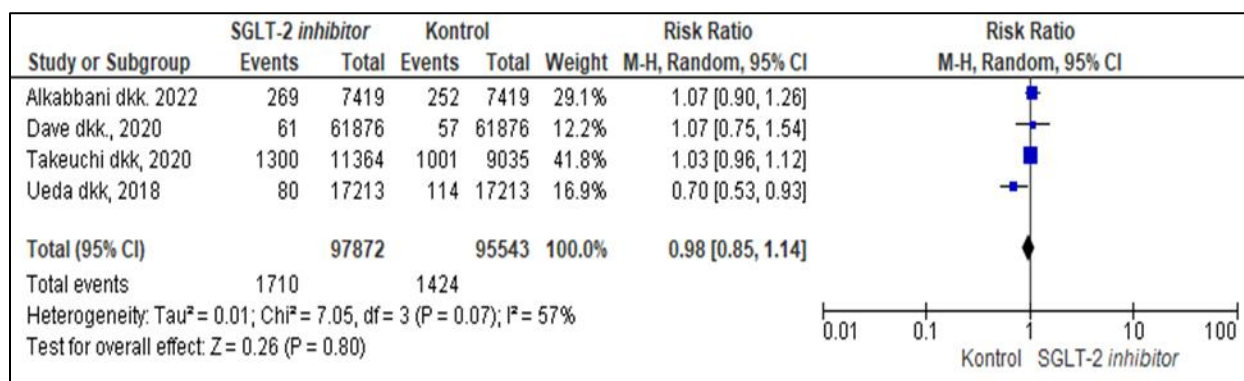
Durasi terapi yang diterima oleh sampel dalam rentang 6-12 bulan. Hasil penelitian dibedakan berdasarkan *outcome* menjadi ISK dan infeksi genital. Hasil ekstraksi data dari *outcome* ISK pada jurnal yang didapat sesuai *Flowchart PRISMA* dimuat dalam Tabel I.



Gambar 1. Hasil Seleksi *flowchart* PRISMA

Tabel I. Ekstraksi data *outcome* ISK

Penulis, Tahun	Negara	Sampel (N)	Even (N)
Ueda et al., 2018	Swedia & Denmark	17.213	80
Dave et al., 2020	Amerika Serikat	61.876	61
Takeuchi et al., 2020	Jepang	11.364	1.300
Varshney et al., 2021	Amerika Serikat	133	5
Alkabbani et al., 2022	Kanada& Amerika Serikat	7.419	269

**Gambar 2.** Hasil metaanalisis *outcome* ISK

Metaanalisis dengan *outcome* ISK dilakukan pada empat jurnal. Hal ini dikarenakan pada Varshney *et al.* (2021) jumlah sampel yang digunakan terlalu sedikit dibandingkan jurnal yang lain sehingga heterogenitas menjadi tinggi dan hasil yang didapat tidak akan valid. Berdasarkan hasil analisis tersebut ditemukan hasil bahwa intervensi SGLT2-*inhibitor* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap *outcome* ISK (RR 0,98 95%CI 0,85-1,14; $p=0,80$; $I^2=57\%$) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

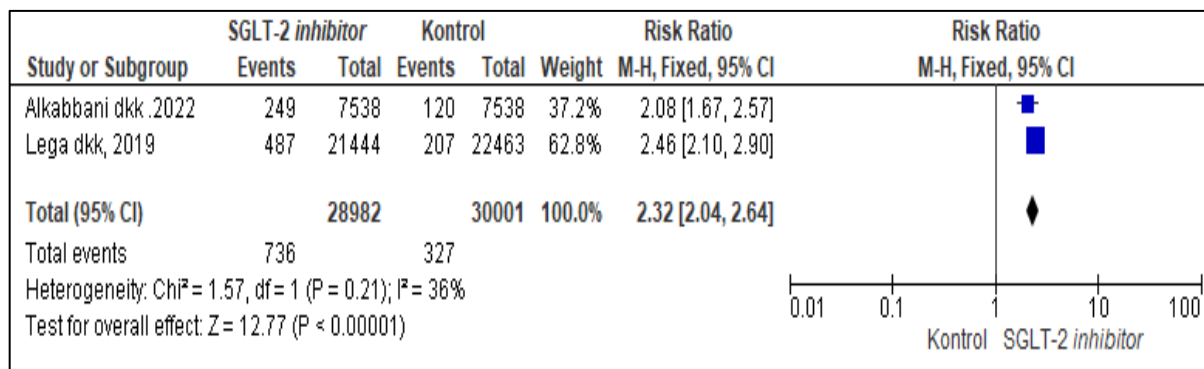
Ekstraksi data selanjutnya merupakan *outcome* infeksi genital yang sudah diseleksi

