

# Obez Çocuk ve Adölesanlarda Farmakokinetik Değişiklikler ve İlaç Dozuna Etkileri: Geleneksel Derleme

## Pharmacokinetic Alterations and Their Effects of Drug Dosing in Obese Children and Adolescents: Traditional Review

<sup>id</sup> Aslınur ALBAYRAK<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Bensu KARAHALİL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Obezite, vücudun kabul edilebilir ölçülerin üzerinde aşırı yağlanma durumudur. Çocuklarda obezite oranları giderek artmaktadır ve XXI. yüzyılın en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri hâline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında kız çocukların %6'sı, erkek çocukların %8'i obezdir. Türkiye'de özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığını göstermektedir. Çocuklarda ve adölesanlarda obeziteye neden olan pek çok faktör rol oynamaktadır. Genetik özellikler, kültürel, çevresel ve davranışsal farklılıklar gibi faktörler, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengeyi bozarak, obezitenin meydana gelmesine sebep olmaktadır. Sadece pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat isimli ilaç, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 12 yaş ve üstü adölesanlarda uzun vadeli obezite yönetimi için onaylanmıştır. Obezite, ilaçların farmakokinetik etkileyebilecek çeşitli patofizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Obezitede reçete edilen ilaçların çoğu subterapötik ya da supratherapötik konsantrasyonlarla tedavide başarısızlığa ve ilaç toksisite riskine neden olmaktadır. Sunulan derlemede, hastanede yatan obez çocuk ve adölesanlara en sık reçete edilen ilaçlar için mevcut obeziteye özgü farmakokinetik ve doz bilgileri sunulmaktadır. Klinikisyenlerin obez çocuk ve adölesanlarda organ/doku ilaç konsantrasyonu düşüklüğü veya ilaç toksisitesiyle ilgili potansiyel ilaç tedavisi başarısızlıklarında farkındalıklarını artırmak önemlidir. Obez çocuk ve adölesanlarda ilaç cevabının olası etkilerin yakından izlenmesi açısından önem taşımaktadır.

**ABSTRACT** Obesity is the condition of excessive fatness of the body beyond acceptable limits. Child obesity rates are on the rise and have become one of the most serious global health problems of the 21st century. According to the data of the World Health Organization, 6% of girls and 8% of boys are obese in 2016. Studies conducted in Turkey, especially in recent years, shows that children and adolescents, the prevalence of obesity exceeds 10%. There are many factors that cause obesity in children and adolescents. Factors such as genetic features, cultural, environmental and behavioral differences cause obesity by disrupting the balance between energy intake and energy expenditure. The drug called orlistat, a pancreatic lipase inhibitor, was approved by the United States Food and Drug Administration for long-term obesity management in adolescents aged 12 years and older. Obesity is associated with various pathophysiological changes that can affect the pharmacokinetics of drugs. Most drugs prescribed for obesity cause treatment failure with sub-therapeutic or supra-therapeutic concentrations and the risk of drug toxicity. In the presented review, current obesity-specific pharmacokinetics and dosage information for the drugs most frequently prescribed to hospitalized obese children and adolescents are presented and discussed. It is important to raise the awareness of clinicians about potential drug therapy failures related to low organ/tissue drug concentration or drug toxicity in obese children and adolescents. It is important to closely monitor drug response and side effects in obese children and adolescents.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite; çocuk; pediatri; farmakokinetik

**Keywords:** Obesity; children; pediatrics; pharmacokinetic

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya çapında tahminen 124 milyon obez çocukla, XXI. yüzyılın en ciddi küresel sağlık sorunlarından birinin çocukluk obezitesi olduğunu bildirmiştir. Ülkelerin Hastalık Kontrol ve

Koruma Merkezleri [Centers for Disease Control and Prevention, (CDC)] tarafından, beden kitle indeksi (BKİ, kg/m<sup>2</sup>) yaş ve cinsiyetlerine göre 95. persentilin üzerinde olan çocuklar obez olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>

**Correspondence:** Aslınur ALBAYRAK

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** aslinuralbayrak@gazi.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 25 Jan 2021

**Received in revised form:** 08 Mar 2021

**Accepted:** 18 Mar 2021

**Available online:** 23 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Normal kilolu çocuklara göre aşırı kilolu veya obez çocuklar, Tip 2 diyabet, alkolsüz karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu, astım, apne, psödotümör serebri, gastroözofageal reflü hastalığı dâhil olmak üzere daha yüksek kronik hastalık riskine sahiptir.<sup>2,3</sup> Çocukluk çağı obezitesi ile yetişkinlikte koroner arter hastalığı arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Ayrıca obez çocukların ergenliğe erken girme olasılığı da daha yüksektir.<sup>5</sup>

Obezite çok faktörlü bir hastalıktır. Obezite, ilaçların farmakokinetiğini etkileyebilecek çeşitli patofizyolojik değişikliklerle ilişkilidir bu da farmakolojik tedaviyi tehlikeye atmaktadır ve klinik yanıtlarda değişikliklere neden olmaktadır.<sup>6,7</sup> Yakın zamanda yapılan incelemelere göre obez çocuklara reçete edilen ilaçların yaklaşık 2/3'ü, subterapötik ya da supratrapötik konsantrasyonlarla sonuçlanarak bu çocuklarda tedavi başarısızlığına neden olmakta ve toksisite riski oluşturmaktadır.<sup>8</sup>

## ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA OBEZİTE

Obezite, çocuklarda BKİ'nin yaş ve cinsiyete göre spesifik percentil eğrilerinde değerlendirilmektedir. BKİ büyüme eğrileri, 2 yaşından büyük çocuklar ve adölesanlar arasında aşırı kilo ve obezite durumundaki değişiklikleri izlemek için kullanılmaktadır.<sup>9</sup> Mayıs 2000 yılında yayımlanan CDC büyüme eğrilerine göre 2 yaşından büyük çocuklar ve adölesanlara BKİ yaş ve cinsiyet için >95. percentil ise obez tanısı konmaktadır. BKİ 85. percentilden büyük fakat 95. percentilden küçük ise aşırı kilolu teşhisi konmaktadır.<sup>10</sup> DSÖ büyüme standartlarına göre ise 2 yaşından küçük bir çocuk için obezite teşhisi, BKİ 97. percentilden büyük olduğunda konulmaktadır.<sup>11</sup> Şiddetli obezite ise 95. percentilin %120'si için bir BKİ ya da 35 kg/m<sup>2</sup>'lik bir BKİ olarak tanımlanmaktadır.<sup>12</sup>

## OBEZİTEYLE İLİŞKİLİ FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER

Obez hastaların, ilaç absorpsiyonunda (sadece yetişkinlerde çalışılmıştır), dağılımında ve metabolizmasında değişikliklere neden olabilecek çeşitli fizyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Aynı yaş, boy ve cinsiyetteki obez olmayan çocuklara kıyasla obez çocuklarda; vücut hacmi, toplam su içeriği, vü-

cudun yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı (YVA) ve kemik mineral yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Sanal dağılım hacmi (Vd), bireye özgü bir parametredir, fizyolojik (yaş, cinsiyet) ve patolojik (şok) koşullarda değişiklik gösterebilmektedir. Obeziteden en çok etkilenen parametre olan Vd, çoğunlukla ilacın plazma proteinlerine bağlanması gibi fizyokimyasal özellikleri tarafından belirlenmektedir. Lipofilik ilaçlar, yağ dokusuna yoğun bir şekilde dağılmaktadır ve bu nedenle yüksek bir Vd'ye sahiptir. Lipofilik ilaçların bu yüzden ilaç dozunun artırılması gerekmektedir ve dozlamaları toplam vücut ağırlığına (TVA) göre tahmin edilmektedir. Hidrofilik ilaçlar ise ideal vücut ağırlığına (İVA) göre dozlanmalıdır. Çünkü bu ilaçlar intravasküler alanda kalırlar ve daha az oranda yağ dokusuna bağlanırlar ve daha düşük bir Vd'ye sahiptir bu yüzden potansiyel aşırı doz riski daha düşüktür.<sup>15</sup>

Küçük moleküllü ilaçlar için klirens [clearance (CL)], öncelikle bağırsak ve karaciğerdeki ilaç metabolizmasını ve/veya renal eliminasyonu yansıtmaktadır. Hepatik metabolik yollar, faz I reaksiyonları (ekzojen maddelerin oksidasyonu, indirgenmesi ve hidrolizi) ve faz II reaksiyonları (endojen substituentlerin konjugasyonu, yani glukuronidasyon, sülfasyon, metilasyon ve asetilasyon) ile karakterize edilmektedir. Obez hastaların çoğu, steatozdan nonalkolik steatohepatite kadar değişen farklı derecelerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı geliştirebilmektedir ve bu da BKİ ile korelasyon göstermektedir.<sup>16</sup> Bu durum nedeniyle karaciğer enzimlerinin enzimatik ekspresyonu ve aktivitesi, anormal yağ birikiminin ve obezite ile ilişkili kronik inflamasyonun bir sonucu olarak muhtemelen etkilenmektedir. Değişen karaciğer kan akışının obez çocuklarda ilaç metabolizması üzerindeki etkisi henüz net değildir. Bununla birlikte, şu anda obeziteye bağlı karaciğer hasarının CL üzerindeki etkisini gösteren deneysel bir kanıt yoktur.

Obez hastalarda böbrek boyutunda, kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında artış olduğu tanımlanmıştır.<sup>17</sup> Bu faktörler, spesifik bir terapötik seviyeye ulaşmak için böbrekler tarafından atılan ilaçların dozlama sıklığını değiştirebilmektedir.<sup>18</sup> Mevcut kanıtlar, obez hastalarda kreatinin CL'sini tahmin etmek için Cockcroft Gault formülünde (glomerüler filtras-

yon hızı= $[(140-\text{yaş})\times\text{vücut ağırlığı}]/\text{serum kreatinin}\times 72]$  YVA'nın daha fazla kullanıldığını göstermektedir.<sup>19</sup> Bununla birlikte, pediatrik hastalarda glomerüler filtrasyon oranını tahmin etmek için doğrulanmış bir formül bulunmamaktadır.<sup>18</sup>

## VÜCUT BOYUTU TANIMLAYICILARI

### GENEL VÜCUT BÜYÜKLÜĞÜ DENKLEMLERİ

BKİ, TVA'nın boy uzunluğunun karesine ( $\text{m}^2$ ) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Çocuklarda ve adölesanlarda yağ dokusunun göreceli oranları ile yeterince ilişkilidir.

