



Melda Bahap¹, Pınar Bakır Ekinci², Ege Semiz³, Aygin Bayraktar Ekincioğlu⁴, Kutay Demirkan⁵

DOI: 10.17942/sted.598625

Geliş/Received : 03.07.2019
Kabul/Accepted : 08.10.2019

Öz

Obezite çok sayıda enfeksiyon hastalığı ile yakından ilişkilidir. Bu enfeksiyonların yönetiminde obez bireylerde görülen fizyolojik değişiklikler sebebiyle zorluklar yaşanmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin değişmesine sebep olmaktadır. Farmakokinetik olarak dağılım hacmi ve ilaç klirensi; farmakodinamik olarak ise, minimum inhibitör konsantrasyon ve eğri altında kalan alan önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak normal vücut ağırlığına sahip hastalar için verilen ilaç dozları obez hastalarda ya yetersiz tedavi dozu ya da nefrotoksisite, hepatotoksisite gibi istenmeyen durumlara sebep olmaktadır. Özellikle vücut ağırlığına göre dozları belirlenen ilaçlarda hesaplanan doz gerçek vücut ağırlığına dayandığından bazı ilaçların dozlarında değişiklik yapılması gerekebilmektedir. Bunun için çeşitli vücut ölçüsü tanımlayıcıları geliştirilmiş ve formüle edilmiştir. Obez bireylerde hangi yöntemin kullanılacağı ilacın fizikokimyasal özelliklerine göre belirlenmektedir. Bu derleme ile obez hastalarda farmakokinetik ve farmakodinamik değişimlerin incelenmesi, antimikrobiyal ilaç dozlarının doğru ve akılcı şekilde kullanımının sağlanması için doz değişikliklerinin gerekli olup olmadığı, hangi vücut ölçüsü tanımlayıcısının kullanılması gerektiği ile ilgili güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Obezite, Farmakokinetik, Farmakodinamik, Doz, Antibiyotik, Antifungal, Antiviral, Klinik eczacı

Abstract

Obesity is closely associated with a great number of infectious diseases. Certain challenges are experienced in the management of these infections due to the physiological changes in obese individuals. These physiological changes lead to alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of antimicrobial drugs. In terms of pharmacokinetics, the volume of distribution and the clearance of the drug; with regard to pharmacodynamics, the minimum inhibitory concentration and area under the curve play an important role in drug treatment. Consequently, administration of drug doses which are applicable to normal weight patients causes either inadequate treatment or undesirable outcomes such as nephrotoxicity and hepatotoxicity in obese patients. Since the drug dosing (per kilogram dose) is based on the actual body weight, appropriate changes in the doses of certain drugs may be required. A number of descriptive measurements for body size -total body weight, lean body weight, adjusted body weight, ideal body weight, body mass index, body surface area- have been developed and formulated for this. The method to be used for obese individuals is determined in accordance with the physicochemical properties of a particular drug. This review aimed to investigate pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in obese patients and to provide up-to-date information on dose changes that might be required to administer accurate and rational doses of antibiotic, antifungal and antiviral drugs, and also to indicate which body size measurement should be used during drug treatment.

Key words: Obesity, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Dose, Antibiotic, Antifungal, Antiviral, Clinical pharmacist

1 Uzm. Eczacı, Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD, Ankara (Orcid No: 0000-0003-1392-1135)

2 Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD, Ankara (Orcid No: 0000-0003-0694-6078)

3 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara (Orcid No:0000-0003-1649-6525)

4 Doç. Dr.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD, Ankara (Orcid No: 0000-0002-3481-0074)

5 Prof. Dr.; Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık AD, Ankara (Orcid No: 0000-0002-6427-5826)

Giriş

Obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal ya da aşırı yağlanma olarak tanımlanmakta ve beden kütle indeksi (BKİ) temel alınarak sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre BKİ ≥ 30 olan yetişkinler obez sınıfına girmektedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen obezite sınıflandırması

| | Beden Kütle İndeksi (kg/m ²) |
|------------------|------------------------------------------|
| Zayıf | <18,5 |
| Normal | 18,5 – 24,99 |
| Hafif şişman | 25,0 – 29,99 |
| Obez | $\geq 30,0$ |
| Sınıf 1 | 30,0 – 34,99 |
| Sınıf 2 | 35,0 – 39,99 |
| Sınıf 3 (Morbid) | $\geq 40,0$ |

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada obezite gözlenme sıklığı 1975 ile 2016 arasında yaklaşık üç kat artmıştır. 2016 yılında, 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu olduğu ve 650 milyonu aşkın yetişkinin obez olduğu belirtilmiştir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ise, Türkiye'de 2014 yılında 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı %19,9 iken; 2016 yılında bu oran %19,6'ya gerilemiştir (2). Obezitenin dünya genelinde artan insidansı diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere pek çok komorbid durum için risk faktörü olup; bakteriyemi, nozokomiyal enfeksiyonlar, cerrahi alan enfeksiyonları, periodontal enfeksiyonlar ve cilt enfeksiyonları olan hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3). Bu enfeksiyonların yönetimi obez popülasyon için önemli bir sorun teşkil etmektedir; çünkü her bir bireyde ilaç farmakokinetiği (FK) -özellikle dağılım hacmi (Vd) ve klirens (Cl)- kişinin ağırlığındaki artış ile birlikte değişmektedir. İlaç tedavisinde önerilen dozlar normal ağırlıktaki bireylerden elde edilen farmakokinetik verilere dayandığı için, ilaç konsantrasyonları obez ve obez olmayan hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (4). Bu nedenle obez hastalarda özellikle antimikrobiyal ilaçların dozlarının belirlenmesi, her ilaç için terapötik ilaç izleminin yapılamaması ve özellikle kritik hastalarda erken tedavinin önemi nedeniyle zor olmaktadır (5). Dempsey ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan ve kalp

yetmezliği olan hastalarda ilaç ilişkili problemleri değerlendiren çalışmada; hastaların %35'inin obez olduğu ve saptanan ilaç ilişkili problemlerin %38'inin doz ile ilişkili problemler olduğu saptanmıştır (6). Russell ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan ve obez hastalarda ilaç dozlarının değerlendirildiği çalışmada, klinik eczacı tarafından uygun doz önerisi yapılmış ve üç haftalık süre sonunda 372 ilaç kullanımının %40'ında ilaç dozunda ayarlama yapılması gerekmiştir (7).

Obez hastalarda antimikrobiyal ilaçlar ile etkin ve güvenli bir tedavinin sağlanması için her bir ajanın doz optimizasyonunu sağlayan daha fazla veriye gereksinim vardır. Bu derlemede obez yetişkin hastalardaki farmakokinetik değişikliklerin gözden geçirilmesi ve antimikrobiyal ilaçların en uygun doz rejimlerinin belirlenmesi ile ilgili güncel verilerin özetlenmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de obez hastalardaki farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) değişimler ve doz önerileri ile ilgili yayınlanmış verilerin kısıtlılığı göz önüne alındığında bu derlemenin Türkiye'deki klinisyenlere klinik uygulamalarında yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Obez Hastalarda İlaç Farmakokinetiği

Obez hastalar genellikle klinik çalışmalarda yeterince temsil edilememektedir; bu nedenle bu hasta grubunda antimikrobiyal ilaçlar ile ilgili uygun doz ve etkinlik ile ilgili veriler sınırlıdır (8). Bu bakımdan obez popülasyonda olası FK/FD değişiklikleri öngörmek ve uygun dozları belirleyebilmek için temel FK/FD prensiplerin iyi anlaşılması ve doğru yorumlanması gerekmektedir.

Vücut ağırlığı artmış hastalarda vücut kompozisyonundaki değişikliklerden dolayı ilaç farmakokinetiği de değişmekte, temel değişimler dağılım ve klirens basamakları üzerinden olmaktadır. Buna bağlı olarak ilaç farmakokinetiğini değiştiren ana faktörler dağılım hacmi, vücut kompozisyonu, bölgesel kan akımı ve plazma proteinlerine bağlanma oranı olarak ortaya çıkmaktadır (9).