sesuai kriteria eksklusi dan inklusi yang dimuat dalam Tabel II. Desain metaanalisis dengan *outcome* infeksi genital dilakukan pada dua jurnal. Hal ini dikarenakan pada Dave *et al.* (2019) tidak dicantumkan jumlah data kejadian infeksi tetapi hanya menampilkan *Hazard Ratio* (HR), kemudian pada penelitian Yang *et al.* (2021) tidak didapatkan durasi terapi. Hasil metaanalisis yang dilakukan pada artikel penelitian Lega *et al.* (2019), McGovern *et al.* (2020), dan Alkabbani *et al.* (2022) masih didapatkan heterogenitas yang sangat tinggi menyebabkan hasil yang didapat tidak akan valid.

Tabel II. Ekstraksi data *outcome* Infeksi Genital

Penulis, Tahun	Negara	Sampel (N)	Even (N)
Dave et al., 2019	Amerika Serikat	143.034	-*
Lega et al., 2019	Kanada	21444	487
McGovern et al., 2020	<i>United Kingdom</i>	21008	1463
Yang et al. 2021	Korea Selatan	7738	473
Alkabbani et al., 2022	Kanada & Amerika Serikat	7538	249

(*) : tidak dijelaskan

**Gambar 3.** Hasil metaanalisis *outcome* infeksi genital

Berdasarkan hasil analisis *forest plot* pada (Gambar 3) didapatkan bahwa intervensi SGLT2 *inhibitor* berpengaruh secara signifikan terhadap *outcome* infeksi genital (RR 2,32 95%CI 2,04-2,64; $p < 0,00001$; $I^2 = 36\%$) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penelitian Ueda *et al.* (2018) mendapatkan hasil bahwa penggunaan SGLT-2 *inhibitor* dibandingkan dengan agonis GLP-1 meningkatkan ISK berat (IR 5,4 HR 6,0 95%CI 0,89–0,67), tetapi peningkatan risiko ini tidak signifikan. Penelitian yang dilakukan pada 2 penelitian kohort dengan kontrol yang berbeda yakni

DPP-4 *inhibitor* dan GLP-1 RA didapatkan hasil risiko kejadian ISK pada pasien yang mengonsumsi SGLT-2 *inhibitor* lebih tinggi dibandingkan dengan obat antidiabetes non-gliflozin lainnya (Dave *et al.*, 2019).

Penelitian lain juga menemukan bahwa SGLT-2 *inhibitor* dibandingkan antidiabetes lainnya tidak berhubungan dengan meningkatnya risiko ISK secara signifikan (Takeuchi *et al.*, 2021; Varshney *et al.*, 2021). Peningkatan risiko ISK tidak berbeda walaupun pemberian jenis obat SGLT-2 *inhibitor* dan dosis yang berbeda. Hal ini didukung dengan analisis yang dilakukan bahwa tidak menunjukkan bukti

modifikasi efek berdasarkan jenis kelamin sehingga memberikan jaminan bahwa penggunaan SGLT-2 *inhibitor* tidak terkait dengan risiko kejadian ISK yang lebih tinggi atau kejadian ISK berulang (Alkabbani *et al.*, 2022b). Risiko lebih tinggi mengalami ISK berulang setelah pemberian SGLT-2 *inhibitor* dapat terjadi pada pasien diabetes yang memiliki eGFR <45 ml/menit/1,73 m², penyakit jantung koroner, dan gangguan *mood*. Penurunan eGFR tersebut menandakan kemampuan filtrasi ginjal mengalami gangguan berat sehingga efek peningkatan glikosuria yang ditimbulkan oleh SGLT-2 *inhibitor* akan memicu pertumbuhan bakteri di saluran genitourinari (Chandrashekar *et al.*, 2021). Mekanisme peningkatan ISK pada pasien dengan komorbid penyakit jantung koroner dan gangguan *mood* belum diketahui dengan jelas (Lin *et al.*, 2022).