Vücut yüzey alanının (VYA), ağırlık ve glomerüler filtrasyon hızı, kalp debisi ve ilaç metabolizması arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. VYA, yağ dokusu ile yağsız doku arasında bir ayrım yapmaktadır. Genellikle sıvı tedavisi ve kemoterapötik ajanları dozlamak için kullanılmaktadır. Mosteller formülü  $[(\text{boy}\times\text{ağırlık}/3.600)^{0.725}]$ , hastane uygulamalarında en yaygın kullanıma sahip olmaktadır.<sup>20,21</sup>

### VÜCUT KÜTLE DENKLEMLERİ

İVA, belirli bir yaş ve boy için istenen vücut ağırlığı olarak tanımlanmaktadır. Doğrudan ölçülememektedir. Çocuklarda bunu tahmin etmenin farklı yöntemleri vardır. Bunlar; McLaren yöntemi, Moore yöntemi ve BKİ yöntemleridir. McLaren yöntemi; bir çocuğun yaşına göre kilo ve boyu karşılaştıran, büyüme eğrisine dayalı bir yöntemdir. Ağırlık boy oranının belirli bir yaşta sabit olduğunu varsaymaktadır. İVA 50. persentile denk gelmektedir. Moore ve ark., McLaren yönteminin boy için 50. persentildeki çocuklar için uygun olduğunu, ancak boyu 50. persentilden farklı olan çocuklar için uygun olmadığını savunmuşlardır. Moore yöntemi, İVA'nın çocuğun boyunun yaşına göre ortalamadan aynı standart sapmada hesaplanmasını önermektedir. Bu nedenle boyu 3. persentilde olan bir çocuk, İVA'yı büyüme grafiğine bakarak ve yaşına göre 3. persentildeki ağırlığını bularak belirleyebilmektedir. BKİ yöntemi İVA'yı  $(\text{kg})=[\text{çocuğun yaşı için 50. persentildeki BKİ}\times(\text{m cinsinden boy})^2]$  ile hesaplanmaktadır.<sup>22</sup>

Düzeltilmiş vücut ağırlığı (DVA), yağsız vücut kütlesi ve bir kofaktör tarafından belirlenen fazla yağ kütlesini yansıtmaktadır.

$$\text{DVA}=[\text{İVA}+\text{kofaktör (TVA-İVA)}].$$

DVA yağ dokusunda kısmi dağılım gösteren ilaçları dozlamak için kullanılmaktadır.<sup>23</sup> Pediatrik popülasyonda seyrek olarak kullanılmaktadır.<sup>24</sup>

Farmakokinetik çalışmalarda ve klinik uygulamada kullanılan vücut tanımlayıcıları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

## OBEZ ÇOCUKLARDA YATAN HASTALARDA YAYGIN KULLANIMI OLAN İLAÇLARA AİT FARMAKOKİNETİK ÇALIŞMALAR

Çocuklarda ilaçların farmakokinetik verilerini inceleyen çalışmaların çoğu yakın zamanda özellikle yatan hastalarda yapılmıştır. Obez çocuklarda daha çok antimikrobialler ve anesteziyoller üzerine çalışma yapılmaya odaklanılmıştır. Yine de sık reçete edilen ilaçların çoğu için veriler ciddi şekilde eksiktir. Söz konusu ilaçlarla ilgili farmakokinetik çalışmalar **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

### ANTİMİKROBİYAL AJANLAR

#### Sefazolin

Beta-laktamlar, en geniş antibiyotik sınıfı oluşturmaktadır. Ancak pediatrik obezitede yalnızca bir antibiyotik çalışılmıştır. Japonya'da yapılan bir farmakokinetik çalışmada, obez 5 çocukta ağırlığa dayalı intravenöz (IV) sefazolin dozu prospektif olarak değerlendirilmiştir. TVA ve İVA'ya göre ayarlanmış doz rejimi kullanılmıştır. Normal vücut ağırlığına sahip çocuklara kıyasla, obez çocuklarda farmakokinetik parametreler önemli ölçüde farklılık göstermemiştir.<sup>24</sup>

#### Klindamisin

Obez çocuklarda klindamisin farmakokinetiğiyle ilgili yalnızca 1 çalışma bulunmaktadır. Klindamisin, ilacın lipofilik özelliklerinden dolayı obezite hastalarında doz ayarlaması gerektirebileceğini öne süren Smith ve ark., obez olan ve olmayan çocuklarda farmakokinetik farklılıkları incelemiştir. Obez çocuklarda anlamlı farmakokinetik farklılık saptanmamış ve TVA bazlı dozlama önerilmiştir.<sup>26</sup>

#### Aminoglikozidler

Tobramisin ve gentamisin, ekstraselüler vücut sıvısına yoğun bir şekilde dağıldığı bilinen suda çözünür

TABLO 1: Ağırlık ve vücut ölçüsü tanımlayıcıları.<sup>25</sup>

Vücut ağırlığı ve vücut ölçüsü tanımlayıcıları	Popülasyon	Formül/Tanım	Uygulama
TVA		Hastanın kg cinsinden mevcut ağırlığı	Pediyatrik popülasyonda dozu belirlemek için kullanılır.
BKİ	>2 yaş	TVA'nın m cinsinden boyun karesine (kg/m <sup>2</sup> ) bölünmesi	İki yaşında ve daha büyüklerde obezitenin derecesini sınıflandırmak için kullanılmaktadır. İlaç dozu belirlemede nadiren kullanılmaktadır.
İVA (yetişkin)		Erkek: 49,9 kg+0,89x (boy cm-152,4) Kadın: 45,4 kg+0,89x (boy cm-152,4)	Cinsiyet farkını dikkate almaktadır. Hidrofilik ilaçlar için önerilmektedir.
İVA (çocuk)	>2 yaş	Belirli bir boy ve yaş için istenen ağırlık. Yaşxboy 2 (cm) için P50'ye karşılık gelir ve BKİ'yi oluşturur.	Hidrofilik ilaçlar için önerilmektedir. Mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda önerilmektedir.
VYA (m <sup>2</sup> )	Çocuk ve yetişkin	$\sqrt{\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)}} / 3.600$	Kemoterapi ve sıvı tedavisinde kullanılmaktadır.
DVA	Genellikle yetişkin	İVA+ilaç faktörüx(TVA-İVA) Olağan faktör 0,3-0,4	Aminoglikozid dozlamasında önerilmektedir.
YVA		[Çocuk yağ ağırlığı=İVA+0,29 (TVA-İVA)] Erkek: 1,10xTVA- 0,0128xBKİxTVA Kadın: 1,07xTVA- 0,0148xBKİxTVA	Cinsiyet farklılığını dikkate almaktadır. Yetişkinlerde özellikle anestezik ilaçların dozlamasında önerilmektedir. Çocuklarda propofol ve pantoprazol dozlamasında önerilmektedir.