Emilim

Obez hastalarda yüksek yağ içerikli diyetle beslenme ya da mide distansiyonu sonucu mide boşalma süresi uzamakta, bu durum da emilim ve dolayısıyla maksimum ilaç konsantrasyonunda (Cmaks) azalma ile sonuçlanabilmektedir. Emilim, ilacın lipid çözünürlüğüne bağlıdır ve lipofilik bir

ilacın emilimi yağlı besinlerin alımı ile artar (10). Ancak sınırlı sayıda çalışmada obez ve obez olmayan hastalar arasında ilaç emiliminde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (11, 12).

Dağılım

Dağılım, ilacın dozunun plazma konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanan teorik bir değer olan Vd ile ifade edilir. Yüksek Vd, ilacın yoğun bir şekilde dokuya dağıldığını; düşük Vd ise, ilacın plazmada yoğunlaştığını göstermektedir (8). Bir ilacın vücuttaki dağılım şekli, ilacın fizikokimyasal özelliklerinden (moleküler ağırlığı, lipid çözünürlüğü (hidrofilik/lipofilik), iyonlaşma derecesi, plazma ya da dokudaki proteinlere bağlanması ve biyolojik zırları geçme kabiliyeti) etkilenir (8). Hidrofilik ilaçlar (örneğin: aminoglikozitler, lityum, asiklovir, glikopeptitler, beta-laktamlar, düşük moleküler ağırlıklı heparinler) genellikle yüksek plazma konsantrasyonuna ve daha düşük bir Vd'ye sahiptir (13). Bu ilaçların dağılımı yalnızca yağsız doku ile sınırlı olduğu için, dozlama genellikle ideal vücut ağırlığı (İVA) ya da düzeltilmiş vücut ağırlığı (DVA) kullanılarak yapılmalıdır (10). Yağ dokusuna geçiş göstermedikleri için yağ dokusu artmış obez hastalarda bu ilaçların dağılımı ile ilgili ciddi bir değişim gözlenmemektedir (13). Buna karşılık, lipofilik ilaçlar (örneğin: fenitoin, midazolam, vorikonazol, propofol) düşük plazma konsantrasyonlarına ve daha büyük Vd'ye sahiptir. Buna bağlı olarak obez hastalarda yağ dokusu arttığı için lipofilik ilaçların Vd'si daha da artacaktır. Bu nedenle Vd'si yüksek olan ilaçların, kararlı durum plazma konsantrasyonlarını korumak için genellikle yükleme dozu ve ardından idame dozda uygulanması gerekmektedir (13). Ayrıca dağılım hacimleri yüksek olduğu için, dozlama genellikle toplam vücut ağırlığı (TVA) kullanılarak yapılmalıdır (10).

Metabolizasyon

Karaciğer, birçok ilacın ve endojen maddenin metabolizasyonu için temel organdır. Yağ infiltrasyonu gibi obezite ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler, hepatik ilaç klirensini etkileyerek hepatik kan akışını değiştirebilir ve bu da karaciğer hasarına sebep olabilir (8). Obezite ile ilişkili patofizyolojik ve morfolojik değişikliklerin hepatik ilaç metabolizması üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak obez bireylerde faz I oksidatif metabolizasyonu ile ilişkili sitokrom (CYP) P450 enzimlerinden CYP2E1 seviyesinde yükselme, glukuronidasyon ve sülfatasyonu içeren

faz II konjugatif metabolizasyonundaki artışlar hakkında sınırlı bilgiler bulunmaktadır (8).

Klirens

Karaciğer ve böbrek, ilaç klirensi için en önemli organlardır ve fizyolojideki herhangi bir değişiklik ilacın klirensini etkileyebilir. Klirens, yağ dokusunun daha az metabolik aktiviteye sahip olması sebebiyle yağsız ağırlık ile ilişkilidir (13). Han ve arkadaşlarına göre klirens; yağsız vücut kütlesi (YVK) ile ilişkili olduğu için kreatin klirensinin (CrCl) hesaplanmasında sıklıkla kullanılan Cockcroft & Gault formülünde YVK dikkate alınmalıdır (14). Obezitenin böbrek klirensini ne şekilde ve ne derecede etkilediği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Obez ile obez olmayan bireylerde vücut kompozisyonundaki farklılıkları tanımlamak ve obezitenin ilaç klirensi üzerindeki etkisini değerlendirmek için hangi vücut ölçüsü tanımlayıcısının kullanılması gerektiği halen tartışmalıdır (15). İlaç dozlarını hesaplamak için; TVA, YVK, İVA, DVA ve vücut yüzey alanı gibi farklı vücut ölçüsü tanımlayıcısı kullanılabilir.

Toplam Vücut Ağırlığı

İlaç dozunun hesaplanması için TVA kullanımı, ilaç farmakokinetiğinin obezlerde doğrusal olarak artacağını varsayan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım obez hastalarda toksisiteye neden olabilir. Çünkü 150 kg ağırlığındaki bir hastanın, ilacı 75 kg ağırlığındaki hastadan iki kat daha hızlı elimine edeceğini ve dolayısıyla gereken dozun iki katına çıkarılması gerektiğini varsayan bu dozlama yöntemi toksik etkilerin ortaya çıkabileceğini göz ardı eder (13).

Yağsız Vücut Kütlesi

Yağsız vücut kütlesi, tüm yağ kitlesinden yoksun vücut ağırlığını (organlar, kas ve kemik kütleleri gibi tüm yağsız vücut bileşenlerinin ağırlığını) tanımlar. Yağsız vücut kütlesi kullanılarak yapılan dozlama toplam vücut ağırlığına kıyasla daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar ve ilacın klirensinin yaklaşık %99'una katkıda bulunur (13).

Yağsız vücut kütlesi = Erkeklerde: $9270 \times TVA \text{ (kg)} / (6680 + 216 \times BKİ \text{ (kg/m}^2\text{)})$

Kadınlarda: $9270 \times TVA \text{ (kg)} / (8780 + 244 \times BKİ \text{ (kg/m}^2\text{)})$

İdeal Vücut Ağırlığı

İdeal vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve cinsiyeti kapsayan bir parametredir ancak kullanımı sınırlıdır. Çünkü bu yaklaşımda aynı cinsiyet ve boydaki tüm hastalar için vücut bileşiminden bağımsız olarak

aynı doz önerilir. Bu da yetersiz doza ya da toksisiteye yol açabilir (8).

İdeal vücut ağırlığı = 45,4 kg (49,9 kg erkek ise)
+ 0,89 x (uzunluk (cm) – 152,4)

Düzeltilmiş Vücut Ağırlığı

Düzeltilmiş vücut ağırlığı ilaç klirensini etkilemeyen yağ dokusunu hesaba katmak için geliştirilmiştir. Düzeltilmiş vücut ağırlığını tahmin etmek için farklı ilaçlar için (sıklıkla aminoglikozit antibiyotiklerin dozunu hesaplamak için) değişik değerler gösteren bir düzeltme faktörü kullanılır (örneğin aminoglikozitler için kullanılan düzeltme faktörü: 0,38-0,58 arasındadır) (13).

İlaç dozu = Düzeltme Faktörü x (TVA-İVA)+İVA

Vücut Yüzey Alanı

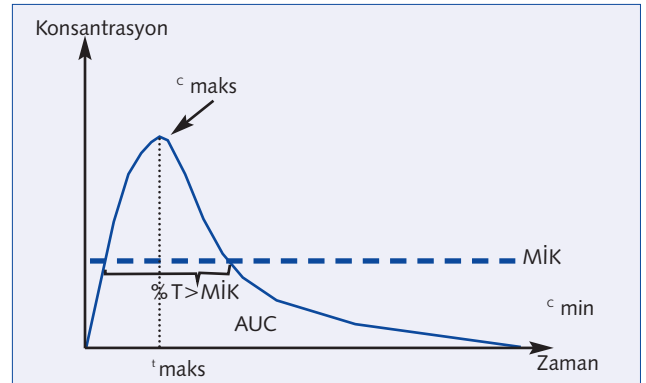
Vücut yüzey alanı klinikte kemoterapötiklerin dozlamasında sıklıkla kullanılır ancak obez hastalarda ilaç dozunun hesaplanmasındaki kullanımı tartışmalıdır; çünkü hepatik ya da renal fonksiyondaki belirgin değişimleri, vücut yağ oranını ya da ilaç kullanımıyla ilgili diğer çoklu değişkenleri hesaba katmaz. Tıpkı BKİ gibi, yağ dokusu ile yağsız vücut kitlesi arasında ayırım yapmaz (13).