Risiko infeksi genital meningkat dengan signifikan pada pasien DMT2 yang mengonsumsi SGLT-2 *inhibitor* sesuai dengan lima artikel penelitian yang telah didapatkan. Penelitian Lega *et al.* (2019) menemukan bahwa terdapat peningkatan risiko infeksi genital yang signifikan pada pengguna SGLT-2 *inhibitor* dibandingkan obat antidiabetes golongan lainnya. Hubungan antara penggunaan SGLT-2

inhibitor dan pasien DMT2 meningkatkan risiko infeksi genital sekitar tiga kali lipat (2,68-4,45 kali) (Dave *et al.*, 2019) dibandingkan dengan kelas obat anti-diabetes lainnya. Kejadian infeksi kandida juga signifikan terlihat dalam bulan pertama inisiasi SGLT-2 *inhibitor* juga terus meningkat selama terapi (Dave *et al.*, 2019). Peningkatan risiko infeksi mikotik 1,5 kali lipat hingga memerlukan penggunaan obat antijamur setelah konsumsi SGLT-2 *inhibitor* dengan risiko terbesar terjadi dalam 90 hari pertama setelah pengobatan (Adimadhyam *et al.*, 2019; Talapko *et al.*, 2022).

Konsumsi SGLT-2 *inhibitor* dalam kurun waktu setahun menyebabkan infeksi genital lebih umum terjadi dibandingkan dengan DPP-4 *inhibitor* terutama pasien yang mempunyai riwayat infeksi genital (McGovern *et al.*, 2020). Hipotesis biologis menunjukkan kemungkinan modifikasi efek berdasarkan jenis kelamin karena aktivitas estrogen pada mukosa vagina wanita usia reproduksi atau wanita yang menggunakan kontrasepsi oral atau terapi penggantian hormon dapat meningkatkan kondisi pertumbuhan kandida (Talapko *et al.*, 2022), predisposisi kolonisasi dan mengakibatkan infeksi (Alkabbani *et al.*, 2022a). Kejadian infeksi dapat dialami juga pada pasien wanita

yang sudah lanjut usia. Wanita dengan kondisi pascamenopause mengalami penurunan stimulasi estrogenik dan kandungan glikogen sebelum diterapi dengan SGLT-2 *inhibitor*. Namun, karena adanya ekskresi glukosuria yang tinggi disertai dengan gangguan mikrovaskuler akibat diabetes sehingga memungkinkan untuk terjadi kolonisasi kandida dan meningkat setelah konsumsi SGLT-2 *inhibitor* (Yokoyama *et al.*, 2019; Talapko *et al.*, 2022). Faktor lain yang berhubungan dengan infeksi genital pada pasien DMT2 diantaranya obesitas, HbA1c>7,0% pada saat memulai pengobatan SGLT-2 *inhibitor*, durasi diabetes lebih dari 10 tahun, dan penggunaan sulfonilurea ditambah insulin secara bersamaan (Katrina *et al.*, 2022).

Mekanisme patofisiologis yang menyebabkan infeksi pada pasien DMT2 yang diterapi SGLT-2 *inhibitor* diakibatkan adanya proses reabsorpsi glukosa dengan menghambat protein SGLT-2 yang ada di tubulus kontortus proksimal ginjal dan memfasilitasi ekskresinya melalui urin sehingga meningkatkan glukosuria, dan kerentanan faktor risiko infeksi (Yang *et al.*, 2022). Glukosuria kemungkinan menjadi mekanisme utama yang mengakibatkan perkembangan ISK terkait dengan penggunaan SGLT-2 *inhibitor*