TVA: Total vücut ağırlığı; BKİ: Beden kitle indeksi; İVA: İdeal vücut ağırlığı; VYA: Vücut yüzey alanı; DVA: Düzeltilmiş vücut ağırlığı; YVA: Yağsız vücut ağırlığı.

moleküllerdir. Bir miktar su, yağ dokusunda özellikle artan ağırlık ile artan ekstraselüler sıvıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, ekstraselüler vücut sıvısına dağılan aminoglikozidler gibi ilaçların farmakokinetiğinde değişiklikler şiddetli obez çocuklarda daha belirgindir.<sup>44</sup>

Koshida ve ark., aminoglikozidlerin dağılım özelliklerinin tanınması için sefazolin çalışmasındaki aynı Japon çocuklara bir doz IV tobramisin uygulamıştır. Beklendiği gibi kg TVA başına litre olarak ifade edilen kararlı durumda tahmin edilen Vd, obez çocuklarda daha düşüktür, CL pediatrik kontrol gruba benzer bulunmuştur.<sup>24</sup>

Choi ve ark., daha önce obez 25 çocukta ölçülen gentamisin konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve değerleri yaş, cinsiyet ve antibiyotik endikasyonu açısından eşleştirilmiş sağlıklı vücut ağırlığına sahip kontrol hastalarının değerleri ile karşılaştırmıştır.<sup>27</sup> Dozlama TVA'ya dayalı olmasına rağmen bireysel

doz 120 mg olarak sınırlandırılmıştır. Kararlı durumda gentamisin Vd'si obez çocuklarda daha düşük bulunmuştur. Gentamisin pik konsantrasyonları daha yüksektir ve 8 saatlik dozlama aralığının sonunda konsantrasyonlar, obezite hastalarının %16'sında önerilen 4,2 µmol/L (2 mg/L) sınırını aşmıştır.

#### Vankomisin

Aşırı kilolu veya obez ve sağlıklı vücut ağırlığına sahip toplam 174 (n=87 fazla kilolu veya obez çocuk ve n=87 normal kilolu kontrol) çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, Vd en iyi TVA kullanılarak tahmin edilmiştir. CL de TVA kullanılarak tanımlanmıştır.<sup>28</sup>

Camaione ve ark., 115 çocuk ve adolesanın geniş bir vücut boyutları yelpazesinde yer aldığı başka bir analizde, konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) için istenen bir hedef aralığın tanımlanması, hedef ilaç konsantrasyonlarına bir alternatif olarak araştırılmaya değer olabileceğini ileri

**TABLO 2:** Yatan hasta servisindeki çocuk hastalarda yaygın kullanılan ilaçlar için mevcut çalışmalar.

Kategori	İlaç	Kanıt Özeti
Antimikrobiyaller	Sefazolin	CL ve Vd'de fark yoktur. TVA'ya dayalı dozlama önerilmiştir. <sup>24</sup>
	Klindamisin	Farmakokinetik özelliklerde belirgin farklılık yoktur. TVA'ya dayalı dozlama önerilmiştir. <sup>26</sup>
	Aminoglikozidler	Obez çocuklarda Vd daha düşük bulunmuştur. TVA'ya dayalı dozlama önerilmiştir. <sup>24,27</sup>
	Vankomisin	CL ve Vd'de fark yoktur. TVA'ya dayalı dozlama önerilmiştir. <sup>28,29</sup>
Anestezik/Sedatifler	Midazolam	Obez çocuklarda Vd artmıştır, istenen etkiyi elde etmek için daha yüksek başlangıç dozları gerekmektedir. <sup>30</sup>
	Propofol	Bazı çalışmalar idame dozu için TVA bazlı diğerleri ise YVA'yı önermektedir. <sup>31,32</sup>
	Morfin	İVA dozlama rejimi önerilmiştir. <sup>33</sup>
	Fentanil	Obez çocuklarda CL artmıştır, Vd anlamlı fark bulunmamıştır. İVA bazlı dozlama önerilmiştir. <sup>34</sup>
Antikoagülanlar	Enoksaparin	TVA bazlı doz önerilmiştir. <sup>35</sup>
	Heparin	Obez ve obez olmayan çocuklarda aPTT ve anti-Xa seviyeleri benzer bulunmuştur. Ancak obez çocuklar daha düşük başlangıç ve idame infüzyon hızlarına ihtiyaç duymuştur. <sup>36</sup>
Astım ilaçları	Varfarin	Obez çocuklarda hedef INR'ye ulaşma süresi, normal hastalara kıyasla 2 kat daha uzun ve daha değişken bulunmuştur. <sup>37</sup>
	Budesonid	Obez çocuklarda FEV1/FVC oranı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca obez olmayan çocuklarda acil servise başvurma ve hastaneye yatış oranı %44 daha az bulunmuştur. <sup>38</sup>
	Albuterol	Obez çocuklarda FEV1/FVC oranı daha düşük bulunarak inhale albuterole yanıt daha az bulunmuştur. <sup>39</sup>
Diğer ilaçlar	Asetaminofen	TVA bazlı dozlama önerilmiştir. <sup>40</sup>
	Pantoprazol	Obez çocuklarda CL azalmıştır, YVA'ya dayalı dozlama önerilmektedir. <sup>41,42</sup>
	Metformin	Obez çocuklarda CL artmıştır daha düşük sistemik etkiye yol açmaması için doz artırımını gerektirir. <sup>43</sup>

