

# Obezite ve Yoğun Bakım

## Obesity and Intensive Care Unit

Aslıhan YALÇIN,<sup>a</sup>  
Akın KAYA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Erzurum,  
<sup>b</sup>Göğüs Hastalıkları AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Aslıhan YALÇIN  
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
Erzurum, TÜRKİYE  
asligibidir@gmail.com

**ÖZET** Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde ve dünyada giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Dolayısıyla yoğun bakım ünitelerine obez hasta yatış sıklığının artması kaçınılmazdır. Bu durum yoğun bakımda obez hasta bakımı konusunu gündeme getirmiştir. Obez hastanın yoğun bakım ünitesine alınması, fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi, tetkikleri, bakımı, beslenmesi, tedavi düzenlemeleri, laboratuvar takibi ve girişimsel işlemleri normal kilolu olgulardan farklıdır. Bu yazıda yoğun bakım ünitelerinde bu grup hastaların tedavisi sırasında karşılaşılan güçlükler ve birtakım çözüm yöntemlerinden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite; yoğun bakım

**ABSTRACT** World Health Organisation defines obesity as; "abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to ones health". Obesity is a growing national and global public health problem. Therefore, increased frequency of hospitalization of obese patients in intensive care units(ICU) is inevitable. Consequently, care of obese patients in intensive care units has been a new pending issue. Admission of ICU, assessment of physical examination signs, clinical tests, care of patient, nutritional support, treatment strategies, laboratory findings and invasive procedures have many differences between the obese and normal-weight patients. The reader will meet the difficulties encountered during treatment of the obese in ICUs and some related analytical methods, in this paper.

**Key Words:** Obesity; intensive care

**Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(Suppl):S14-S22**

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır.<sup>2-4</sup> Erkeklerde bu oranın %25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması durumunda obezite söz konusudur.<sup>5,6</sup>

Obeziteyi belirlemek için DSÖ'nün obezite sınıflaması kullanılmakta ve genellikle Beden Kitle İndeksi (BKİ) esas alınmaktadır.<sup>6</sup> Bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine (BKİ=kg/m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Beden kitle indeksine göre yetişkinlerde zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 verilerine göre ülkemizde obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde yetişkinlerde obezite preva-

**TABLO 1:** Yetişkinlerde BKİ'ne göre obezite sınıflandırması.<sup>7</sup>

Sınıflandırma	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
	Temel kesişim noktaları*	Geliştirilmiş kesişim noktaları*
Zayıf(düşük ağırlıklı)	< 18,5	< 18,5
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
Orta düzeyde zayıflık	16,00-16,99	16,00-16,99
Hafif düzeyde zayıflık	17,00-18,49	17,00-18,49
Normal	18,50-24,99	18,50-22,99 23,00-24,99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25,00	≥ 25,00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50- 29,99
Şişman(Obez)	≥ 30	≥ 30
Şişman I. derece	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
Şişman II. derece	35-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
Şişman III. derece	≥ 40	≥ 40

\* Kesişim değerleri, BKİ ile Avrupalı toplumdaki mortalite ve hastalık risk etmenlerinin ilişkisine dayanmaktadır.

Etnik özelliklere bağlı olarak BKİ ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki farklılık göstermektedir. Asyalılar için sağlıklı BKİ değerini 23 kg/m<sup>2</sup> olarak kabul etmekte, 23.00-24.99 kg/m<sup>2</sup> arası BKİ düzeylerinde daha fazla kilo almamaları önerilmekte ve 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üstü şişman olarak kabul edilmektedir.<sup>8</sup>

lansını araştıran dört büyük çalışma sonuçları Tablo 2' de verilmiştir.

## OBEZ HASTALARDA YOĞUN BAKIM İHTİYACI

Giderek artan bir sosyal sorun olunca yoğun bakım ünitelerine obez hasta yatış sıklığının artması kaçınılmazdır. Obeziteye eşlik eden sistemik hastalıklar ve komplikasyonlar da normal kilolu kişilere göre daha faz-

ladır. Bu durum yoğun bakımda obez hasta bakımı konusunu gündeme getirmiştir. Bu konu henüz sığ kalmıştır. Nitekim APACHE II ve III skorlamaları oluşturulurken bile obezite bir komorbidite olarak alınmamıştır.<sup>9,10</sup> Yoğun bakımda bu grup hastaların tedavisi için öncelikle obezitenin vücut sistemleri üzerine etkilerini bilmek gerekir.

## OBEZİTENİN SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Obezite; akciğer volümlerinde ve kompliyansa azalma ile mekanik, nörohormonlar ve solunum nöromodulatorlerinin etkileri ile de fizyolojik değişikliklere neden olarak solunum sistemini olumsuz etkiler. Dolayısıyla obezler akut veya kronik pek çok solunumsal komplikasyon açısından risk altındadır.<sup>11</sup> Doğru tedavi yaklaşımını oluşturmak ve olası komplikasyonları önlemek için obezitenin solunum sistemi üzerindeki etkilerini bilmek gerekir.

## AKCİĞER VOLÜMLERİ VE MEKANİĞİ

Obezitenin derecesine, hastanın yaşına, santral veya periferik vücut yağ dağılımına göre akciğer fonksiyonları etkilenir.