(Chandrashekar *et al.*, 2021). Tidak hanya glukosuria, tetapi juga kemungkinan mekanisme lain tampaknya berperan dalam perkembangan ISK yang terjadi setelah penggunaan SGLT-2 *inhibitor* pada pasien DMT2 diantaranya kebersihan yang buruk, hidrasi yang tidak memadai atau obesitas juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan risiko ISK (Tanriverdi *et al.*, 2023). Patogenesis infeksi genital yang berbeda dengan ISK menyebabkan infeksi yang dihasilkan tidak signifikan pada ISK. Hal ini kemungkinan dikarenakan adanya efek diuresis dan poliuria yang dimunculkan oleh SGLT-2 *inhibitor*, di mana peningkatan laju urin pada sistem saluran kemih dapat mengurangi jumlah bakteri urin dan/atau mencegah menempelnya bakteri patogen di sel-sel saluran kemih (Fralick & MacFadden, 2020).

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan dari tinjauan sistematis dan metaanalisis yang telah dilakukan adalah terjadi peningkatan risiko pada *outcome* infeksi genital, tetapi tidak terjadi peningkatan risiko ISK pada pasien DMT2 yang diterapi SGLT-2 *inhibitor*. *Outcome* infeksi genital meningkat seiring lamanya mengonsumsi SGLT-2 *inhibitor* sedangkan kejadian ISK tidak meningkat.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2021). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1), S15–S33. | <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Adimadhyam, S., Schumock, G. T., Calip, G. S., Smith Marsh, D. E., Layden, B. T., & Lee, T. A. (2019). Increased risk of mycotic infections associated with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a prescription sequence symmetry analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(1), 160–168. <https://doi.org/10.1111/BCP.13782>
- Alam, S., Hasan, M. K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, M. F., & Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. *Diabetology*, 2(2). <https://doi.org/10.3390/diabetology2020004>
- Alkabbani, W., Zongo, A., Minhas-Sandhu, J. K., Eurich, D. T., Shah, B. R., Alsabbagh, M. W., & Gamble, J. M. (2022a). Five comparative cohorts to assess the risk of genital tract infections associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors initiation in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 39(8). <https://doi.org/10.1111/dme.14858>
- Alkabbani, W., Zongo, A., Minhas-Sandhu, J. K., Eurich, D. T., Shah, B. R., Alsabbagh, M. W., & Gamble, J. M. (2022b). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score–matched Population-based Cohort Study. *Canadian Journal of Diabetes*, 46(4), 392–403.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.12.005>
- Chandrashekar, M., Philip, S., Urology, A. N.-... J. of, & (2021). Sodium glucose-linked transport protein 2 inhibitors: An overview of genitourinary and perioperative implications. *Wiley Online Library*. Retrieved May 19, 2023, from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iju.14624>
- Dave, C. V., Schneeweiss, S., Kim, D., Fralick, M., Tong, A., & Paterno, E. (2019). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections. *Annals of Internal Medicine*, 171(4), 248–256. <https://doi.org/10.7326/M18-3136>
- Dave, C. V., Schneeweiss, S., & Paterno, E. (2019). Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(2), 434–438. <https://doi.org/10.1111/dom.13531>
- FDA. (2018). *FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
- Fralick, M., & MacFadden, D. R. (2020). A hypothesis for why sodium glucose co-transporter 2 inhibitors have been found to cause genital infection, but not urinary tract infection. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(5), 755–758. <https://doi.org/10.1111/dom.13959>