Vücut Yüzey Alanı = $\sqrt{((Uzunluk (cm) \times TVA)/3600)}$

Antimikrobiyal İlaçlarda Farmakokinetik Farmakodinamik Özellikler

Farmakodinamiğin temel amacı, etkili antimikrobiyal tedavisi için hangi FK/FD hedefin gerekli olduğunu belirlemektir. In vivo antimikrobiyal aktiviteyi tahmin etmek için antimikrobiyal konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde olduğu süre (% T>MİK), maksimum kan konsantrasyonunun MİK'e oranı (Cmaks/MİK) ve konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın (AUC) MİK'e oranı (AUC24saat/MİK) kullanılır (Şekil 1).

% T>MİK, zamana bağlı antimikrobiyallerin (örneğin β -laktamlar, glikopeptitler, makrolidler, klindamisin ve oksazolidinonlar) etkinliğini öngörmek için kullanılır. % T>MİK'in önemli olduğu antimikrobiyellerde uygulama sıklığının artırılması, sürekli infüzyonların kullanılması farmakodinamiği iyileştirmektedir (16). Cmaks/MİK değeri konsantrasyon-bağımlı etkinliği öngörmek için kullanılır (örneğin aminoglikozitler,



Şekil 1. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler

AUC, eğri altında kalan alan; Cmaks, maksimum ilaç konsantrasyonu; Cmin, minimum ilaç konsantrasyonu; tmaks, maksimum konsantrasyona ulaşma süresi; MİK, minimum inhibitör konsantrasyon.

florokinolonlar, amfoterisin B). AUC24saat/MİK değeri ise, hem konsantrasyona hem de zamana bağlı olarak etki gösterebilen, primer ölçütün total maruziyet olduğu antimikrobiyaller için kullanılır. AUC24saat/MİK, günlük toplam dozu ayarlayarak optimize edilebilir. Örneğin, AUC24saat/MİK ve Cmaks/MİK, aminoglikozitlerin etkinliği için önemli parametrelerdir. Antibiyotik direnci nedeniyle yüksek MİK'lerin ortaya çıkması ile bu parametrelerin kullanılarak doz hesaplamalarının yapılması giderek daha önemli hale geldiği görülmektedir (16).

Obez Hastalarda Antibiyotik Kullanımı

Obez hastalarda antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar, ilaçların farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerindeki değişimleri ve bu hasta grubuna yönelik doz önerilerini değerlendirmiştir (Tablo 2).

Beta-Laktamlar

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin hepsi hidrofilik yapıda ilaçlardır, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar ve bu nedenle yağ dokusuna dağılımları düşüktür. Zamana bağlı etki (% T>MİK) gösterirler. Literatürde yer alan verilere göre, obez hastalarda beta-laktam antibiyotiklerin (piperasilin-tazobaktam, sefepim ve meropenem gibi) standart doz rejimiyle uygulanmaları yetersiz kan düzeyi ile sonuçlanmıştır (17).

Penisilinler: Obez hastalarda, piperasilin-tazobaktam ile ilgili kapsamlı çalışmalar bulunmasına karşın diğer penisilin türevleri ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Piperasilin-tazobaktamın dağılım hacmi ve klirensi

obez hastalarda artmıştır (18). Tavsiye edilen intravenöz (iv) antipsödomonal dozu 6 saatte bir 4,5 g ve diğer enfeksiyonlar için önerilen doz 6 saatte bir 3,375 g'dır (19). Obez hastalarda ise; antipsödomonal tedavi için 6 saatte bir 4,5 g, diğer enfeksiyonlar için 6 saatte bir 3,375 g piperasilin-tazobaktam'ın uzatılmış infüzyon ile verilmesi optimum farmakodinamik maruziyeti sağladığı gösterilmiştir (18).

Sefalosporinler: Sefalosporinler hidrofilik yapıda olmaları nedeniyle proteine bağlanma oranları yüksektir. Bu durum yağlı dokuya ilaç penetrasyonunu azaltmaktadır (20). Sefazolinin normal dozu 8 saatte bir iv ya da intramüsküler (im) 1-2 g olup, cerrahi alan enfeksiyonları profilaksisinde 2 g olarak kullanılmaktadır (19). Obez hastalarda cerrahi alan enfeksiyonları profilaksisinde yüksek doz gerekmektedir. Morbid obez hastalarda yapılan çalışmada, sezaryen öncesi uygulanan 2 g sefazolin dozu ile yeterli kan düzeyi sağlanmasına karşın subkutan adipoz doku ve myometriyumda yeterli konsantrasyona ulaşamamıştır (21). Başka bir çalışmada ise, vücut ağırlığı 120 kg ve üzeri olan hastalarda sefazolin dozunun 3 g'a kadar artırılması önerilmektedir (19).

Seftazidim ve sefepim cerrahi profilakside kullanılan diğer sefalosporinlerdir. Her iki antibiyotik için normal bireylerdeki dozu 8 ya da 12 saatte bir iv 1-2 g olup, ciddi enfeksiyonların tedavisinde 8 saatte bir 2 g olarak kullanılmaktadır (19). Literatürde yer alan verilerde, morbid obez hastalarda dağılım hacmi ve klirensin artması sebebiyle seftazidim ve sefepim dozlarının 12 saat yerine 8 saatte bir 2 g olarak ayarlanması ve uzatılmış infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir (22). Bu veriler cerrahi profilaksi için vücut ağırlığına bağlı olarak sefalosporin dozlarının artırılması gerektiğini ortaya koymuştur (16, 20).

Karbapenemler: Karbapenemler ile ilgili literatürde sınırlı veri bulunmaktadır, imipenem-silastatin ile ilgili ise herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan ertapenem, uzun yarılanma ömrü nedeniyle 24 saatte bir iv/im 1 g dozda uygulanmaktadır (19). Obez hastalarda ertapenem klirensi artmaktadır. 24 saatte bir 1g ertapenem uygulaması tüm beden kütle indeksi grupları için 0,25 mcg/mL (bakterisid etki) ve 0,5 mcg/mL (bakteriyostatik etki) MİK değerleri için farmakodinamik hedefe ulaşmak için

yetersiz kalmıştır. Obez hastalarda MİK değerine göre doz ayarlamasının yapılabilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir (23, 24). Ek olarak klinik çalışmalar, obez hastalarda orta ila şiddetli diyabetik ayak ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisi için 24 saatte bir 1 g ertapenem dozunun yeterli olabileceğini göstermiştir (25).

Meropenemin önerilen dozu 8 saatte bir iv 1 g olarak belirtilmiştir (19). Obez hastalarda meropenemin dağılım hacmi ve klirensinin arttığı, fakat %T>MİK hedefine ulaşmada vücut ağırlığının etkisinin minimum olduğu gösterilmiştir. Kritik obez hastalarda meropenemin yüksek doz (8 saatte bir 2 g) stratejisiyle ya da standart doz rejiminin (8 saatte bir 1 g) uzatılmış infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir (26).

Florokinolonlar

Florokinolonlar, lipofilik yapıda ilaçlardır; bu nedenle obez hastalarda dağılım hacminin artması beklenmektedir (16).

Obez hastalarda florokinolonlar ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda farmakokinetik çalışma bulunmaktadır. Siprofloksasin oral olarak 12 saatte bir 500 mg ve iv olarak 8-12 saatte bir 400 mg olarak kullanılmaktadır (19). Siprofloksasin için vücut ağırlığını esas alan doz rejimi (4-5 mg/kg/gün, iv) tercih edildiği zaman, doz TVA'ya göre ayarlanmalıdır (27). Standart dozlamada ise vücut ağırlığı 90 kg ve üzeri olan hastalarda 8 saatte bir iv 400 mg ya da 12 saatte bir oral 750 mg olarak verilmelidir (20). Başka bir çalışmada ise morbid obez hastalarda siprofloksasinin dağılım hacmi ve klirensinin artması sebebiyle dozun 8 saatte bir iv 400 mg yerine 12 saatte bir iv 800 mg olarak ayarlanması önerilmektedir (10).