CL: Klirens; Vd: Dağılım hacmi; TVA: Total vücut ağırlığı; YVA: Yağsız vücut ağırlığı; İVA: İdeal vücut ağırlığı; INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran; FEV1/FVC: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volümü/Zorlu Vital Kapasite.

sürmüşlerdir.<sup>45</sup> Ayrıca vücut ağırlığına alternatif olarak VYA'yı önermişlerdir. Bu seçeneklerin uygulanması, EAA'ya dayalı vankomisin izleme hizmetleri sunamayan, kaynakları kısıtlı kurumlarda uygun olmayabilmektedir.<sup>46</sup>

Yakın zamanda yapılan popülasyon farmakokinetiği çalışmasında, araştırmacılar CL'yi TVA kullanılarak en iyi tahmin etmiştir. Renal yetersizliği olmayan obez çocuklarda (günde 2 kezden fazla doz verildiğinde), 5,7-14,6 mg/L vadi "bir sonraki dozdan hemen önce kan örneği alınarak bakılan düzey" konsantrasyonları elde edilmiştir. Bu da obez çocuklardaki hedef aralığa karşılık gelmektedir.<sup>47</sup>

## ANESTEZİK-SEDATİFLER

### Midazolam

Van Rongen ve ark., aşırı kilolu ve obez adölesanlarda midazolamın farmakokinetiğini araştırmışlardır.<sup>30</sup> Periferik Vd'de belirgin bir artış tespit etmişlerdir, bu da terapötik etkiye ulaşmak için sürekli infüzyonda daha yüksek başlangıç ilaç dozu uygulamasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sitokrom P450 (*CYP3A*) substratlarının CL'sinin, daha küçük yaş, inflamasyon ve obezite ile azaldığı bildirilmektedir. Obez adölesanlar ve morbid obez yetişkinler söz konusu olduğunda bu faktörlerin genel etkisinin ne olduğu bilinmediğinden, Van

Rongen ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, obez yetişkinlerle obez adölesanlar arasında midazolamın farmakokinetiği karşılaştırılmıştır.<sup>48</sup> Obez adölesanlarda obez erişkinlere kıyasla daha yüksek midazolam CL bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun obezitenin yetişkinlerde adölesanlara göre daha fazla *CYP3A* aktivitesini azaltmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

### Propofol

Obez çocuklarda propofol için veriler karışıktır. Di-epstraten ve ark., 1 kişinin TVA'sının ilaç CL'sinde en önemli belirleyici olduğunu öne sürerek, obez çocukların idame anestezisinde TVA'ya dayalı dozu önermiştir.<sup>31</sup> Bununla birlikte Olutoye ve ark., obez çocukların anestezisi induksiyonu için sağlıklı kilolu çocuklara göre daha düşük kilo bazlı doza ihtiyaç duyduklarını bildirmektedir.<sup>49</sup>

Yetişkin literatürleri benzer şekilde karışık bulgular bildirmiştir, bazıları TVA bazlı dozlamının en iyi olduğunu bildirirken, diğerleri propofol ile yeterli anestezie ulaşmak için daha iyi bir ölçüt olarak YVA'yı önermektedir.<sup>32,50</sup>

### Morfin

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ameliyat için başvuran 5-12 yaş arası çocuklara 0,05 mg/kg morfin dozu verilmiştir. Şiddetli Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) obez olmayan bir grup, şiddetli OUAS'lı obez olan grup ve 1 kontrol grubu olmak üzere 3 grup çalışılmıştır. Obezite ve OUAS kombinasyonu, normal kilolu kontrollere kıyasla morfin metabolizmasında bir artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>51</sup> Obez çocuklarda İVA'ya göre ayarlanmış doz rejimi önerilmiştir.<sup>33</sup>

### Fentanil

Fentanilin farmakokinetiği, bariyatrik cerrahide İVA'ya göre IV doz alan şiddetli obez 6 adölesanda değerlendirilmiştir.<sup>34</sup> CL daha yüksek bulunmuştur ancak Vd yetişkin kontrollere kıyasla bu adölesanlar arasında belirgin bir şekilde farklı bulunmamıştır.

İnfüzyonun başlamasından sonra kişiye özel sedasyona ulaşma süresi, 2 ile 17 yaş arasındaki 18 obez ve 56 obez olmayan çocuk ve adölesanlarda retrospektif olarak değerlendirilmiştir.<sup>52</sup> Sedasyon he-

defleme süresi, vücut ağırlığından bağımsız olarak oldukça değişkendir ve ilk infüzyon hızı ile zayıf bir şekilde ilişkili bulunmuştur.