Üst hava yolundaki yumuşak dokuların artması, dil büyüklüğü, boyun çevresinin artması hava yolu direncini artırır. Obez hastaları maske ile ventile etmek zor bazen de imkansızdır. Bu hastaların %1-4'ünde vokal kordları görmek mümkün değildir, %0,05-0,35 hastada entübasyonun yapılamadığı görülmüştür.<sup>12,13</sup> Entübasyon denemeleri sırasında üst hava yollarında ödem ve kanamalar oluşabilir.<sup>13</sup>

Orta ve ileri derecede obezite, santral vücut yağının mekanik etkisine bağlı olarak akciğer fonksiyonlarında restriktif anormalliklere yol açabilir. Pek çok çalışma ekspiratuar rezerv volümünün(ERV), zorlu vital

**TABLO 2:** Türkiye'de yetişkinlerde obezite prevalansı.

	TEKHARF Türk Kardiyoloji Derneği n=3681 Yaş>30 BKİ: 30kg/m <sup>2</sup>	TOHTA Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması n=23,88 Yaş>20 BKİ>30 kg/m <sup>2</sup>	TURDEP Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi n=24,788 Yaş>20 BKİ>30 kg/m <sup>2</sup>	TOAD Türkiye Obezite Profili Çalışması n= 13,878 Yaş>20 BKİ>30 kg/m <sup>2</sup>
Kadın	%44,2	%36,17	%29,9	%34,5
Erkek	%25,2	%21,56	%12,9	%21,8

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014) ANKARA, 2010.

kapasitenin(FVC) giderek azaldığını ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranının arttığını göstermiştir. Azalan ERV küçük hava yollarının kapanması ile ilgilidir. Bu değişiklikler direkt olarak obezitenin derecesi ile değişir. Vital kapasite (VC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) değişiklikleri hafif ve orta dereceli obezlerde genellikle günlük yaşantıyı etkileyecek kadar değildir fakat morbid obezlerde günlük aktivitenin %30'undan fazlası kısıtlanır (Tablo 3). Bu çoğunlukla santral obez hastalarda olur.<sup>14</sup> Bu değişiklikler hasta supin pozisyondayken abdomen basısının diyafragmatik direnci artırması nedeniyle daha da belirgindir.<sup>15</sup>

Ekspirasyon sırasındaki hava yolu kollapse intrinsek ekspiratuar pozitif basınç (oto-PEEP) oluşturabilir.<sup>16</sup> Oto-PEEP soluma işini özellikle supin pozisyonda artırır.<sup>17</sup> Solunum işi ayrıca üst solunum yolu direnci, göğüs duvarı anormal elastisitesi, artmış havayolu direnci(Raw) ve anormal diyafragmatik pozisyon ile artar.<sup>18,19-21,22</sup> Abdominal ve torasik yağ dokusu artışı direkt olarak göğüs duvarı hareketlerini ve diyafragmanın aşağı doğru yer değiştirmesini kısıtlar dolayısıyla kompliyans azalır. Kompliyans aynı zamanda artmış pulmoner kan akımı, alveol kollapse ya da FRC'de düşme nedeniyle gelişen artmış alveol yüzey geriliminden de etkilenir.<sup>13</sup> Bu durumla baş edebilmek için mekanik ventilatördeki hastaları ters trendelenburg pozisyonunda izlemenin faydalı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu yöntemle supin ya da dik oturur pozisyona göre daha iyi oksijenasyon, tidal volüm artışı ve spontan solunum sayısında azalma sağlanır.<sup>23</sup>

### UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUĞU

Obstrüktif uyku apne sendromu; morbid obez hastalarda üzerinde durulması gereken ve çoğunlukla tek başına yoğun bakım endikasyonu olabilen bir durumdur. Aşırı vücut ağırlığı, yağ dokusu ve yumuşak doku artışı, üst

hava yollarının tonusunun azalması ve batının diyafragmayı toraksa doğru itmesi üst hava yollarının obstrüksiyonuna neden olur. Solunum işinin artması ve solunum kas yorgunluğu ile beraber bu duruma hipoventilasyon tablosu eşlik edebilir, hipoksemi ve hiperkapni gelişebilir. Bu hastalarda ayrıca uyku sırasında periferik oksijen saturasyonunun düşmesine neden olan uzun süreli apneler ile karşılaşılır.<sup>24</sup>

### VENTİLASYON PERFÜZYON (V/P) BOZUKLUĞU

Obezlerde, normal kilolu olgularda olduğu gibi akciğerlerin alt kısımlarındaki dependan bölgelerin perfüzyonu iyidir ancak küçük hava yollarının kollapse nedeni ile ventilasyon üst zonlara yönlendirilmiştir. Bu durum (V/P) uyumsuzluğu ve hipoksemiye neden olur.<sup>25</sup> Uyku sırasında ve supin pozisyonda bu değişiklikler daha da belirgindir.<sup>26</sup> Hipoksemi bu hastalarda zamanla PHT ve konjestif kalp yetmezliği gelişimine neden olabilir.<sup>27</sup>

### SOLUNUM KAS YORGUNLUĞU

Solunum işi ve solunum kaslarının oksijen tüketiminde artma obez kişilerde solunum kas yorgunluğu ve dayanıklılıkta (endurans) azalmaya yol açar.<sup>28</sup>