Levofloksasin oral/iv olarak 24 saatte bir 750 mg dozda kullanılmaktadır (19). Levofloksasin ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda levofloksasin klirensinin obez hastalarda arttığı, bu nedenle morbid obez hastalarda standart doz rejimiyle kullanılan levofloksasin için hedef AUC/MİK değerine ulaşamadığı gösterilmiştir. İdeal vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanan CrCl_{IV}A 100 mL/dk ve üzerinde olan morbid obez hastalarda levofloksasin dozunun 24 saatte bir 1 g olarak ayarlanması önerilmektedir (28).

Moksifloksasin ise oral/iv olarak 24 saatte bir 400 mg dozunda kullanılmaktadır (19). Literatürde yer

alan verilerde, moksifloksasin klirensinin vücut ağırlığından etkilenmediği, bu nedenle obez hastalarda standart doz rejimiyle uygulanması önerilmiştir (10,16).

Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, hidrofilik ilaçlar oldukları için plazma konsantrasyonları yüksek, Vd'leri düşüktür; ancak obez hastalarda sıvı artışına bağlı olarak Vd'leri normal kilodaki bireylere göre artmıştır (20). Aminoglikozitler, nefrotoksisite riskinin azaltılması amacıyla, genellikle 24 saatte bir dozlama stratejisiyle iv olarak uygulanmaktadır. Bu uygulama şekli ile gentamisin ve tobramisin 24 saatte bir 5 mg/kg, amikasin ise 24 saatte bir 15 mg/kg olarak uygulanmaktadır. Çoklu-dozlama stratejisi ile ise gentamisin ve tobramisin 8 saatte bir 1,7-2 mg/kg, amikasin ise 12 saatte bir 7,5 mg/kg olarak uygulanmaktadır (19).

Obez hastalarda gentamisin, tobramisin ve amikasin farmakokinetiğini değerlendiren çok sayıda yapılmıştır ve bu çalışmalar obez bireylerde dağılım hacmi ve klirenste belirgin artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte aminoglikozitlerin TVA'ya göre dozlanarak kullanıldığı çalışmalarda istenenden daha yüksek kan konsantrasyonları elde edilmiştir. Bu durum aminoglikozitlerin nefrotoksisite ve ototoksisite yan etkileri açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda varılan ortak sonuç; aminoglikozitlerin obez hastalarda DVA'ya göre dozlanmasının en uygun yaklaşım olacağı ve tedavi edilen hastalarda böbrek ve işitsel fonksiyonların izlenmesi gerektiğidir (29-31).

Glikopeptidler

Glikopeptidler hidrofilik ajanlardır. Teikoplanin ve vankomisin benzer yapı ve aktiviteye sahip glikopeptid antibiyotiklerdir. Glikopeptidlerin farmakokinetik özellikleri birbirinden farklılık göstermektedir. Teikoplanin, vankomisine göre serum proteinlerine daha çok bağlanır bu nedenle yarılanma ömrü daha uzundur. Nefrotoksisite riski daha az olduğu için vankomisin tedavisinde olduğu gibi kan düzeyi izlemi gerektirmez. Ayrıca vankomisine kıyasla daha lipofilik bir ajan olduğu için Vd'si daha fazladır (32,33).

Vankomisin iv 25-30 mg/kg yükleme dozunu takiben 8-12 saatte bir iv 15-20 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Ancak rutin olarak 12 saatte bir 1 g standart dozda verilmektedir (19). Yapılan çalışmalarda vankomisin standart doz uygulaması

obez hastalarda yetersiz kan konsantrasyonlarına neden olmuştur (34). Obez popülasyonda yapılan çalışmalar, özellikle genç yetişkin obez hastalarda, klirensin artışına bağlı olarak yeterli serum vankomisin konsantrasyonları elde etmek için çok daha yüksek vankomisin dozlarına ve daha kısa doz aralıklarına gereksinim duyulduğunu göstermiştir (35). Bu nedenle mevcut çalışmalar standart dozlama yerine TVA'ya göre dozlamayı önermektedir. Ancak obez bireylerde farmakokinetik parametreler değişkenlik gösterdiği için hedef vankomisin konsantrasyonlarını elde etmek için kg başına daha düşük dozlar gerekmektedir (16, 20, 36). Bu durumda yükleme dozu TVA'ya göre 20-25 mg/kg (maksimum 2,5 g/gün), idame doz 12 saatte bir 10-15 mg/kg (maksimum 2 g/doz) ve BKİ ≥ 40 kg/m² olan morbid obez bireylerde idame doz 12 saatte bir 10-12,5 mg/kg olarak verilmesi önerilmektedir (20). Ek olarak günlük >4g vankomisin dozlarını alan hastalarda nefrotoksisite riskinin arttığı gösterilmiştir (37). Bu nedenle hastanın renal fonksiyonlarının sürekli izlenmesi, terapötik ilaç düzeyinin belli aralıklarla izlenmesi ve maksimum dozun aşılması tavsiye edilmektedir.

Teikoplanin 3 doz olacak şekilde 12 saatte bir iv 6-12 mg/kg yükleme dozunu takiben 24 saatte bir iv 6-12 mg/kg idame dozda verilmektedir (19). Obez hastalarda teikoplanin kullanımı ile ilgili literatürde fazla veri bulunmamaktadır. Ancak British National Formulary (BNF) önerisine göre, 70 kg'dan fazla olan hastalarda TVA'ya göre dozlama yapılmalıdır (38).

Oksazolidinonlar

Lipofilik bir oksazolidinon antibiyotik olan linezolid oral/iv olarak 12 saatte bir 600 mg dozda kullanılmaktadır (19). Linezolid aktivitesi için önemli farmakokinetik/farmakodinamik parametre, AUC/MİK oranıdır. Bu nedenle ilaç maruziyetindeki AUC değişimlerinin vücut büyüklüğüne göre değerlendirilmesi çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada linezolidin BKİ'ye göre dozlanmasının gerekli olmadığı, 150 kg'a kadar olan obez hastalarda standart dozlarda hedef AUC parametrelerine ulaşıldığı, bu nedenle obez hastalarda doz ayarlaması gerektirmediği belirtilmiştir (39).

Lipopeptidler

Daptomisin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma özelliği gösteren lipopeptid grubundan

bir ilaçtır. Hidrofilik yapıdadır ve ilacın %60'ı böbreklerden atılır. Daptomisin bakteriyemide iv 6 mg/kg, diğer yumuşak doku enfeksiyonlarında günde iv 4 mg/kg dozda kullanılmaktadır (19).

Obez ve obez olmayan hastalar karşılaştırıldığında, Cmaks ve AUC'nin obez bireylerde anlamlı şekilde arttığı, ancak bu değerlerin güvenli ve tolere edilebilir aralıkta olduğu gözlemlenmiştir. Buna bağlı olarak yapılan çalışmalarda TVA'ya göre dozlamalarda hastaların daha fazla daptomisine maruz kaldığı ancak toksik etkilerin görülmediği, İVA'ya göre dozlamalarda ise yeterli AUC/MİK hedefine ulaşamadığı görülmüştür. Bu sebeple TVA'ya göre dozlamaların etkinlik açısından daha uygun olacağı önerilmiştir (40, 41). Toksik etkiler görülmemiş olmasına karşın, daptomisinin doza bağımlı kas-iskelet sistemi toksisitesi açısından hastalar izlenmelidir (20).

Polimiksinler

Polimiksin grubu bir antibiyotik olan kolistin, hem hidrofilik hem de lipofilik gruplar içeren polikasyonik bir moleküldür. Kolistin, kolistimetat sodyum ve kolistin sülfat olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Daha az nefrotoksik olması nedeniyle tedavide ön ilaç olan kolistimetat sodyum tercih edilmektedir (10). Kolistimetat sodyum dozunun ayarlanmasında, farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde 300 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir iv 150 mg dozda idame tedavisi ya da 5 mg/kg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir iv 2,5 mg/kg dozda idame tedavisi şeklinde kullanılmaktadır (19). Yapılan bir çalışmada kolistin toplam vücut ağırlığına göre dozlandırıldığında hastaların %64'ünde nefrotoksosite görülmüştür (42). Bu nedenle obez hastalarda vücut ağırlığına dayanan doz rejimi tercih edildiğinde, vücut ağırlığı olarak İVA'nın kullanılması önerilmektedir (10). Nefrotoksosite riski sebebiyle maksimum dozu 24 saatte bir iv 360 mg olarak belirlenmiştir (20).