## ANTİKOAGÜLANLAR

### Enoksaparin

Obezite, venöz tromboembolizm (VTE) gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Genel pediatrik popülasyonda VTE profilaksisi için Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji klinik uygulama kılavuzları, her 12 saatte bir 0,5 mg/kg subkütan enoksaparin dozunu önermektedir.<sup>53</sup> Pediatride geleneksel olarak üst doz sınırı, enoksaparin için 12 saatte bir 30 mg veya günde 40 mg olan yetişkin dozudur.<sup>54</sup>

Mushtaq ve ark., bariyatrik cerrahi için perioperatif VTE profilaksisi alan şiddetli obez 4 adölesanda yapılan prospektif bir çalışmada, enoksaparin dozunu araştırdılar.<sup>55</sup> BKİ <50 olan adölesanlar her 12 saatte bir 40 mg almıştır, ve BKİ >50 olan adölesanlar her 12 saatte bir 60 mg almıştır, bu da hedef aralıkta anti-Xa ile sonuçlanmıştır ancak seviyeler BKİ normal erişkinlerin geçmiş verilerinde gösterilenlerden daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından, bu 2 kademeli vücut boyutuna göre ayarlanmış sabit dozun obez adölesanlarda tromboprofilaksi için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

Enoksaparinin azaltılmış dozları (her 12 saatte bir  $\leq 1$  mg/kg/doz, standart başlangıç tedavi dozu) VTE tedavisi olarak günde 2 kez subkütan ilacı alan aşırı kilolu veya obez 30 adölesanda retrospektif olarak incelenmiştir. TVA bazlı 0,7 ile  $\leq 1$  mg/kg'lık başlangıç dozları etkili bulunmuştur. Ancak başlangıçta 0,7 mg/kg'ın altında dozlanan 2 adölesanda VTE meydana gelmiştir. Üç aylık tedavi süresince, anti-Xa seviyelerinin %83'ü istenen aralıktadır (0,5 ile 1,0 ünite/mL). Tedavinin sonunda, hedef anti-Xa'ya ayarlanan ortalama doz 0,8 mg/kg'dır. Kanama grupları arasında benzer bulunmuştur.<sup>35</sup>

### Heparin

Obez 25 çocuğun retrospektif kohort çalışmasında, Taylor ve ark., ağırlığa dayalı sürekli heparin infüzyonu sırasında ağırlığın pıhtılaşma parametreleri ve dozlama gereksinimleri üzerindeki etkisini araştırmıştır.<sup>36</sup> Çalışmanın sonucunda; obez hastalar, sağ-

lıklılık vücut ağırlığına sahip yaş ve cinsiyet uyumlu 25 çocuğa kıyasla kg başına önemli ölçüde daha düşük başlangıç ve idame infüzyon hızlarına ihtiyaç duymuştur.

#### Varfarin

Obezitenin hedef uluslararası normalleştirilmiş orana [international normalized ratio (INR)] ulaşma süresini etkileyip etkilemediğini belirlemek için Moffett ve ark., tarafından varfarin tedavisine başlanan, hastanede yatan pediatrik hastaların retrospektif bir kohort değerlendirmesi yapılmıştır.<sup>37</sup> Obez 10 çocukta hedef INR'ye ulaşma süresi, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı vücut ağırlığına sahip çocuklara kıyasla 2 kat daha uzun ve daha değişken bulunmuştur [medyan (aralık)]=6 (4-28) güne karşı 3 (1-10) gün,  $p<0,01$ .

#### ASTİM İLAÇLARI

##### Budesonid

Forno ve ark., Çocukluk Çağı Astım Tedavi Programı çalışmasında BKİ ile inhale budesonid tedavisi arasındaki ilişkiyi akciğer fonksiyonu üzerinde değerlendirmek için "post hoc" bir analiz gerçekleştirmiştir.<sup>38</sup> Katılımcılar daha sonra aşırı kilolu/obez ve aşırı kilolu olmayan gruplara ayrılmış ve inhale budesonide cevapları, çalışmanın 4 yılı boyunca boylamsal olarak analiz edilmiştir. Normal kilolu çocuklarla karşılaştırıldığında, fazla kilolu/obez çocuklar, akciğer fonksiyonu ölçümleri ve astım için acil servis başvuruları/hastaneye yatışlarda inhale budesonide daha az yanıt gösterdiği bulunmuştur.

##### Albuterol

Binden fazla obez çocuk ve yaklaşık 2.000 obez olmayan çocuğu içeren büyük pediatrik klinik araştırmalardan birinde, standart tek doz inhale albuterole astım yanıtı, obezitesi olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur.<sup>39</sup>

#### DiĞER İLAÇLAR

##### Asetaminofen

Asetaminofenin maksimum tek dozu 1.000 mg'dır ancak hepatotoksisteden kaçınmak için günlük doz hem yetişkinlerde hem de 50 kg olan çocuklarda 4.000 mg'ı geçmemelidir. İv asetaminofen, opioid

kullanımını en aza indirmek veya önlemek için ateş ve postoperatif ağrıyı yönetmede bir role sahiptir.<sup>56</sup>

Hakim ve ark., şiddetli obez 11 adölesan kıza, bariyatrik cerrahiye takiben tek bir 1.000 mg IV doz uygulamıştır.<sup>40</sup> Serum asetaminofen konsantrasyonları  $<30 \mu\text{mol/L}$  (4,5  $\mu\text{g/mL}$ ), analjezi için yetersiz bulan araştırmacılar, bir IV infüzyonundan sonraki 2 saat içinde  $>66 \mu\text{mol/L}$  (10  $\mu\text{g/mL}$ ) konsantrasyonun hedeflenmesini önermişlerdir. Ayrıca TVA bazlı doz rejimi önerilmiştir.

