

Acil serviste olanzapin zehirlenmelerinin klinik özellikleri: Üç yıllık tecrübemiz*

Mehmet ÜSTÜNDAĞ,¹ Cahfer Güloğlu,² Murat ORAK,¹
Yusuf Ali ALTUNCI,³ Halil DOĞAN,³ Yusuf TAMAM⁴

ÖZET

Amaç: Dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından beri olanzapin zehirlenmesinin klinik özellikleri acil servis için önemli olmaya başlamıştır. Çalışmamızda olanzapin zehirlenmesi olan hastaları geriye dönük olarak araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Şubat 2004-Nisan 2007 tarihleri arasında acil servisimize olanzapin zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların kayıtları arşivimizden geriye dönük olarak tarandı. Zehirlenmenin ciddiyetini belirlemede Avrupa PSS skoru (The Poisoning Severity Score of the European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists: EAPCCT) kullanıldı. **Bulgular:** Çalışmamız olanzapin zehirlenmesi olan 15 hastayı içermektedir. Kadın/erkek oranı ikidir. Ortalama yaş 27.33 ± 9.27 yıl (aralık: 17-48) ve hastaneye başvuru ile zehirlenme arasında geçen süre ortalama 3.96 ± 2.38 saat (aralık: 1.5-10) idi. Alınan olanzapin miktarı 50-600 mg arasında değişmekteydi. Tek başına olanzapin alan dokuz hastanın dördünde (%44.4) PSS puanı düşük, dördünde (%44.4) orta ve birinde (11.2) yüksek bulundu. PSS puanı düşük olan grupta ortalama alınan olanzapin dozu 50-75 mg arasında değişirken, PSS puanı orta olan grupta alınan en düşük doz 140 mg idi. Sonuçta 13 hasta şifa ile taburcu edildi ve iki hasta öldü. **Sonuç:** Çalışmamızdaki bulgular göstermiştir ki, akut olanzapin zehirlenmesi görece iyi tolere edilmesine karşın, özellikle diğer ilaçlarla birlikte ve yüksek doz alımlarında yaşamı tehdit edebilmektedir. Doz ile klinik özellikler ve prognoz arasında ilişki vardır. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11:145-150)

Anahtar sözcükler: Olanzapin, zehirlenme, intihar, klinik görünüm, acil servis

The clinical features of olanzapine overdose in emergency department; a three years experience

ABSTRACT

Objective: Since using of olanzapine becomes widespread in the world, clinical features of olanzapine intoxication become important for emergency departments. In our study, we evaluated the patients with Olanzapine intoxication retrospectively. **Methods:** Olanzapine overdose patients who were admitted to an emergency department between February 2004 and April 2007 were included in the study. The Poisoning Severity Score of the European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists was used to assess intoxication severity. **Results:** In our study we include fifteen olanzapine overdose patients. Female and male ratio was two (10/5). The average age was 27.33 ± 9.27 years (range: 17-48 years). The ingested olanzapine doses ranged from 50 to 600 mg whereas the mean of admission time was 3.96 ± 2.38 (range: 1.5-10) hours after ingestion. For a subgroup of patients ingesting olanzapine alone, The Poisoning Severity Score was 'minor' in four (44.4%), 'moderate' in four (44.4%),

* Fourth Mediterranean Emergency Medicine Congress (MEMC IV), Sorrento, İtalya'da sunulmuştur (2007).

¹ Yrd.Doç.Dr., ² Doç.Dr., ³ Arş.Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD, Diyarbakır

⁴ Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Diyarbakır

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD, 21280 Diyarbakır/Türkiye

E-mail: ustundag@dicle.edu.tr

and 'severe' in one (11.2%) patients. While minor intoxication symptoms occurred in a broad range of ingested doses (50-75 mg), moderate intoxications were observed at a minimal ingested reported dose of 140 mg. Finally 13 patients were discharged after full recovery and two patients died. **Conclusion:** Our findings showed that olanzapine overdose is relatively well tolerated especially when it is not accompanied by any co-ingestant. However, it can be life threaten when it is high doses are ingested or in association with other ingestants. There is correlation between dose and clinical features or prognosis. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2010; 11:145-150)

Key words: olanzapine, intoxication, suicide, clinic feature, emergency department