Obez Hastalarda Antifungal İlaç Kullanımı

Obez hastalarda, antifungal ilaçlarla ilgili sınırlı sayıda farmakokinetik çalışma bulunmaktadır; ancak, FK/FD hedeflere ulaşabilmek amacıyla yapılan araştırmalar devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, sistemik antifungal tedavide başarı oranının azalmasıyla birlikte, obez hastalarda özel doz rejimlerinin uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır (Tablo 3) (45).

Triazol Türevi Antifungal İlaçlar

Flukonazol: Azol türevi antifungal ilaçlar hem lipofilik hem de hidrofilik özellik gösterir. Flukonazol, bu sınıfa dahil olan diğer ilaçlardan farklı olarak daha çok hidrofilik özellik göstermektedir (46). Flukonazol tedavisinde, standart doz rejimi olan oral/iv uygulama ile 24 saatte bir 100-400 mg doz kullanılmaktadır (19). Ancak obez hastalarda standart doz yerine, vücut ağırlığını esas alan doz rejiminin (12 mg/kg yükleme dozu sonrası 6 mg/kg idame tedavi) tercih edilmesi önerilmektedir (47). Obez hastalarda flukonazolün renal klirensinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle flukonazol daha çok hidrofilik karakterde olmasına karşın vücut ağırlığını esas alan doz rejiminde TVA'nın kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda TVA'ya göre ayarlanmış doz rejimi kullanılan obez hastalarda flukonazol için hedef AUC/MİK oranına ulaşıldığı gösterilmiştir (46). Vücut ağırlığını esas alan doz rejiminde flukonazolün maksimum dozunun (24 saatte bir 1200 mg) aşılması önerilmektedir (48).

İtrakonazol: Lipofilik özellikte olan itrakonazol normal vücut ağırlığına sahip bireylerde, oral uygulama için 24 saatte bir 200 mg, iv uygulama için 12 saatte bir 200 mg standart doz rejimi ile uygulanmaktadır (19, 49). Literatürde, obez hastalarda itrakonazol tedavisinin spesifik olarak değerlendirildiği farmakokinetik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle obez hastalarda, standart doz rejiminin kullanılması önerilmektedir (50).

Vorikonazol: Vorikonazol, flukonazolün aksine lipofilik özellik göstermektedir (46). Vorikonazolün normal dozu, iv uygulama için 12 saatte bir 2 doz 6 mg/kg yükleme dozu, 12 saatte bir 4 mg/kg idame dozu ve oral uygulama için 12 saatte bir 400 mg iki doz yükleme ve ardından 12 saatte bir 200 mg idame dozu olarak belirtilmiştir (19). Ciddi enfeksiyonların tedavisinde standart doz ile uygulanan oral vorikonazol ile istenen kan konsantrasyonuna ulaşamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle vücut ağırlığını esas alan doz rejiminin oral ya da iv yolla uygulanması önerilmektedir (51). Oral vorikonazol ile obez hastalarda yapılan çalışmada, vorikonazol klirensinin %50 azaldığı gösterilmiştir (52). Vücut ağırlığını esas alan doz rejiminde TVA kullanılması sonucu halüsinasyon ve ensefalopati gibi toksisite vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle lipofilik özellik göstermesine karşın vücut

Tablo 2. Obez hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri

| Antibiyotik ilaç | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Penisilinler (hidrofilik) Piperasilin-tazobaktam (19, 20, 43) | Cl (L/saat): 8,3, %68 renal, %7 safra ile atılır. t1/2: 1 saat, Vd (L/kg): 0,24, Proteine bağlanma: %16 FK/FD indeks: %T>MIK | Vd ve Cl artar | iv 4x4,5 g ya da iv 4x3,375 g | iv 4x4,5 g ya da 4x3,375 g uzatılmış infüzyon |
| Sefalosporinler (hidrofilik) Sefazolin (19, 20, 43) | Cl (L/saat): 3,9,%80-100 renal yol ile atılır. t1/2: 2 saat Vd (L/kg): 0,19 Proteine bağlanma: %73-87 FK/FD indeks: %T>MIK | Sınırlı sayıda veri | iv/im 3x1-2 g | iv/im 3x2 g ya da >120 kg 3 g'a kadar artrabilir |
| Sefepim (19, 20, 22, 43) | Cl (L/saat): 7,2-8,4 %85 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,25-0,3 t1/2: 2 saat Proteine bağlanma: %20 FK/FD indeks: %T>MIK | Vd ve Cl artar | iv 3x1-2 g ya da 2x1-2 g | 3x2 g uzatılmış infüzyon |
| Seftazidim (19, 20, 22, 43) | Cl (L/saat): 8,6-9,8 %80-90 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,24 t1/2: 1-2 saat Proteine bağlanma <%10 FK/FD indeks: %T>MIK | Vd ve Cl artar | iv 3x1-2 g ya da 2x1-2 g | 3x2 g uzatılmış infüzyon |
| Karbapenemler (hidrofilik) Ertapenem (19, 20, 23-25, 43) | Cl (L/saat): 1,8,%80 renal, %10 feçes ile atılır. Vd (L/kg): t1/2: 4 saat Proteine bağlanma: 0,12 %95 FK/FD indeks: %T>MIK | Cl artar | iv/im 1x1 g | MIK değerlerine göre kullanılmalıdır 1 g/gün doz intraabdominal enfeksiyonlar için yeterlidir. |
| Meropenem (19, 20, 26, 43) | Cl (L/saat): 11,3-18 %70 renal, %2 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 0,23-0,35 t1/2: 1 saat Proteine bağlanma: %2 FK/FD indeks: %T>MIK | Vd ve Cl artar | iv 3x1 g | 3x2 g ya da 3x1 g uzatılmış infüzyon |
| Florokinolonlar (lipofilik) Siprofloksasin (10, 19, 20, 27, 43) | Cl (L/saat): 18 %30-50 renal, %15-43 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 2,4 t1/2: 4 saat Proteine bağlanma: %20-40 FK/FD indeks: AUC/MIK | Vd ve Cl artar | oral 2x500 mg iv 3x400 mg ya da 2x400 mg | iv 1x4-5 mg/kg (TVA) >90 kg ise iv 3x400 mg ya da oral 2x750 mg Morbid obez hastalarda iv 2x800 mg |

Tablo 2'nin devamı. Obez hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri

| Antibiyotik ilaç | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Florokinolonlar (lipofilik) | | | | |
| Levofloksasin (19, 20, 28, 43) | Cl (L/saat): 8,6-13,6 %87 renal, < %4 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 1,25, t1/2: 7 saat Proteine bağlanma: %24-38 FK/FD indeks: AUC/MIK | Cl artar | oral/iv 1x750 mg | CrClIVA > 100 mL/dk ise 1x1 g |
| Moksifloksasin (10, 16, 19, 20, 43) | Cl (L/saat): 12 ± 2, %25 feçes, 2,2 t1/2: 10-14 saat Proteine bağlanma: %30-50 FK/FD indeks: AUC/MIK | Cl değişmez %20 renal yolla atılır. Vd (L/kg): | oral/iv 1x400 mg | oral/iv 1x400 mg |
| Aminoglikozitler (hidrofilik) | | | | |
| Gentamisin (19, 29, 43) | Cl: veri yok %70 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MIK | Cmaks %21 artar Vd ve Cl artar | iv 1x5 mg/kg ya da 3x1,7-2 mg/kg | Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir. |
| Tobramisin (19, 20, 29, 30, 43) | Cl (L/saat/ m2): 1,8-3 %90-95 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MIK | Cmaks %26 artar Vd ve Cl artar | iv 1x5 mg/kg ya da 3x1,7-2 mg/kg | |
| Amikasin (19, 31, 43) | Cl: veri yok %94-98 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MIK | Vd ve Cl artar | iv 1x15 mg/kg ya da 2x7,5 mg/kg | |
| Glikopeptidler (hidrofilik) | | | | |
| Teikoplanin (19, 38, 43, 44) | Cl (mL/saat/kg): 10-14 %80 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,9-1,6, t1/2: 70-100 saat. Proteine bağlanma: %90-95 FK/FD indeks: AUC/MIK | Sınırlı sayıda veri | iv yükleme: 2x6-12 mg/kg (3 doz) iv idame: 1x6-12 mg/kg | Doz ayarında TVA kullanılmalıdır. |
| Vankomisin (16, 19, 20, 35-37, 43) | Cl (L/saat/kg): 0,051 %80-90 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,7 t1/2: 4-6 saat, Proteine bağlanma: %55, FK/FD indeks: AUC/MIK | Vd azalır, Cl artar | iv yükleme: 25-30 mg/kg iv idame: 3x15-20 mg/kg ya da 2x15-20 mg/kg | Yükleme Dozu: 20-25 mg/kgTVA (maksimum 1x2,5 g) İdame Dozu: 2x10-15 mg/kg (TVA) (maksimum 2 g/doz) BKI > 40 ise 2x10-12,5 mg/kg (TVA) Nefrotoksisite riski (özelliikle > 4g) |