Barshop ve ark., obez ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan 12 erkek çocuktaki farmakokinetik parametreleri, obez olmayan ve karaciğer fonksiyonu normal olan 12 erkek çocukla karşılaştırmıştır.<sup>57</sup> Üç yüz yirmi beş mg'ı geçmeyen 5 mg/kg'lık tek bir oral dozu takiben, glukuronid metabolit/asetaminofen oranı obez çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Sadece bir zaman noktasında ölçülen bu bulgu, obezitede artan ilaç konjugasyonunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, tek doz farmakokinetik parametreleri gruplar arasında benzer bulunmuş ve asetaminofen dozunun farklı olması gerektiğine dair hiçbir bulgu bulunmamıştır.

##### Pantoprazol

Obez çocukların, obez olmayan yaşlılarına göre gastroözofageal reflü hastalığına sahip olma olasılığı 6 kat daha fazladır. Proton pompa inhibitörleri bu kronik hastalığın tedavisindeki ana ilaçtır.<sup>58</sup>

Shakhnovich ve ark., obezitede pantoprazol için belirgin ilaç CL'sinin azaldığını göstermiş, YVA'ya dayalı dozlamayı ve daha önce bir yetişkin çalışmasında önerilen ampirik doz artışından kaçınmayı önermişlerdir.<sup>41,42,59</sup>

##### Metformin

Pediatride, metformin tipik olarak hastanın kilosuna bakılmaksızın 2.000 mg'lık sabit toplam günlük doz olarak reçete edilmektedir. Bununla birlikte, obez çocukların obez olmayan yaşlılarına kıyasla daha yüksek ilaç dozlarına ihtiyaç duyabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır.

İnsülin direnci olan obez adölesanları içeren farmakokinetik bir çalışmada, ilaç CL'si TVA ve YVA bazlı dozlama ile artmıştır. Bu sonuçlar, eğer pediatrik dozlar terapötik açıdan etkisiz ise, obez adölesan-

larda yetişkin metformin dozlarının düşünülebileceğini göstermektedir.<sup>43</sup>

## SONUÇ

Pediatric ilaçların tüm terapötik alanları için klinik obezite araştırmalarında eksikler bulunmaktadır. Optimal dozlama stratejileri ilaca göre değişmektedir ve genelleştirilememektedir. Yetişkin popülasyonda yürütülen çalışmalara dayanan sonuçların ekstrapolasyonu, vücut kompozisyonu ve enzimatik aktivitedeki farklılıklar nedeniyle obez çocuk ve adölesanlarda farmakokinetik parametreleri tahmin etmede uygun bulunmamaktadır. Bu nedenle bu konuyla ilgili daha fazla pediatrik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Klinisyenlerin obez çocuk ve adölesanlarda organ/doku ilaç konsantrasyonu düşüklüğü veya ilaç toksisitesi ve sistemik aşırı maruziyetle ilgili potansiyel ilaç tedavisi başarısızlıklarından haberdar olmaları önemlidir. Daha fazla veri elde edilene kadar, obez çocuklarda ilaç yanıtının ve yan etkilerin yakından izlenmesi önem taşımaktadır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Aslımur Albayrak; **Tasarım:** Aslımur Albayrak; **Denetleme/Danışmanlık:** Bensu Karahalil; **Analiz ve/veya Yorum:** Aslımur Albayrak; **Kaynak Taraması:** Aslımur Albayrak; **Makalenin Yazımı:** Aslımur Albayrak, Bensu Karahalil; **Eleştirel İnceleme:** Bensu Karahalil.

## KAYNAKLAR

- Kyler KE, Wagner J, Hosey-Cojocari C, Watt K, Shakhnovich V. Drug dose selection in pediatric obesity: available information for the most commonly prescribed drugs to children. *Paediatr Drugs*. 2019;21(5):357-69. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S310-6. [Crossref] [PubMed]
- Choudhary AK, Donnelly LF, Racadio JM, Strife JL. Diseases associated with childhood obesity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(4):1118-30. [Crossref] [PubMed]
- Balakrishnan PL. Identification of obesity and cardiovascular risk factors in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(1):153-71. [Crossref] [PubMed]
- Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl*. 2006;29(1):272-7; discussion 286-90. [Crossref] [PubMed]
- Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):321-6. Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):363. [Crossref] [PubMed]
- Hamzavi Abedi Y, Perkins AM, Morales MB. Childhood obesity in pediatric patients with difficult-to-control asthma in a tertiary pediatric subspecialty clinic. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):63-9. [Crossref] [PubMed]
- Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, Testoni D, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D, et al; Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Drug dosing and pharmacokinetics in children with obesity: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):678-85. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2015;169(12):1179. Becker, Kristian [corrected to Becker, Kristian C]. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chambers M, Reddy SP, Olaiya MT, Dunnigan DL, Wasak D, Hoskin MA, et al. Provider preference for growth charts in tracking children with obesity. *J Pediatr*. 2020;219:259-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85. [Crossref]
- Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712. [PubMed]
- Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):215-31. [Crossref] [PubMed]
- Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, Lawson MS, Cole TJ. Body composition in normal weight, overweight and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(10):1506-13. [Crossref] [PubMed]