### SOLUNUMUN SANTRAL KONTROLÜ

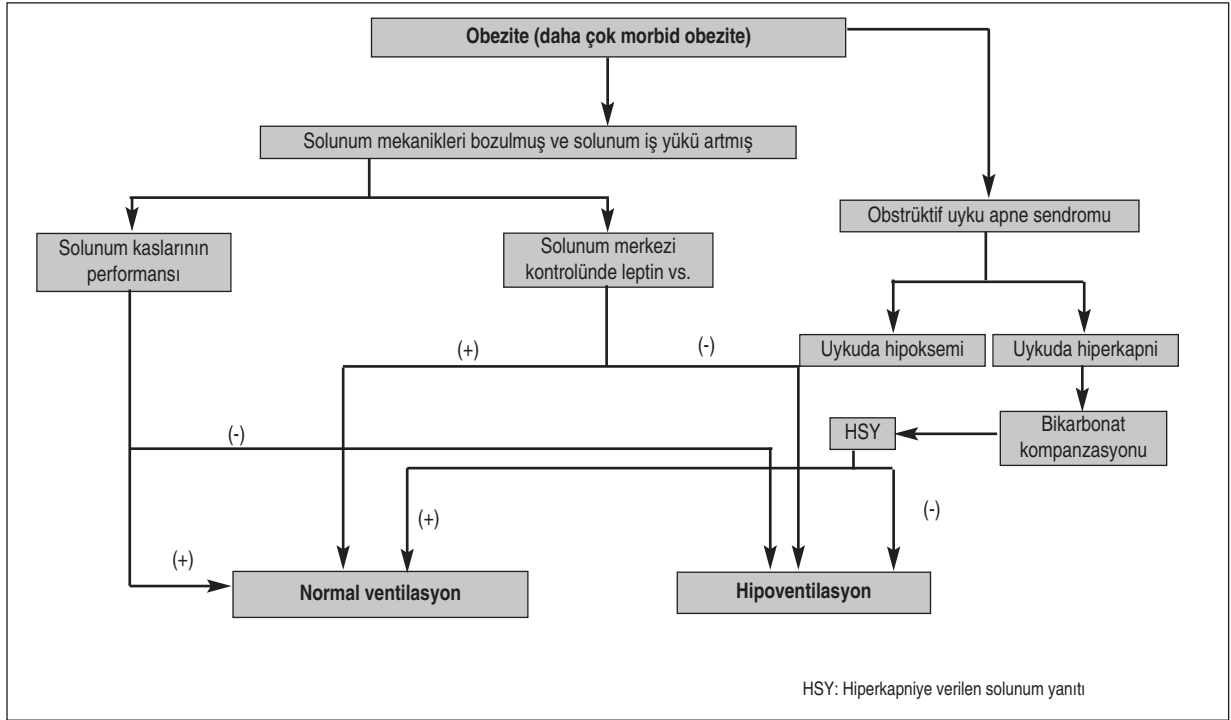
Normal kilolu kişilerle aynı ventilasyonu sağlayabilmek için obez kişiler dakika ventilasyonunu artırma ihtiyacı duyarlar.<sup>17</sup> Hızlı ve kesik kesik solurlar. Daha fazla diyafragmatik aktiviteye ihtiyaçları vardır ancak diyafragma hareketleri kısıtlıdır. Genellikle normokapnik morbid obezlerde solunum işleyişi normal kilolulardan daha hızlıdır.<sup>17,29</sup> Solunum kas yorgunluğu ile beraber bazı morbid obez olgularda hipoksemi ve hiperkapniye solunumsal yanıt bozulur.<sup>17</sup> Bu grup olgularda, obezitenin gerektirdiği solunumsal talepler karşılanamaz ve hiperkapni, hipoksemi ve akut solunum yetmezliği gelişir.<sup>30</sup> Uyku esnasında bu durum daha da belirginleşir. Obezite hipoventilasyon sendromu denilen bu tablo; morbid obez hastalarda başka hiçbir nedenle açıklanamayan alveoler hipoventilasyon tablosudur (Şekil 1).

**TABLO 3:** Obezitenin solunum sistemi mekanikğine etkisi.

Solunum Sistemi Mekanikğine Etki	
Azalma	Artma
FVC	RV
FEV <sub>1</sub>	Rezistans
TLC	Solunum işi
FRC	O <sub>2</sub> tüketimi
MVV	
Kompliyans	
P <sub>i</sub> max ve P <sub>e</sub> max	

### OBEZİTENİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Artmış yağ dokusunun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek amacıyla obezlerde kardiyak output artar.<sup>31-33</sup> Kalp hızı normal seyrederken atım volümünde artma olur. Erken dönemde diyastolik disfonksiyon ve erken dolum anormallikleri, ileri dönemde sol ventrikül hi-



ŞEKİL 1: Obezlerde hipoventilasyon gelişim mekanizması.

pertrofisi ve dilatasyonu gelişir, kontraktilesi bozulur, ejeksiyon fraksiyonu düşer. Artan preload ve azalan ventrikül distansiyonu nedeni ile sol ventrikül dolum basıncı artar. Bu nedenle bu hastalar sıvı replasmanını güçlükle tolere ederler. Fizik muayene ile kalp yetmezliği tanısı koymak bu hastalarda oldukça güçtür. Ekokardiyografik değerlendirmeler teknik kısıtlamalar nedeniyle güvenilir değildir. Bu nedenle yoğun bakımda sıvı replasmanı düzenlenirken invazif hemodinamik monitorizasyon gerekebilir.<sup>34</sup> Yeni kanıtlar adipositlerden salınan kardiyodepresan faktörlerin nöroendokrin yollarla doğrudan miyokardı olumsuz etkilediğini göstermektedir.<sup>35</sup>

Obezite, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli için en önemli risk faktörüdür. Hareketsizlik, venöz staz, azalmış antitrombin III düzeyi ve dolaşım fibrinolitik aktivitesi obez hastalarda tromboza eğilimi artıran en önemli faktörlerdir.<sup>36-38</sup>

## OBEZİTENİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Obezite gastroözofageal reflü için önemli bir risk faktörüdür. Hiatal herni insidansının daha yüksek olması, artmış karın içi basıncı, anormal alt özofagus sfinkter

tonusu, mide boşalması ve özofagus motilite bozuklukları reflüye katkıda bulunur ve aspirasyon riskini artırır. Hastaların uzun süre yatar pozisyonunda olmasını gerektiren işlemler ve gastrik motiliteyi etkileyen opioidlerin sık kullanılması nedeniyle bu durum yoğun bakım ünitelerinde daha sık görülür. Yoğun bakımda reflüye önlem olarak baş yüksekliğini ayarlama ve opioid kullanımını minime indirme gibi yöntemler geliştirilmiştir.<sup>39</sup>

Yağlı karaciğer hastalığı bu grup hastada çoğu kez atlanan bir sorundur ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği yoğun bakımda enfeksiyon riski ve ilaç metabolizması açısından önemlidir.

## OBEZİTENİN ÜRİNER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Glomerüler filtrasyon hızı hesabı obez hastalarda zordur. Yaygın olarak kullanılan formüller obezitenin getirdiği hemodinamik, metabolik ve hormonal değişiklikler nedeniyle eksiklikler içerir. Üstelik obezite sıklıkla, kronik böbrek yetmezliği nedeni olabilecek pek çok hastalığı beraberinde getirir. Ayrıca, obez bireylerde glomerüler hiperfiltrasyon ve total vücut ağırlığı artışı nedeniyle kreatinin yüksekliği olabilir. Obez hastalar için vücut ağırlığını temel alan kreatinin formülleri geliştirilmiştir, ancak pratikte henüz kullanılmıyorktur. Yoğun

bakım ortamında böbrek fonksiyonlarının doğru hesabı saatlik ya da 24 saatlik biriktirilen idrar ile sağlanabilir.<sup>40</sup>

Obez hastalarda böbrek yetmezliği ortaya çıktığında renal replasman tedavileri normal kilolu hastalara göre daha zordur. Kalp hastalığı ya da periferik ödemin fizik muayene ile saptanmasının güçlüğü nedeni ile gereksiz uygulanan diüretik tedavi iyatrojenik prerenal azotemi ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Öte yandan hastanın gerçek ağırlığına göre doz hesabı gereğinden fazla sıvı replasmanı ve yüklenme nedeni de olabilir. Kesin kanıtlar olmamakla birlikte tahmini yağsız vücut ağırlığına göre doz ayarlamaları daha doğrudur. Diyaliz gerekliliği halinde damar yolu bulmak genellikle zordur.<sup>40</sup>

### OBEZİTENİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Adipositler düşünülenin aksine pasif enerji depoları değil inflamatuvar ve immünmodülatör yollarda rol oynayan hücrelerdir. Makrofajlar, lökositler, preadipositler ve adipositler yağ doku içinde bulunurlar. Obezlerde makrofajlar yağ dokusunun hücresel içeriğinin %50'sini oluşturur. Preadipositler makrofaj aktivasyonu ve farklılaşmasını destekler. Adipositlerde bulunan toll-benzeri reseptörler doğal bağışıklığı güçlendirir.<sup>41</sup> Dahası, adipositler adipokin olarak bilinen sinyal molekülleri içerir. İki önemli adipokin; leptin ve adiponektindir. Leptin enerji dengesi ve immünmodülasyonda önemli bir rol oynar; apopitoz, makrofaj fagositik aktivitesi, T-hücresi çoğalması ve aktivasyonunda rol alır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üzerinden endotelial protrombotik aktiviteyi tetikler. Diğer taraftan, adiponektin antienflamatuvar ve antidiyabetik özelliklere sahiptir ve genellikle obez insanlarda azalır. Bu nedenle obezitede, kronik bir protrombotik, proinflamatuvar süreç vardır ve sepsis gibi kritik hastalıklar sırasında görülen akut değişikliklerde, bu sürecin nasıl bir rol aldığı devam eden bir araştırma alanıdır.<sup>42</sup>

### OBEZ HASTALARDA YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ENDİKASYONLARI

Hipoksemi obez kişilerde en sık görülen kan gazı değişikliğidir. Morbid obezlerde daha sık görülür ve ERV düşüklüğü ile sıkı korelasyon gösterir.<sup>43</sup> Astım atağı, akciğer ödemi, pnömoni, postoperatif komplikasyonlar ya da progresif sistemik hastalıkların bir parçası olarak akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişebilir. Astım atakları obezlerde çok daha şiddetli seyredir ve standart tedavilere yanıtları normal kilolu astımlara göre daha

kötüdür.<sup>44,45</sup> Hipoksemik solunum yetmezliği mekanik ventilasyon gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Mekanik ventilatördeki hastalarda BKİ'nin etkilerini inceleyen bir araştırmaya göre obezite (BKİ 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>) ve şiddetli obezite (BKİ>40 kg/m<sup>2</sup>) ile akut respiratuar distress sendromu (ARDS), akut akciğer hasarı (ALI) gelişimi ve hipoksemik solunum yetmezliği arasında ciddi bir ilişki vardır.<sup>46</sup> Adipositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin ALI ve ARDS gelişiminde başlıca rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>47</sup>

Obez hiperkapnik hastalarda akut asidoz (pH<7,30), şuur bulanıklığı veya koma, hemodinamik bozukluk gelişmesi durumlarında yoğun bakım ünitesi endikasyonu doğar.

### YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE OBEZ HASTA BAKIMINDA YAŞANAN ZORLUKLAR

**Santral Venöz Kateter Yerleştirme:** Obez hastalarda santral venöz kateter yerleştirmede karşılaşılan pek çok güçlük vardır. Mekanik olarak vene ulaşmak güç olduğundan sterilite sağlamak zordur. Entübe olmayan hastalar trendelenburg pozisyonunu, diyafragma olan aşırı baskı nedeni ile uzun süre tolere edemezler. Kateter yerleştirebilecek anatomik noktalar neredeyse kaybolmuştur, bazı hastalarda ancak USG eşliğinde yerleştirilebilir.<sup>48</sup> Kateter yerleştirilmesi için kullanılan standart bir iğne cilt altı yağ dokusunu geçmek için yetersiz olabilir. Aşırı yağ dokusu ponksiyon iğnesini yerleştirdiğiniz açıdan çok daha farklı bir açıda dilatörün yerleşmesine dolayısıyla daha sonra gönderilen telin bükülmesine neden olur ve kateter rahatlıkla ilerletilemez. Derinin katlanma yerlerinde sıklıkla enfeksiyon gelişebilir. Çalışmalar göstermiştir ki obez hastalarda santral venöz kateterler normal kilolu hastalara göre daha uzun süre kalmaktadır. Bunun nedeni teknik zorluklar ve damar yolu bulma güçlüğüdür. Bu nedenle obez hastalarda kateter ilişkili enfeksiyon, flebit ve trombozu önlemek için günlük kateter kontrolü ve bakımı önemlidir.<sup>49</sup>

**Kardiyovasküler İzlem:** Uygun boyda tansiyon manşonunu bulma ve yerleştirmede yaşanan zorluklar nedeni ile non-invazif kan basıncı izlemi güvenilir değildir. İn-vazif monitorizasyon güvenlidir ancak artmış ateroskleroz insidansı, damar duvar kalınlığı değişiklikleri ve aşırı cilt altı yağ dokusu nedeni ile uygulanması zordur.

**Mekanik Ventilasyon:** Hiperkapnik obez hastalarda mümkünse öncelikle non-invazif mekanik ventilasyon (NIVM) desteği sağlanmalıdır. NIVM kas fonksiyonla-



rında, solunum mekaniklerinde düzelme sağlar, karbon-dioksite duyarlılığı ve solunum dürtüsünü düzenler.

NIVM başarısızlığı, mental durumda kötüleşme, kan gazında pH ve pCO<sub>2</sub>'de bozulma, dirençli hipoksemi, paradoksal solunum, BIPAP uyumsuzluğu, hemodinamik bozulma, üst GİS kanama ve sekresyon kontrolü yetersizliği durumlarında hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde izlenmelidir. Obez hastalarda hiçbir mekanik ventilasyon modunun bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Dependan akciğer bölgelelerinde atelektazi gelişimi mekanik ventilasyon sırasında yüksek PEEP uygulaması ile önenebilir. Son on yılda ventilatöre bağlı akciğer hasarını en aza indirmek için düşük tidal volümlü stratejiler geliştirilmiş ve ARDS-Net protokolü standart tedavi haline gelmiştir.<sup>50</sup> Obez hastalarda, tidal volüm ayarlanırken gerçek vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığını kullanmak gerekir. Obez ARDS hastalarında yüksek basınç kullanımının daha etkin olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Gong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; BKİ yüksek olan ve başlangıç ventilatör basınçları yüksek tutulan obez hastalarda ARDS geliştiği görülmüştür. Buna göre yüksek ventilatör basınçları hastaya zarar verebilir.<sup>51</sup> Havayolu basınçları, bu nedenle, dikkatle izlenmelidir.

**Görüntüleme:** Obez yoğun bakım hastalarında yetersiz yumuşak doku penetrasyonu nedeniyle taşınabilir cihazlarla çekilen akciğer grafilerinin görüntü kalitesi kötüdür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) masa ve cihaz çapının dar olması ve yük limitlerinin yetersiz olması nedeni ile zordur. BT eşliğinde abse boşaltımı gibi girişimsel işlemler iğne girişi için hastanın etrafındaki boşluk yetersizse mümkün olmayabilir. Bu durumda ultrasona başvurulabilir. Ancak sonografik görüntüler genellikle zayıftır. Buna karşın santral venöz kateter yerleştirme sırasında ultrason kullanımı günümüzde yaygınlaşmıştır.<sup>52</sup> Lomber ponksiyon gibi diğer yatak başı girişimleri için kullanımı destekleyen çalışmalar vardır.<sup>53</sup>

**Terapötik Hipotermi:** Kardiyak arrest sonrası standart uygulama haline gelen terapötik hipotermi (32°C-34°C) yüzey soğutma cihazları ile sağlanır. Bu yöntem daha geniş vücut yüzey alanı nedeniyle obezitede daha az etkili olabilir.<sup>54</sup>