| Tablo 2'nin devamı. Obez hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiyotik ilaç | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
| Linezolid (lipofilik) (19, 20, 39, 43) | Cl (L/saat): 4,8-8,8, %35 renal, %9 feçes ile atılır. Vd (L): 40-50 t1/2: 5 saat Proteine bağlanma: %31 FK/FD indeksi: AUC/MİK | AUC, Vd benzer | oral/iv 2x600 mg | <150 kg'a kadar doz ayarı gerekmemektedir |
| Daptomisin (hidrofilik) (19, 20, 40, 41, 43) | Cl (mL/saat/kg): 8-9 %89 renal, %6 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 0,1 t1/2: 8-9 saat Proteine bağlanma: %92 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Cmaks ve AUC %60 artar Vd, Cl, Proteine bağlanma oranı değişmez | Bakteriyemide: iv 6 mg/kg Diğer yumuşak doku enfeksiyonlarında: iv 4 mg/kg | Doz ayarında TVA kullanılmalıdır. Doza bağlı kas-iskelet sistemi toksisitesine dikkat edilmeli |
| Kolistin (amfilik) (10, 19, 20, 43) | Cl (L/saat/kg): 0,26 %60 renal yolla yolla atılır. Vd (L/kg): 0,17 t1/2: 6,3-12 saat Proteine bağlanma: %50 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Sınırlı sayıda veri | iv yükleme: 300 mg ya da 5 mg/kg iv idame: 2x150 mg ya da 2x2,5 mg/kg idame | Doz ayarında İVA kullanılmalıdır Maksimum doz iv 1x360 mg Nefrotoksisite riski |

AUC, eğri altında kalan alan; MİK, minimum inhibitör konsantrasyon; Cmaks, maksimum ilaç konsantrasyonu; g, gram; mg, miligram; kg, kilogram; L, litre; mL, mililitre; iv, intravenöz; t1/2, eliminasyon yarı ömür; Vd, dağılım hacmi, Cl, klirens; FK/FD, farmakokinetik/farmakodinamik; TVA, toplam vücut ağırlığı; DVA, düzeltilmiş vücut ağırlığı; İVA, ideal vücut ağırlığı; BKİ, beden kütle endeksi

ağırlığını esas alan iv vorikonazolün doz hesaplamasında DVA kullanılması önerilmektedir. Oral vorikonazol ile tedavi edilen obez ve obez olmayan hastaların vorikonazol serum vadi düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Bu nedenle oral vorikonazol için doz değişikliği gerekmemektedir (51).

Posakonazol: Vorikonazol ve itrakonazol gibi posakonazol de lipofilik özelliktedir (46, 49). Nötropenik obez hastalarla yapılan farmakokinetik çalışmada, antifungal profilaksi için kullanılan oral posakonazol tedavisinde, posakonazol kan konsantrasyonunun vücut ağırlığından etkilenmediği gösterilmiştir (53). Bu verilere dayanarak, obez hastalarda normal standart doz olan, 24 saatte bir oral/iv 300 mg posakonazolün uygulanması önerilmektedir (19, 54).

Polien Türevi Antifungal İlaçlar

Amfoterisin B, hidrofilik ve hidrofobik yan zincirler taşıması nedeniyle amfifilik özellik göstermektedir (55). Amfoterisin B'nin konvansiyonel ve lipid formülasyonları mevcuttur. Daha güvenilir ve tolere edilebilir olması nedeniyle tedavide lipozomal formülasyonu kullanılmaktadır. Lipozomal amfoterisin B'nin genel doz rejimi 24 saatte bir iv 3-5 mg/kg olarak belirlenmiştir (19). Obez hastalarda amfoterisin B'nin, vücut ağırlığını esas alan bu doz rejiminde TVA'nın kullanılması ile nefrotoksisite riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum, amfifilik karakterde olan amfoterisin B'nin yağ dokusunda az birikmesinden kaynaklanmaktadır (55). Doz hesaplamasında TVA ya da DVA'dan hangisinin tercih edileceğine karar verilirken akut böbrek hasarı gibi hastanın komorbid hastalıkları ve enfeksiyonun ciddiyeti dikkate alınarak, klinisyen kararının belirleyici olacağı vurgulanmıştır (45).

Ekinokandin Türevi Antifungal İlaçlar

Ekinokandinler yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan hidrofilik karakterde antifungal ilaçlardır ve standart doz rejimi ile iv yolla uygulanır (49). Obez hastalardaki farmakokinetik çalışmalar standart doz rejimleri ile yapılmıştır (56).

Kasporfungin: Kasporfungin, 70 mg yükleme dozunu takiben 24 saatte bir 50 mg standart doz rejimiyle uygulanmaktadır (19). Kasporfunginin dağılım hacmi ve klirensi vücut ağırlığından önemli ölçüde etkilenmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada 75 kg ve üzeri vücut ağırlığına

Tablo 3. Obez hastalarda antifungal ilaçların farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri

| Antifungal ilaçlar | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Triazol Türevi Antifungal İlaçlar | | | | |
| Flukonazol (hidrofilik) (19, 43, 46, 47, 49) | Cl (mL/saat/kg): 15-24 %80 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,7 t1/2: 30 saat Proteine bağlanma: %12 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Cl artar | oral/iv: 1x100-400 mg | oral/iv yükleme: 12 mg/kg oral/iv idame: 6 mg/kg TVA kullanılmamalıdır. Maksimum doz: 1200 mg |
| İtrakonazol (lipofilik) (19, 43, 49, 50) | Cl (mL/saat/kg): Doz bağımlı değişmektedir. %35 renal, %55 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 11 t1/2: 30 saat Proteine bağlanma: %99,8 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Sınırlı sayıda veri | oral/iv:2x200 mg | Doz ayarı gerekmemektedir. |
| Vorikonazol (lipofilik) (19, 43, 49, 51, 52) | Cl (mL/saat/kg): 100 %80 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 4,5 t1/2: 6 saat, Proteine bağlanma: %58 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Cl %50 azalır | oral: 2x200 mg iv yükleme: 2x6 mg/kg (2 doz) iv idame: 2x4 mg/kg | Oral: Doz ayarı gerekmemektedir. iv: Doz ayarında DVA kullanılmamalıdır |
| Posakonazol (lipofilik) (19, 43, 49, 54) | Cl (mL/saat/kg):100-130 %13 renal ve %71 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 3,5 t1/2: 27-35 saat Proteine bağlanma: %98-99 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Farmakokinetiği değişmez | oral/iv yükleme: 2x300 mg (2 doz) oral/iv idame: 1x300 mg | Doz ayarı gerekmemektedir. |
| Polien Türevi Antifungal ilaçlar | | | | |
| Liposomal Amfoterisin B (amfilik) (19, 43, 45, 49) | Cl (mL/saat/kg): 1-23 < %5 renal ve safra ile atılır. Vd (L/kg): 0,05-2,2 t1/2: 13-24 saat Proteine bağlanma: %95-99 FK/FD indeksi: Cmaks/MİK | Cl azalır | iv: 1x3-5 mg/kg | iv: Doz ayarında TVA ya da DVA kullanılmamalıdır TVA kullanılması ile nefrotoksisite riski artar. |
| Ekinokandin Türevi Antifungal ilaçlar (hidrofilik) | | | | |
| Kaspofungin (19, 43, 49, 57, 58) | Cl (mL/saat/kg): 10 < %2 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,3-2 t1/2: 8 saat Proteine bağlanma: %92,4-96,5, FK/FD indeksi: AUC/MİK | Serum vadi düzeyi azalır | iv yükleme: 70 mg (1 doz) iv idame: 1x50 mg | iv: 1x150 mg Kaspofungin, 200 mg doza kadar güvenilir bulunmuştur. |

AUC, eğri altında kalan alan; MİK, minimum inhibitör konsantrasyon; Cmaks, maksimum ilaç konsantrasyonu; g, gram; mg, miligram; kg, kilogram; L, litre; mL, millitre; iv, intravenöz; t1/2, eliminasyon yarı ömür; Vd, dağılım hacmi, Cl, klirens; FK/FD, farmakokinetik/farmakodinamik, TVA, toplam vücut ağırlığı; DVA, düzeltilmiş vücut ağırlığı.