- Gameil, M.A., Abdelgawad, M.S., Bahgat, M.H., Elsebaie, M.H., Marzouk, R.E. (2020). Influence of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on fatty liver index parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Egyptian Journal Internal Medicine*, 32, (12). <https://doi.org/10.1186/s43162-020-00013-0>
- Giaccari, A. (2024). Expanding the use of sgl2i in diabetes beyond type 2. *Diabetes Care*, 47(1), 50–51. <https://doi.org/10.2337/dci23-0065>
- Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Type 2 Diabetes. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253>
- Hasan, F. M., Alsahli, M., & Gerich, J. E. (2014). SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(3). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.014>
- Hocking, S.L., Markovic, T.P., Lee C.M.Y., Picone, T.J., Gudorf, K.E., Colagiuri, S. (2024). Intensive lifestyle intervention for remission of early type 2 diabetes in primary care in Australia: DiRECT-Aus. *Diabetes Care*, 47(1), 66-70. <https://doi.org/10.2337/dc23-0781>
- Hussain M, Hussain A, Rehman H ur, Iqbal J. Prevalence of Genitourinary Infections with Sodium Glucose Co-transporter-2 (sglt2) inhibitors in patients with type 2 diabetes. (2021). *Pakistan J Med Heal Sci*, 15(10), pp:2804–2807. <https://doi.org/10.53350/pjmhs2115102804>
- IDF. (2021). Diabetes around the world in 2021. <https://diabetesatlas.org>
- Katrina, M., Caro, C., Cunanan, E. C., & Kho, S. A. (2022). *Incidence and Factors associated with Genitourinary Infections among patients with Type 2 Diabetes Mellitus on SGLT2 Inhibitors: A single retrospective cohort study*. <https://ssrn.com/abstract=4031566>
- Kemenkes. (2020). *Tetap Produktif, cegah dan Atasi Diabetes Melitus*. Infodatin Diabetes Melitus Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Khan S, Hashmi MS, Rana MA, Zafar GM, Asif S, Farooq MT, et al. (2022). Frequency of Urinary Tract Infections in Type 2 Diabetic Patients Taking Dapagliflozin. *Cureus*, 14(1) :7–11. <https://doi.org/10.7759/cureus.21720>
- Lega, I. C., Bronskill, S. E., Campitelli, M. A., Guan, J., Stall, N. M., Lam, K., McCarthy, L. M., Gruneir, A., & Rochon, P. A. (2019). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(11), 2394–2404. <https://doi.org/10.1111/dom.13820>
- Lin, Y.-H., Lin, C.-H., Huang, Y.-Y., Tai, A.-S., Fu, S.-C., Chen, S.-T., & Lin, S.-H. (2022). Risk factors of first and recurrent genitourinary tract infection in patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 186, 109816. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109816>
- Margonato, D., Galati, G., Mazzetti, S., Cannistraci, R., Perseghin, G., Margonato, A., & Mortara, A. (2021). Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Failure Reviews*, 26(2). <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10024-2>
- Mukherjee, S.P. (2020). *A Guide to research*

- methodology*, Taylor & Francis Group, New York, USA
- Radellini, S., Vigneri, E., Guarnotta, V., Panto, F., Giordano, C. (2021). One year of dapagliflozin add-on therapy ameliorates surrogate indexes of insulin resistance and adiposity in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 12(6),1677-1688. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01056-4>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Tegegne, K.D., Wagaw, G.B., Gebeyehu, N.A., Yirdaw, L.T., Shewangashaw, N.E., et al. (2023). Prevalence of urinary tract infections and risk factors among diabetic patients in Ethiopia, a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 18(1): e0278028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278028>
- Talapko, J., Meštrović, T., & Škrlec, I. (2022). Growing importance of urogenital candidiasis in individuals with diabetes: A narrative review. *World Journal of Diabetes*, 13(10). <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i10.809>
- Tanrıverdi, M., Baştemir, M., Demirbakan, H., Ünalın, A., Türkmen, M., & Tanrıverdi, G. Ö. (2023). Association of SGLT-2 inhibitors with bacterial urinary tract infection in type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 6–13. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01464-6>
- Ueda, P., Svanström, H., Melbye, M., bmj, B. E.-. (2018). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.Com.* from <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4365>
- Varshney, N., Billups, S. J., Saseen, J. J., & Fixen, C. W. (2021). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older adults with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 12. <https://doi.org/10.1177/2042098621997703>
- Watanabe, Y., Kuribayashi, N., Uchida, D., Suzuki, D., Kato, M., Nagayama, D., et al., (2019). Study protocol for the effects of formula diet with dapagliflozin on metabolic improvement and body composition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, 10(1), 311-321. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0555-5>
- Yang, H., Choi, E., Park, E., Na, E., Chung, S. Y., Kim, B., & Han, S. Y. (2022). Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. In *Pharmacology Research and Perspectives* (Vol. 10, Issue 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/prp2.910>
- Yokoyama, H., Nagao, A., Watanabe, S., & Honjo, J. (2019). Incidence and risk of vaginal candidiasis associated with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in real-world practice for women with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 10(2), 439–445. <https://doi.org/10.1111/JDI.12912>