**Havayolu Yönetimi:** Boyun ve üst solunum yolu çevresindeki fazla yumuşak doku, maske ile ventilasyon ve entübasyonu zorlaştırabilir. Gastrointestinal sistemin yer değiştirmesi ile obez hastalarda regürjitasyon ve aspirasyon riski artar. Kısa ve kalın boyun, ekstansiyon ve

ağız açıklığının güçlüğü, faringeal-laringeal ve trakeal eksenlerinin uyumsuzluğu direkt laringoskopi entübasyonu güçleştirir. Eşzamanlı hemodinamik instabilite, acil entübasyon gerekliliği nedeni ile işlem öncesi yeterli oksijenasyonun sağlanamaması durumu daha da güçleştirir. Durum acil değil ise deneyimli kişilerden yardım almak, fleksibl bronkoskop, laringeal maske, video laringoskop bulundurmakta fayda vardır. İşlem öncesi oksijenasyon için maske yetersiz kalırsa BIPAP kullanılabilir.<sup>55</sup> Bu yöntemlerle güvenli bir hava yolu açıklığı sağlanamazsa cerrahi yöntemlerle hava yolu açılmalıdır.<sup>52</sup>

**Cerrahi Havayolu:** Cilt altı yağ dokusunun fazlalığı cerrahi işlemleri zorlaştırabilir; zaman zaman submental ve anterior servikal yağ dokunun, trakeostomi üzerinde perde oluşturmasını diye, eksize edilmesi gerekir. Standart trakeostomi tüpleri çok kısa ve çok kavisli olabilir. Modifiye uzun tüpler daha sık kullanılmaktadır, ancak işlem sonrası yakın izlem gerektirir, çünkü bu tüplerde kanama, yerinden kayma, tıkanma, yara oluşumu ve enfeksiyon riski daha yüksektir. İşlem zor olsa da deneyimli ellerde trakeostominin riskli olduğuna dair henüz kanıt yoktur.<sup>52</sup>

**Beslenme Desteği:** Bu grup yoğun bakım hastasında obezite ve malnutrisyon bir aradadır, bu yüzden uygun beslenme desteği sağlamak esastır. Gereğinden fazla besleme artmış CO<sub>2</sub> üretimi ile solunum fizyolojisini bozarak ventilatörde kalınan süreyi uzatabilir. Ayrıca hiperglisemi, azotemi, hepatik yağ birikimine katkıda bulunabilir. Beslenme desteğini fazla vermemek adına pozitif azot dengesi ile sonuçlanan ve yağ yakımını kolaylaştıran düşük kalorili, yüksek proteinli beslenme yöntemlerini öneren görüşler vardır. 2009 yılında Amerika Parenteral Enteral Beslenme Derneği, obez yoğun bakım hastaları için düşük kalorili enteral beslenme yönteminin kabul edildiği ortak bir bildiri yayınladı.<sup>56</sup> Buna göre; hastanın günlük kalori ihtiyacının %60-70'inden fazlasının verilmemesi ya da 11-14 kcal/kg'lık bir beslenme planının yapılması önerildi. Günlük protein desteğinin I. ve II. derece obezitede ideal vücut ağırlığına göre kilogram başına 2 gram, III. derece obezitede ise kilogram başına 2,5 gram olarak düzenlenmesi önerildi. Elbette bu yöntemler böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi aşırı protein yükünün zarar vereceği hastaların yanı sıra hipoglisemi atakları olan ya da bağırsıklığı baskılı kişilerde artmış kalori ihtiyacı nedeni ile kontrendikedir.

Hedef kalori ihtiyaçlarını hesaplayacak kabul görmüş bir formül henüz yoktur. İndirekt kalorimetre kullanılarak hesaplama yararlı bilgiler sağlar ama pratik

değildir. Bazı araştırmacılar ideal vücut ağırlığını temel olarak düzeltilmiş vücut ağırlığı formülünü geliştirmişlerdir.<sup>57</sup>

**Düzeltilmiş vücut ağırlığı**=(Gerçek ağırlık-İdeal vücut ağırlığı) 0,25+İdeal vücut ağırlığı

**Hasta bakımı:** Yoğun bakımda obez hasta bakımı sırasında hemşireler çok büyük zorluklarla karşı karşıyadır. Yeterli personel, teçhizat ve eğitim yoksa bu hastaları yatak içinde çevirmek, pozisyon vermek bile kazalara neden olabilir. Entübe hastaları yerlerinden kaldırmak için yoğun bakım tipi vinç gerekebilir. Bu hastalarda dekübit ülserleri sık görülür ve genellikle geç fark edilir. İntertrigöz bölgelerin nemli olması pek çok enfeksiyonun gelişmesine neden olabilir ve kolaylıkla gözden kaçabilir.<sup>52</sup> Hedef; olabildiğince erken ekstübasyon ve mobilizasyondur.

**İlaç dozları:** İlaçların dağılımı, metabolize olması, proteinlere bağlanması ve vücuttan atılımı obeziteye bağlı fizyolojik değişikliklerden etkilenir.<sup>58-62</sup> İlaçların oral emiliminde bir değişiklik olmaz.<sup>59</sup> Bu hastalarda yüksek miktarda bulunan trigliserid, kolesterol ve serbest yağ asitleri serum proteinlerine bağlanarak ilaçların proteinlere bağlanmasına engel olur.<sup>63,64</sup> Obezlerde bazı ilaçların proteinlere bağlanma oranını artıran  $\alpha_1$ -asit glikoprotein düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>65,66</sup>