Tablo 3'ün devamı. Obez hastalarda antifungal ilaçların farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri

| Antifungal ilaçlar | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ekinokandin Türevi Antifungal İlaçlar (hidrofilik) | | | | |
| Mikafungin (19, 43, 49, 59-61) | Cl (mL/saat/kg): 12 <%1 renal yolla atılır. t1/2: 13-20 saat Vd (L/kg): 0,3 Proteine bağlanma: %99,9 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Cl artar | iv: 1x100 mg | iv: 1x150 mg Morbid obez bireylerde 'bedside' formülü tercih edilmelidir. Mikafungin, 300 mg doza kadar güvenilir bulunmuştur. |
| Anidulafungin (19, 43, 49, 62) | Cl (mL/saat/kg): 15 %30 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 0,6 t1/2: 40-50 saat Proteine bağlanma: %99 FK/FD indeksi: AUC/MİK | Cl artar | iv yükleme: 200 mg (1 doz) iv idame: 1x100 mg | iv: > 200 kg olan bireylerde doz %50 artırılmalıdır (1x150 mg). |

AUC, eği altında kalan alan; MİK, minimum inhibitör konsantrasyon; Cmaks, maksimum ilaç konsantrasyonu; g, gram; mg, miligram; L, litre; mL, mililitre; iv, intravenöz; t1/2, eliminasyon yarı ömür; Vd, dağılım hacmi, Cl, klirens; FK/FD, farmakokinetik/farmakodinamik, TVA, toplam vücut ağırlığı; DVA, düzeltilmiş vücut ağırlığı.

sahip hastalarda kaspofungin serum vadi düzeyinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (57). Bu çalışmadan yola çıkılarak kaspofungin 75 kg ve üzeri vücut ağırlığına sahip, ciddi enfeksiyonu olan hastalarda idame dozunun %25-50 oranında artırılması gerektiği önerilmektedir (56,57). Ayrıca, 24 saatte bir 200 mg dozda uygulanan kaspofungin güvenilir bulunmuş ve doza bağlı gelişen toksisite bildirilmemiştir. Bu nedenle, obez hastalarda kaspofungin dozunun 24 saatte bir 150 mg olacak şekilde uygulanması önerilmektedir (58).

Mikafungin: Mikafungin yükleme dozu olmaksızın 24 saatte bir 100 mg idame tedavi şeklinde standart doz stratejisiyle uygulanmaktadır (19). Mikafungin ile ilgili yapılan farmakokinetik çalışmalarda, dağılım hacminin vücut ağırlığından etkilenmediği fakat klirensin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (59). Obez hastalarda yapılan başka bir çalışmada mikafungin dozunun ayarlanması için 'bedside' formülü (Doz= toplam vücut ağırlığı+42) geliştirilmiştir; buna göre 66 kg ve üzeri vücut ağırlığına sahip hastalarda mikafungin dozunun ayarlanmasında 'bedside' formülünün kullanılması ya da 24 saatte bir 150 mg şeklinde uygulanması önerilmiştir (59, 60). Literatürde, mikafunginin tolere edilebilen maksimum doz 24 saatte bir 300 mg olarak belirtilmiştir (61).

Anidulafungin: Anidulafungin, normal vücut ağırlığına sahip bireylerde 200 mg yükleme dozunu takiben 24 saatte bir 100 mg standart doz rejimiyle uygulanmaktadır (19). Anidulafunginin faz II ve faz III çalışmalarında, 200 kg ve altı vücut ağırlığına sahip bireylerde doz ayarlaması yapılmaksızın standart doz rejimi ile kullanılması önerilmektedir (49). 200 kg'dan fazla vücut ağırlığına sahip bireylerde anidulafunginin klirensinin artması ve biyoyararlanımının azalmasına bağlı olarak, dozun %50 artırılması önerilmektedir (62).

Obez Hastalarda Antiviral İlaç Kullanımı

Antiviral ilaçlar arasında yalnızca asiklovir, gansiklovir ve foskarnet için literatürde obez hastalarda kullanımına yönelik doz önerileri bulunmaktadır (Tablo 4). Asiklovir hidrofiliktir, temel olarak vücut sıvılarına dağılır, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır ve esas olarak böbreklerden elimine edilir (63). Normal kilolu yetişkinler için 8 saatte bir iv 5-12 mg/kg dozda

| Tablo 4. Obez hastalarda antiviral ilaçların farmakokinetik özellikleri ve doz önerileri | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiviral ilaçlar (hidrofilik) | Farmakokinetik özellikler | Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler | Önerilen doz | Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler |
| Asiklovir (19, 43, 65, 66, 67) | Cl (mL/saat/kg): veri yok %62-90 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,7 t1/2: ,5-3,5 saat Proteine bağlanma: %9-33 FK/FD indeksi: veri yok. | Sınırlı sayıda veri | iv: 3x5-12 mg/kg | iv: Nefrotoksisite riskinden dolayı doz ayarında İVA kullanılmalıdır. |
| Gansiklovir (19, 66, 67) | Cl (mL/saat/kg): 12 Renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,7 t1/2: 3,5 saat Proteine bağlanma: %1-2 FK/FD indeksi: veri yok | Sınırlı sayıda veri | iv yükleme: 2x5 mg/kg(14 gün) iv idame: 1x5 mg/kg | iv: Asiklovir yapısal benzerliğinden dolayı doz ayarında İVA kullanılması önerilmektedir. |
| Foskarnet (19, 43, 66) | Cl (mL/saat/kg): 6,2-7,1 Vd (L/kg): 0,41-0,52 t1/2: 3 saat Proteine bağlanma: %4 FK/FD indeksi: veri yok | Sınırlı sayıda veri | iv yükleme: 2x90 mg/kg ya da 3x60 mg/kg (2-3 hafta) iv idame: 1x90-120 mg/kg | iv: Nefrotoksisite riskinden dolayı İVA ya da DVA kullanılması önerilmektedir. |

AUC, eğri altında kalan alan; MİK, minimum inhibitör konsantrasyon; Cmax, maksimum ilaç konsantrasyonu; g, gram; mg, miligram; kg, kilogram; L, litre; iv, intravenöz; t1/2, eliminasyon yarı ömür; Vd, dağılım hacmi, Cl, klirens; FK/FD, farmakokinetik/farmakodinamik; DVA, düzeltilmiş vücut ağırlığı; İVA, ideal vücut ağırlığı.

uygulanmaktadır (19). Literatürde asiklovir dozunun toplam vücut ağırlığına dayanarak hesaplandığı obez hastalarda aşırı asiklovir maruziyetine bağlı olarak akut böbrek hasarı tanımlanmıştır (64). Üretici firmaya ait kısa ürün bilgisi ve literatürde yer alan sınırlı sayıda verilere dayanarak, asiklovir dozunun İVA'ya göre belirlenmesi önerilmiştir (65,66).

Gansiklovir, genellikle 14 gün boyunca 12 saatte bir iv 5 mg/kg yükleme dozunu takiben 24 saatte bir iv 5 mg/kg idame dozda uygulanmaktadır (19). Asiklovire benzer şekilde hidrofildir ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Obez hastalarda bu ilaç ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır; ancak asiklovire yapısal benzerliği ve nefrotoksisite riski nedeniyle obez hastalarda İVA'ya göre dozlanmanın yapılması önerilmektedir (66).