GİRİŞ

Olanzapin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilere etkili tianobenzodiazepin grubundan ikinci kuşak bir antipsikotik ilaçtır.^{1,2} Geleneksel antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, daha az görülen ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle daha iyi tolere edilebilir bir profile sahiptir.³ Alınmasından sonraki 5-8 saat içinde pik değerine ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 30 saattir. Tipik günlük dozu 5-20 mg arasındadır.^{4,5}

Akut olanzapin zehirlenmesinde en sık görülen belirtiler sırasıyla letarji/koma (%76/%78), taşikardi (%52), antikolinerjik sendrom (%43), konfüzyon/ajitasyon/deliryum (%38/%33/%14), myozis (%38), dizatri (%28), seyrime/myoklonus (%24), hipertansiyon/ortostatik hipotansiyon (%19/%10)'dur.¹ Bu çalışmanın amacı olanzapin aşırı dozunun klinik etki spektrumunun belirlenmesi ve ciddi sonuçları önceden haber verebilecek etkenlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2004-Nisan 2007 tarihleri arasında acil servisimize olanzapin zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların kayıtları arşivimizden geriye dönük olarak tarandı. Veriler demografik (yaş, cinsiyet), zehirlenmenin ayrıntıları (alım zamanı, alınan miktar, ek ilaç alımı), başlangıç klinik bulgular (nabız, tansiyon, ateş, pupil çapı, Glasgow Koma Skoru), komplikasyonlar (konvülsiyon, aritmi, hipotansiyon, koma), tetkik sonuçları, mekanik ventilatör desteği ve hastanede kalış süresi olarak değerlendirildi. Hastalardan 16 yaşında veya daha büyük olanlar, 50 mg üzerinde olanzapin alanlar ve olanzapin zehirlenmesi ile klinik etkileri arasında ilişki görülenler çalışmaya alındı.

Zehirlenmenin ciddiyetini belirlemede Avrupa PSS puanı (The Poisoning Severity Score of the European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists: EAPCCT) kullanıldı. Somnolans, taşikardi (100-140 atım/dakika), hipotansiyon (sistolik kan basıncı 80-100 mmHg), hafif

EKG değişiklikleri ve myozis minör zehirlenme bulguları; koma (GKS 8-9), ajitasyon, tek konvülsiyon, taşikardi (>140 atım/dakika) ve hipotansiyon (sistolik<80 mmHg) orta zehirlenme bulguları; koma (GKS≤7) ve yineleyen konvülsiyonlar ciddi zehirlenme bulguları olarak kaydedildi.⁶ Sadece minör belirtiler varsa minör, en az bir orta derece belirti varsa orta, en az bir ciddi derece belirti varsa ciddi olarak hastalar sınıflandırıldı. Doz ile erken klinik belirtiler ve sonuçlar (kalış süresi, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinmesi, GKS<9) arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

Özkıyım amaçlı yüksek doz olanzapin alan ve ölçütlerimize uyan 15 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan dokuz hasta yalnız olanzapin zehirlenmesi idi ve altı hasta olanzapine ek olarak başka ilaçlar da almıştı. Kadın/erkek oranı ikiye. Ortalama yaş 27.33±9.27 (aralık: 17-48) yılı. Alınan doz 50-600 mg arasındaydı. Ortalama başvuru süresi 3.96±2.38 saati (aralık: 1.5-10). Ortalama hastanede kalış süresi 19.33±10.69 saati (8-44).

Yalnız olanzapin zehirlenmesi olan dokuz hastanın dördünde (%44.4) PSS puanı minör, dördünde (%44.4) orta ve birinde (%11.12) ciddi zehirlenme grubundaydı. Tablo 1'de hastaların belirtilerinin tipleri ve sıklığı gösterilmektedir. PSS puanlarına göre minör olanzapin zehirlenmesi olan dört hastanın aldığı ortalama olanzapin miktarı 58.75 mg (aralık: 50-75 mg) ve orta olanzapin zehirlenmesi olan dört hastanın aldığı ortalama olanzapin miktarı 185 mg (aralık: 140-220 mg) idi. Ciddi olanzapin zehirlenmesi olan bir hasta ise, 600 mg olanzapin almıştı ve öldü. Orta derece olanzapin zehirlenmesi olan iki hastanın bilinç durumları somnolans ve ajitasyon arasında değişiklik gösterdi. Şekil 1'de dozlarla zehirlenme ciddiyeti arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Minör zehirlenme belirtileri 50-75 mg arasındaki dozlarda görülürken, orta zehirlenme belirtileri için alt sınır 140 mg'dır.