Dağılım hacmi en çok ilacın lipofilitesinden etkilenir.<sup>59-61</sup> Aminoglikozidler ve kinolonlar gibi zayıf lipofilik ilaçların dağılım hacmi, normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında hafif yüksek iken mevcut vücut ağırlığına göre düzeltildiğinde dağılımın anlamlı derecede az olduğu görülür. Teofilin, H<sub>2</sub>-reseptör blokerleri, nöromuskuler blokerler gibi bazı zayıf lipofilik ilaçların dağılım hacmi ise normaldir. Benzodiazepinler, verapamil, sulfentanil ise adipoz dokuya olan penetrasyonları dolayısıyla geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Ancak elbette doku dağılımını yalnızca ilacın liposolubilitesi etkilemez, nitekim digoksin, siklosporin, propranolol gibi bazı lipofilik ilaçların dağılım hacmi tam tersine düşüktür.<sup>59</sup> Kardiyak output ve total kan miktarının artması, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve plazma protein bağlama kapasitesi değişiklikleri nedeni ile ilaç uygulandığı dozda fazla ya da yetersiz olabilir. Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi faz I hepatik reaksiyonlar obezlerde genellikle değişiklik göstermezken, konjugasyon, glukuronidasyon gibi faz II hepatik reaksiyonlarda anlamlı derecede artma görülür.<sup>67,68</sup> Bu durumda karaciğerden atılan ilaçlar standart dozlarda uygulandıklarında yetersiz kalırlar. Obezlerde böbrek fonksiyonları normal olsa bile glomerüler filtrasyon hızının arttığı gösterilmiştir, bu durumda böbrekten atılan ilaçlar da standart dozlarda yetersiz kalabilirler (Tablo 4). Amiodarone, va-

**TABLO 4:** Yoğun bakımda obez hasta için ilaç dozu önerileri.<sup>52</sup>

İVA 'na göre verilen ilaçlar	MVA'na göre verilen ilaçlar	DVA'na göre verilen ilaçlar	Yeterli veri olmayan grup
“Standart dozlar” Opioidler (Ağrı skalalarına göre titrasyon)	DMAH	Propofol	$\beta$ -Laktamlar
Benzodiazepinler			
Sedasyon skalalarına göre titrasyon)	Trombolitikler	Unfraksiyone heparin	Amiodarone
Propofol	Vankomisin	Aminoglikozidler	Vazopressör ilaçlar
Flurokinolonlar	Aktive protein C (drotrecogin alfa)	Kortikosteroidler (Spinal kord yaralanmaları gibi acil durumlarda kısa sürede yüksek doz verilecekse)	Inotropolar
Digoksin		Lidokain, verapamil (Yalnızca yükleme dozları için)	
Prokainamid			
$\beta$ -blokerler			
Lidokain, verapamil			
H <sub>2</sub> -reseptör blokerleri			
Kortikosteroidler			
Nöromuskuler blokerler			

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; İVA: İdeal vücut ağırlığı; MVA: Mevcut vücut ağırlığı; DVA: Düzeltilmiş vücut ağırlığı.

zopresörler ve inotropik ajanların doz ayarlamaları konusunda yeterli kanıt yoktur. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'lerin cilt altına verildikten sonra emilimi konusu halen şüphelidir.

## PROGNOZ VE MORTALİTE

Yoğun bakım hastalarında obezitenin mortalite üzerine kanıtlanmış direkt ilişkisi saptanamamıştır ancak ventilatörde kalma ve yatış süresi uzunluğu arasında direkt ilişkisi vardır. Genellikle prognozları kötü-

dür. Hipertansiyon, kalp hastalığı, Tip II DM gibi durumların sık birlikteliği bu hastaların tedavisini güçleştirmekte ve yoğun bakımda yatış süresini uzatmaktadır.<sup>69</sup>

Obezite sıklığı artmaya devam ettikçe yoğun bakımlarda bu grup hastaların görülme sıklığı da artacaktır. Henüz bu hasta grubunun takip ve tedavisi için oluşturulmuş ortak yöntemler yoktur. Yoğun bakım çalışanlarının korkulu rüyası olan obez hasta takibi geliştirilecek yeni formülleri beklemektedir.