Foskarnetin yükleme dozu 2-3 hafta boyunca 12 saatte bir iv 90 mg/kg ya da 8 saatte bir iv 60 mg/kg, idame dozu 24 saatte bir iv 90-120 mg/kg'dır (19). Foskarnet hidrofilik bir ajandır ve klirensi esas olarak böbrekler yoluyla olmaktadır. Obez hastalarda yapılmış bir çalışma bulunmamasına karşın, hidrofilik yapısı ve ciddi nefrotoksisite riski nedeniyle İVA ya da DVA'ya göre dozlama yapılması önerilmektedir (66).

Sonuç

Obez hastalarda antimikrobiyal ilaçların etkin ve güvenli dozlarının belirlenmesi, birçok ilaç için yeterli ve kanıt düzeyi yüksek olan çalışma sayısının azlığı nedeniyle zordur. Her bir ilacın farmakokinetiğinin obezite varlığı ve ilaca bağlı olarak farklılık göstermesi nedeniyle bu durum yetersiz maruziyet ve tedavi başarısızlığına neden olabilir, antimikrobiyallere direnç riskini artırabilir. Bunun aksine aşırı doza maruz kalma nefrotoksisite, hepatotoksisite gibi ilaç toksisitesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle klinisyenler, obez hasta için uygun doz rejimini öngörürken her antimikrobiyal ilaç için önemli FK/FD parametrelerini dikkatlice değerlendirmeli ve bireyselleştirilmiş dozlama stratejisini benimsemelidir. Terapötik ilaç izlemi her ilaç için olanaklı olmasa da, klinik yanıt ve toksisite riski

açısından hasta izlemi önemlidir; izlem yapılabilen ilaçlarda ise mutlaka kan düzeyi takibi yapılmalıdır. Özellikle yoğun bakım üniteleri gibi, antimikrobiyal ilaçların sıklıkla kullanıldığı, kullanılan ilaç sayısının fazla ve değişken olduğu, komorbid hastalıkların fazla olduğu ve hastaların klinik açıdan instabil olduğu servislere obezite durumunun da eşlik etmesi, ilaç tedavisinde öngörülemez sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle ilaç farmakokinetiğinin hastanın o anki durumu ile birlikte değerlendirilmesi ve ilgili FK/FD parametrelerin doğru yorumlanması, multidisipliner bir sağlık ekibinin sürekli birlikte çalışması ile olanaklı olabilecek ve tedaviden istenen sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

İletişim: Melda Bahap

E-posta: melda.bahap@hacettepe.edu.tr

Kaynaklar

1. Obesity and overweight. World Health Organization (WHO). Erişim Temmuz 19, 2019, at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Sağlık İstatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Erişim Temmuz 19, 2019, at <http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>
3. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(3):333-40.
4. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(5):415-26.
5. Drug dosing in the obese adult: An expert interview with Jeffrey F. Barletta PD, FCCM. From *Medscape Medical News*. Erişim Temmuz 19, 2019, at <https://www.medscape.com/viewarticle/734194>
6. Dempsey JT, Matta LS, Carter DM, Stevens CA, Stevenson LW, Desai AS, et al. Assessment of Drug Therapy-Related Issues in an Outpatient Heart Failure Population and the Potential Impact of Pharmacist-Driven Intervention. *J Pharm Pract* 2017;30(3):318-23.
7. Russell JM, Nick-Dart RL, Nornhold BD. Development of a pharmacist-driven protocol for automatic medication dosage adjustments in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(19):1656-63.
8. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):71-87.
9. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(3):215-31.
10. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(2):165-73.
11. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(3):308-18.
12. Clauson PG, Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18(7):986-91.
13. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr* 2017;40(5):189-93.
14. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(5):505-8.
15. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):77-89.
16. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(6):634-49.
17. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):112-8.
18. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CE, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(1):52-6.
19. David n. Gilbert. RCM J, George M. Eliopoulos., Henry F. Chambers., Michael S. Saag. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 2013;43.
20. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy* 2017;37(11):1415-31.
21. Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, Pomp A, Rich BS, Towe CW, et al. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13(1):33-7.
22. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, et al. Broad-spectrum beta-lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes* 2014;4:e119.
23. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino JS, Jr. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1222-7.
24. Wittau M, Paschke S, Kurlbaum M, Scheele J, Ly NS, Hemper E, et al. Population Pharmacokinetics

- and Target Attainment of Ertapenem in Plasma and Tissue Assessed via Microdialysis in Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Visceral Surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(1).
25. Zakrisson TL, Hille DA, Namias N. Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13(1):38-42.
 26. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(8):4577-84.
 27. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Muller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(3):354-8.
 28. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥ 40 kg/m²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(8):753-62.
 29. Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA, Ho M, Pasculle AW. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis* 1978;138(4):499-505.
 30. Blouin RA, Mann HJ, Griffen WO, Jr., Bauer LA, Record KE. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26(4):508-12.
 31. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Jr., Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(4):519-22.
 32. Lode H, Boeckh M, Hoffken G, Kuhn M, Gaffal H, Borner K, et al. Comparative pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics, and the influence of teicoplanin on granulocyte function. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;72:9-13.
 33. Campoli-Richards DM, Brogden RN, Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40(3):449-86.
 34. Hall RG, 2nd, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA, et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med* 2008;121(6):515-8.
 35. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(8):621-5.
 36. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients. *Pharmacotherapy* 2015;35(9):869-75.
 37. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):507-14.
 38. How should antibiotics be dosed in obesity? Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Erişim Temmuz 20, 2019, at https://www.sapg.scot/media/4329/howshouldantibioticsbedosedinobesity_2016_update.pdf
 39. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1144-9.
 40. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):48-56.
 41. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(8):2741-7.
 42. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):565-71.
 43. Drugs&Diseases. Medscape. Erişim Temmuz 20, 2019, at <https://www.medscape.com/pharmacists>.
 44. Teicoplanin. Sanofi. Erişim Temmuz 20, 2019, at <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2927/smpc>.
 45. Payne KD, Hall RG. Dosing of antifungal agents in obese people. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(2):257-67.
 46. Cohen LG, DiBiasio A, Lisco SJ, Hurford WE. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):1023-6.
 47. Garey KW, Pai MP, Suda KJ, Turpin RS, Rege MD, Mingo DE, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(8):919-27.
 48. Gaskell KM, Rothe C, Gnanadurai R, Goodson P, Jassi C, Heyderman RS, et al. A prospective study of mortality from cryptococcal meningitis following treatment induction with 1200 mg oral fluconazole in Blantyre, Malawi. *PLoS One* 2014;9(11):e110285.
 49. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017;45(6):737-79.

50. Lee DG, Chae H, Yim DS, Park SH, Choi SM, Kim S, et al. Population pharmacokinetics of intravenous itraconazole in patients with persistent neutropenic fever. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(3):337-44.
51. Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J. Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2957-62.
52. Pai MP, Lodise TP. Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazole in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):2601-5.
53. Miceli MH, Perissinotti AJ, Kauffman CA, Couriel DR. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses* 2015;58(7):432-6.
54. Product Monograph Noxafil. European Medicines Agency (EMA). Erişim Temmuz 21, 2019, at https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/noxafil-h-c-610-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
55. Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome((R))): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs* 2016;76(4):485-500.
56. Pea F, Lewis RE. Overview of antifungal dosing in invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(1):33-43.
57. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):100-6.
58. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1676-84.
59. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(3):329-31.
60. Pasipanodya JP, Hall RG, 2nd, Gumbo T. In silico-derived bedside formula for individualized micafungin dosing for obese patients in the age of deterministic chaos. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97(3):292-7.
61. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, Russell N, Byrne JL, Prentice HG, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):47-51.
62. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, Paiva JA, Kantecki M, Damle B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1672-6.
63. Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin Pharmacokinet* 1983;8(3):187-201.
64. Hernandez JO, Norstrom J, Wysock G. Acyclovir-induced renal failure in an obese patient. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(14):1288-91.
65. Product Monograph Zovirax. Food and Drug Administration (FDA). Erişim Temmuz 20, 2019, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/18603slr027_zovirax_lbl.pdf
66. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther* 2014;39(6):584-608.
67. UpToDate. Erişim Temmuz 20, 2019, at <https://www.uptodate.com/login>.