15. Sampson M, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin D Jr, Capparelli E, Watt K. Pharmacokinetics of Antimicrobials in Obese Children. *GaBI J.* 2013;2(2):76-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(6):772-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1211-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15(2):94-109. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Lim WH, Lim EM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(3):250-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child.* 2013;98(9):737-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):240-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, Valdez CA, Czaja AS, et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(7):542-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, Tsuji A, Benet LZ, Ichimura F. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm Res.* 1989;6(6):486-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Donoso F A, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. Childhood obesity: Pharmacokinetics considerations for drugs used in the Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):e121-e30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Smith MJ, Gonzalez D, Goldman JL, Yogev R, Sullivan JE, Reed MD, et al; Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network Steering Committee. Pharmacokinetics of clindamycin in obese and nonobese children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):e02014-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Choi JJ, Moffett BS, McDade EJ, Palazzi DL. Altered gentamicin serum concentrations in obese pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):347-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YSS, Romanowski GL, Tran TM, et al. Bayesian estimation of vancomycin pharmacokinetics in obese children: matched case-control study. *Clin Ther.* 2015;37(6):1340-51. [[Crossref](#)]
29. Natale S, Bradley J, Nguyen WH, Tran T, Ny P, La K, et al. Pediatric obesity: pharmacokinetic alterations and effects on antimicrobial dosing. *Pharmacotherapy.* 2017;37(3):361-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, Knibbe CA, van den Anker JN. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1185-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, Blussé van Oud-Alblas HJ, Inge T, van Ramshorst B, et al. An integrated population pharmacokinetic meta-analysis of propofol in morbidly obese and nonobese adults, adolescents, and children. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(9):e73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MY, Deneer VH, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(11):739-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Vaughns JD, Ziesenitz VC, van den Anker JN. Clinical pharmacology of frequently used intravenous drugs during bariatric surgery in adolescents. *Curr Pharm Des.* 2015;21(39):5650-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Vaughns JD, Ziesenitz VC, Williams EF, Mushtaq A, Bachmann R, Skopp G, et al. Use of fentanyl in adolescents with clinically severe obesity undergoing bariatric surgery: a pilot study. *Paediatr Drugs.* 2017;19(3):251-7. Erratum in: *Paediatr Drugs.* 2017;19(3):269. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Hoffman S, Braunreiter C. Reduced dosing of enoxaparin for venous thromboembolism in overweight and obese adolescents: a single institution retrospective review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):188-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Taylor BN, Bork SJ, Kim S, Moffett BS, Yee DL. Evaluation of weight-based dosing of unfractionated heparin in obese children. *J Pediatr.* 2013;163(1):150-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Moffett BS, Ung M, Bomgaars L. Risk factors for elevated INR values during warfarin therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(6):941-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC; Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):741-9. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest.* 2015;147(6):1591-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Hakim M, Anderson BJ, Walia H, Tumin D, Michalsky MP, Syed A, et al. Acetaminophen pharmacokinetics in severely obese adolescents and young adults. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(1):20-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Shakhnovich V, Brian Smith P, Gupta JT, James LP, Collier DN, Wu H, et al; Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network. A population-based pharmacokinetic model approach to pantoprazole dosing for obese children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2018;20(5):483-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Shakhnovich V, Abdel-Rahman S, Friesen CA, Weigel J, Pearce RE, Gaedigk A, et al. Lean body weight dosing avoids excessive systemic exposure to proton pump inhibitors for children with obesity. *Pediatr Obes.* 2019;14(1):10.1111/ijpo.12459. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. van Rongen A, van der Aa MP, Matic M, van Schaik RHN, Deneer VHM, van der Vorst MM, et al. Increased metformin clearance in overweight and obese adolescents: a pharmacokinetic substudy of a randomized controlled trial. *Paediatr Drugs.* 2018;20(4):365-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(12):2166-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Camaione L, Elliott K, Mitchell-Van Steele A, Lomaestro B, Pai MP. Vancomycin dosing in children and young adults: back to the drawing board. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1278-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Kufel WD, Seabury RW, Mogle BT, Beccari MV, Probst LA, Steele JM. Readiness to implement vancomycin monitoring based on area under the concentration-time curve: A cross-sectional survey of a national health consortium. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(12):889-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Smit C, Wasmann RE, Gouloozee SC, Wiezer MJ, van Dongen EPA, Mouton JW, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: Finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(2):303-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

48. van Rongen A, Brill MJE, Vaughns JD, Väli-talo PAJ, van Dongen EPA, van Ramshorst B, et al. Higher midazolam clearance in obese adolescents compared with morbidly obese adults. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):601-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Olutoye OA, Yu X, Govindan K, Tjia IM, East DL, Spearman R, et al. The effect of obesity on the ED(95) of propofol for loss of consciousness in children and adolescents. *Anesth Analg*. 2012;115(1):147-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Dong D, Peng X, Liu J, Qian H, Li J, Wu B. Morbid obesity alters both pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: dosing recommendation for anesthesia induction. *drug metab dispos*. 2016;44(10):1579-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Dalesio NM, Lee CKK, Hendrix CW, Kerns N, Hsu A, Clarke W, et al. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on morphine pharmacokinetics in children. *Anesth Analg*. 2020;131(3):876-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Johnson PN, Skrepnek GH, Golding CL, Owora AH, Thomas AN, Miller JL. Relationship between rate of fentanyl infusion and time to achieve sedation in nonobese and obese critically ill children. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(15):1174-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. Erratum in: *Chest*. 2014;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2014;146(5):1422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Matson KL, Horton ER, Capino AC; Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. Medication dosage in overweight and obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(1):81-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Mushtaq A, Vaughns JD, Ziesenitz VC, Nadler EP, van den Anker JN. Use of enoxaparin in obese adolescents during bariatric surgery-a pilot study. *Obes Surg*. 2015;25(10):1869-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Pitchon DN, Dayan AC, Schwenk ES, Baratta JL, Viscusi ER. Updates on multimodal analgesia for orthopedic surgery. *Anesthesiol Clin*. 2018;36(3):361-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Barshop NJ, Capparelli EV, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):198-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Koebnick C, Getahun D, Smith N, Porter AH, Der-Sarkissian JK, Jacobsen SJ. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(2-2):e257-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1046-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]