Tablo 1. Pür olanzapin zehirlenmeli dokuz hastanın PSS puanlarına ve klinik bulgulara göre dağılımı

Klinik bulgular	PSS minör	PSS orta	PSS ciddi
Somnolans	5	-	-
Koma (GKS=8-9)	-	3	-
Koma (GKS≤7)	-	-	1
Ajitasyon	-	2	-
Konvulsiyon	-	-	-
Taşikardi			
100-140	5	-	-
>140	-	1	-
Hipotansiyon			
80-100 mmHg	2	-	-
<80 mmHg	-	-	-
EKG değişikliği	2	-	-
(uzun QT, ekstrasistol T dalgası yükselmesi)			
Myozis	3	-	-

Hastalardan altısı (%40) olanzapinle beraber başka ilaçlar da almıştı. Tablo 2'de hastaların aldıkları ilaçlar, dozları, GKS puanları ve mekanik ventilasyon gereksinimleri gösterilmektedir.

Yoğun bakım ünitesine alınan altı hastanın GKS puanı dokuzdan düşüktü ve invaziv mekanik ventilasyon desteğine gereksinimleri oldu. Bunların üçü yalnız olanzapin alan hastalar, üçü de olanzapinle birlikte başka ilaçları da alan hastalardı. Yalnız olanzapin alan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon desteği için alt sınır 180 mg'dı. Hastaların aldıkları olanzapin miktarı ve GKS puanları arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.

Zehirlenmenin ilk bir ve ikinci saatindeki beş hastaya gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulandı. Bir hastaya baskın ajitasyonları nedeniyle

benzodiyazepin verildi. Altı hastada entübasyon, mekanik ventilatör desteği ve yoğun bakım koşullarında izleme gerekti. Yedi hastada özgül bir tedavi gerekmedi.

Olanzapin alımından sonra klinik olarak önemli zehirlenme bulgularının gözlemlendiği olgular

Olgu 1. Ölümcül alım

Kırk sekiz yaşında, kadın hasta, üç saat önce 360 mg olanzapin ve 70 mg alprazolam alma gerekçesiyle kollaps durumunda hastaneye getirildi. Hastaneye geldiğinde GKS puanı dördtü ve entübe edilip mekanik ventilatör aygıtına bağlanarak solunum desteği sağlandı. Kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 170 atım/dak, ateş 37.5°C ve pupiller myotikti. Taşikardi ve hemodinamik instabilite dirençli hipotansiyona doğru ilerledi ve tedaviye yanıt alınamadı.

Olgu 2. Azalmış bilinçlilik düzeyi

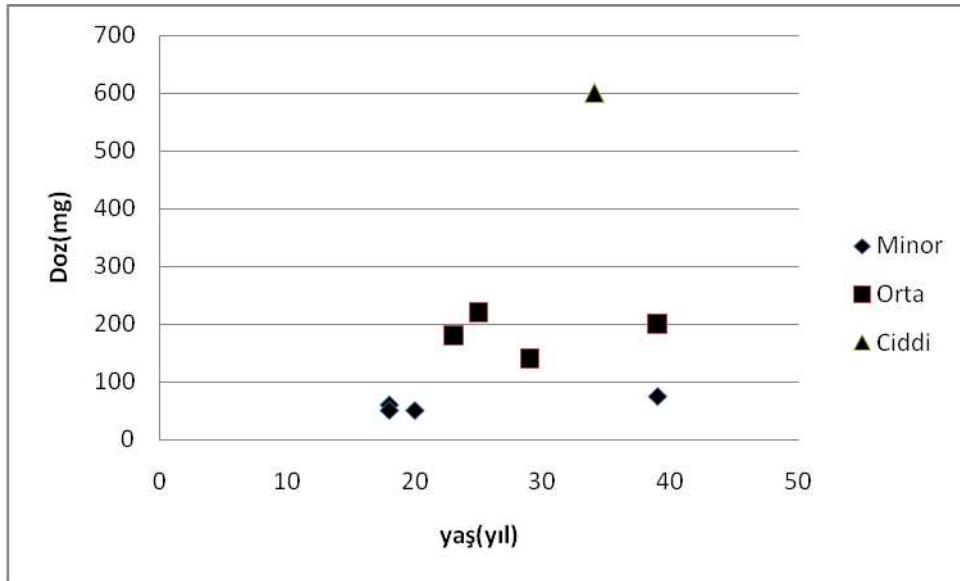
Yirmi altı yaşında, kadın hasta, sekiz saat önce 300 mg olanzapin ve 3000 mg karbamazepin alma nedeniyle başvurdu. Hastaneye geldiğinde GKS puanı altı idi ve entübe edilip mekanik ventilatör aygıtına bağlanarak solunum desteği sağlandı. Kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 90 atım/dak, ateş 36.7°C ve pupiller midriyatikti. Serum karbamazepin düzeyi >20 Ugr/ml olarak ölçüldü. Sekiz saat sonra bilinç durumu ekstübasyona olanak sağlayacak düzeye geldi. Kontrol serum karbamazepin düzeyi normal olarak ölçüldü. Sonraki 36 saat içinde sersemlik hali düzeldi ve hasta şifa ile taburcu edildi.