## KAYNAKLAR

- World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>.
- Akbulut G, Özmen M, Besler T. Çağın hastalığı obezite. TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi 2007;March Suppl:2-15.
- Seidell JC. Epidemiology: Classification and definition of obesity. In: Kopelman P, Catterson Ian D, eds. Clinical Obesity. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Willey-Blackwell Science; 2001. p.1-23.
- Şakar Ş. Obezitenin tıbbi beslenme tedavisi. Obezite Dergisi 2006;6(9):15-7.
- Tüzün M. Obezite tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. Yılmaz C, editör. Obezite. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995. p.1-20.
- Global Database on BMI, WHO, [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report Series No: 894, Geneva: WHO; 2000. p.253.
- Köksal E, Küçükdönmez Ö. Şişmanlığı saptamada güncel yaklaşımlar. Baysal A, Baş M, editörler. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını. Ankara: Ekspres Baskı; 2008. p.35-70.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818-28.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991;100(6):1619-36.
- Bahammam AS, Al-Jawder SE. Managing acute respiratory decompensation in the morbidly obese. Respirology 2012;17(5):759-71.
- Langeron O, Masso E, Huriaux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of difficult mask ventilation Anesthesiology 2000;92(5): 1229-36.
- Hedenstierna G, Santesson J. Breathing mechanics, dead space and gas exchange in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. Acta Anaesthesiol Scand 1976;20(3):248-54.
- Salihoglu Z, Demiroglu S, Dikmen Y. Respiratory mechanics in morbid obese patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension during pneumoperitoneum. Eur J Anaesthesiol 2003;20(8):658-61.
- Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. Thorax 2008;63(10):925-31.
- Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. J Appl Physiol 1998;85(4): 1236-43.
- Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. Thorax 2009;64(8):719-25.
- Busetto L, Calo' E, Mazza M, De Stefano F, Costa G, Negrin V, et al. Upper airway size is related to obesity and body fat distribution in women. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(4):559-63.
- Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2)RESP) at rest. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(3):883-6.
- Hedenstierna G, McCarthy G, Bergström M. Airway closure during mechanical ventilation. Anesthesiology 1976;44(2):114-23.
- Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. J Clin Invest 1967;46(4):475-81.
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Legari G, De Pergola G, et al. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnoea. Respir Med 2000;94(3):240-6.
- Burns SM, Egloff MB, Ryan B, Carpenter R, Burns JE. Effect of body position on spontaneous respiratory rate and tidal volume in patients with obesity, abdominal distension and ascites. Am J Crit Care 1994;3(2):102-6.
- Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154(15):1705-11.
- Demedts M. Regional distribution of lung volumes and of gas inspired at residual volume: influence of age, body weight and posture. Bull Eur Physiopathol Respir 1980;16(3):271-85.
- Yamane T, Date T, Tokuda M, Aramaki Y, Inada K, Matsuo S, et al. Hypoxemia in inferior pulmonary veins in supine position is dependent on obesity. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(3):295-9.
- Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, et al. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. PLoS One 2009;4(8):e6733.
- Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The total work of breathing in normal and obese men. J Clin Invest 1964; 43:728-39.
- Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. J Appl Physiol 2010;108(1):199-205.
- BaHammam A. Acute ventilatory failure complicating obesity hypoventilation: update on a 'critical care syndrome'. Curr Opin Pulm Med 2010;16(6):543-51.
- Backman L, Freyschuss U, Hallberg D, Melcher A. Cardiovascular function in extreme obesity. Acta Med Scand 1973;193(5):437-46.



32. Divitiis O de, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981;64(3):477-80.
33. Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 1996;11(5):490-5.
34. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. *Chest* 1998;113(2):492-8.
35. Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J, Christ T, Ravens U, Schunck WH, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res* 2009;105(4):326-34.
36. Bern MM, Bothe A Jr, Bistrrian B, Batist G, Haywood E, Blackburn G. Effects of low-dose warfarin on antithrombin III levels in morbidly obese patients. *Surgery* 1983;94(1):78-83.
37. Meilahn EN, Cauley JA, Tracy RP, Macy EO, Gutai JP, Kuller LH. Association of sex hormones and adiposity with plasma levels of fibrinogen and PAI-1 in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996;143(2):159-66.
38. Almér LO, Janzon L. Low vascular fibrinolytic activity in obesity. *Thromb Res* 1975;6(2):171-5.
39. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2111-22.
40. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hlirsh J, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3946-52.
41. Craft MK, Reed MJ. Immunologic changes in obesity. *Crit Care Clin* 2010;26(4):629-31.
42. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001;2(2):131-40.
43. Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, Lenique F. [Respiratory complications of massive obesity]. *Rev Prat* 1992;42(4):469-76.
44. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(1):32-9.
45. van Huisstede A, Braunstahl GJ. Obesity and asthma: co-morbidity or causal relationship? *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;73(3):116-23.
46. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalame N, Marks D, Raymondos K, et al. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. *Thorax* 2011;66(1):66-73.
47. McCallister JW, Adkins EJ, O'Brien JM Jr. Obesity and acute lung injury. *Clin Chest Med* 2009;30(3):495-508, viii.
48. Brusasco C, Corradi F, Zattoni PL, Launo C, Leykin Y, Palermo S. Ultrasound-guided central venous cannulation in bariatric patients. *Obes Surg* 2009;19(10):1365-70.
49. El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 2001;120(6):1989-97.
50. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
51. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 2010;65(1):44-50.
52. Honiden S. Caring for the Critically Ill Obese Patient. The American College of Chest Physicians, Pulmonary and Critical Care Update (PCCU) online CME lesson, Volume 25, Lesson 16.
53. Nomura JT, Leech SJ, Shenbagamurthi S, Sierzenski PR, O'Connor RE, Bollinger M, et al. A randomized controlled trial of ultrasound-assisted lumbar puncture. *J Ultrasound Med* 2007;26(10):1341-8.
54. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
55. El-Khatib MF, Kanazi G, Baraka AS. Noninvasive bilevel positive airway pressure for preoxygenation of the critically ill morbidly obese patient. *Can J Anaesth* 2007;54(9):744-7.
56. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316.
57. Cutts ME, Dowdy RP, Eilersieck MR, Edes TE. Predicting energy needs in ventilator-dependent critically ill patients: effect of adjusting weight for edema or adiposity. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1250-6.
58. Abernethy DR, Greenblatt DL. Drug disposition in obese humans: an update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(3):199-213.
59. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 1993;25(2):103-14.
60. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm* 1987;6(9):706-14.
61. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 1982;7(2):108-24.
62. Blouin RA, Chandler MH. Special pharmacokinetic consideration in the obese. In: Evan WE, Shentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed. Spokane, Wash: Applied Therapeutics; 1992. Chapter 11, p.1-20.
63. Wasan KM, Lopez-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Arch Med Res* 1993;24(4):395-401.
64. Suh B, Craig WA, England AC, Elliott RL. Effect of free fatty acids on protein binding of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1981;143(4):609-16.
65. Morita K, Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit* 1995;17(2):107-12.
66. Benedek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(6):941-6.
67. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(4):292-307.
68. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983;101(6):873-80.
69. Akinnsusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36(1):151-8.