Olgu 3. Azalmış bilinçlilik düzeyi

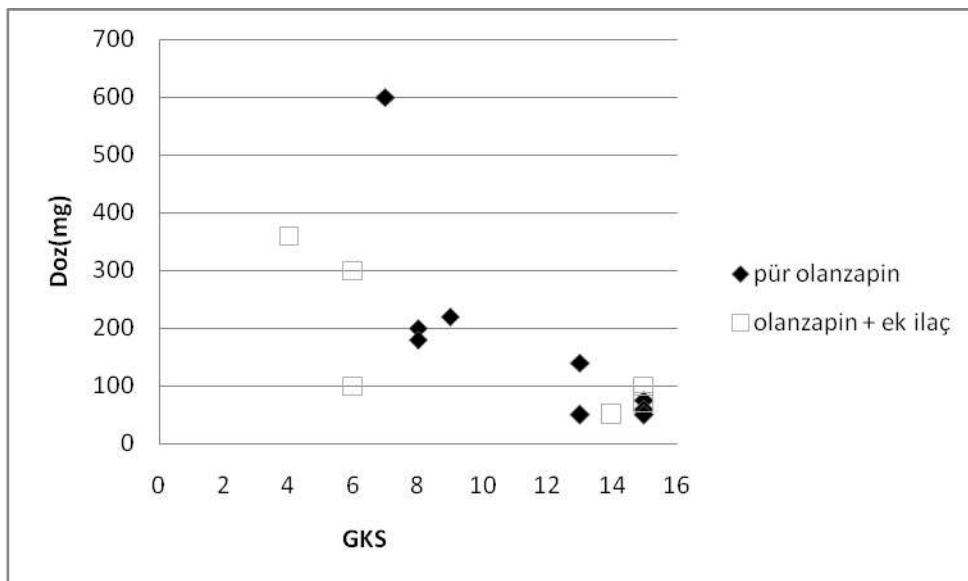
On sekiz yaşında, kadın hasta, dört saat önce

Table 2. Olanzapinle birlikte ek ilaç alan hastaların aldığı ilaçlar, miktarları, GKS puanları, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve sonuçları

Hasta	Olanzapin dozu (mg)	Alınan ek ilaç adı	Alınan ek ilaç dozu	HKS puanı	İnvaziv mek. ventilasyon	Sonuç
Hasta 1	360	Alprazolam	70	4	Evet	Öldü
Hasta 2	300	Karbamazepin	3000	6	Evet	Şifa
Hasta 3	70	Sertralin	500	15	Hayır	Şifa
Hasta 4	100	Alprazolam	10			
Hasta 5	50	Amitriyptilin	300	6	Evet	Şifa
Hasta 6	100	Karbamazepin	2800	14	Hayır	Şifa
		Sertralin	200			
		Klorpromazin	1000	15	Hayır	Şifa
		Lithium	1800			



Şekil 1. Pür olanzapin zehirlenmeli 9 hastanın yaş, alınan doz ve PSS skorlarına göre dağılımı



Şekil 2. Pür olanzapin ve olanzapinle birlikte ek ilaç zehirlenmeli hastaların alınan olanzapin dozuyla GKS puanları arasındaki ilişki

100 mg olanzapin ve 300 mg amitriptilin alma nedeniyle başvurdu. Hastaneye geldiğinde GKS puanı altı idi ve entübe edilip mekanik ventilatör aygıtına bağlanarak solunum desteği sağlandı. Kan basıncı 90/70 mmHg, nabız 75 atım/dak, ateş 37.4°C idi. Altı saat sonra bilinç durumu ekstübasyona olanak sağlayacak düzeye geldi ve izleyen 24 saat içinde düzeldi, psikiyatri kontrolü önerisiyle taburcu edildi. Toksikite amitriptilin alımına bağlandı.

Anatolian Journal of Psychiatry 2010; 11:145-150

Olgu 4. Hiperglisemi ile birlikte ölümcül seyreden olanzapin zehirlenmesi

Otuz dört yaşında, kadın hasta, beş saat önce 600 mg olanzapin alma nedeniyle kollaps durumunda hastaneye getirildi. Hastaneye geldiğinde GKS puanı yedi idi ve entübe edilip mekanik ventilatör aygıtına bağlanarak solunum desteği sağlandı. Kan basıncı 80/50 mmHg, nabız 125 atım/dak, ateş 37.1°C ve pupiller myotikti. Daha

öncesinde diyabet öyküsü bulunmayan hastanın kan şekeri 840 mg/dl olarak ölçüldü. İdrarda keton 150 mg/dl ve glikoz 1000 mg/dl idi. Arter kan gazında pH=6.9 idi ve metabolik asidozu vardı. Taşikardi ve hemodinamik instabilite dirençli hipotansiyona doğru ilerledi ve tedaviye yanıt alınamadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma 15 hastalı akut olanzapin zehirlenmesinin klinik belirtiler ve doz ilişkisini rapor etmiştir. Hastalarımızda en sık görülen bulgular sırasıyla somnolans (%55.6), taşikardi (%55.6), myozis (%33.3), koma (%33.3), ajitasyon (%22) ve hipotansiyon (%22). Olanzapinin farklı klinik etkileri multireseptörler üzerindeki antagonistik etkileri ile açıklanabilir. Bunlar dopamin D₂ ve 5-HT_{2A} serotonin reseptörleri (antipsikotik), alfa-1 adrenerjik reseptörler (myozis, hipotansiyon refleksi, taşikardi) H₁-histaminik reseptörler (MSS depresyonu, hipotansiyon) ve M₁-muskarinik (ajitasyonu içeren antikolinergik etkiler) reseptörlerdir.^{1,2} Hastalarımızdaki olanzapin zehirlenmesinin klinik etki spektrumu Palenzona ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermekteydi.⁷

Olanzapin aşırı dozunun genel klinik semptomatolojisi ilacın özgül farmakolojik özelliklerini göstermesine karşın, bunun dışındaki antipsikotik aşırı doz belirtileri bireyin farmakogenetik etkilenmesinin sonucudur.⁸ Olanzapinin farmakokinetiğindeki varyasyonlar kişiler arasındaki doz yanıtındaki farklılıklara neden olabilir ki, bunlar genetik polimorfizm ve olanzapin metabolizmasındaki CYP1A2 ve CYP2D6 tarafından oluşturulan alternatiflerdir.^{1,9} Klinik belirtilerin farklılığına farklı yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, genetik oluşum ve sağlık durumu, komorbidite, olanzapin dozu, birlikte alınan diğer ilaçlar ve tedavide dekontaminasyonun olup olmaması neden olur.⁹ Bu nedenle literatürde olanzapin zehirlenmesi için alt sınır olabilecek net bir doz yoktur. Palenzona ve arkadaşları 29 olguluğun yalnız olanzapin zehirlenmesini içeren serilerinde minör zehirlenme belirtileri için 30-420 mg'lık geniş bir doz aralığı belirtmiştir.⁷ Orta zehirlenme belirtileri içinse, alt sınırı 120 mg olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda minör zehirlenme belirtileri 50-75 mg arasındaki dozlarda görülürken, orta zehirlenme belirtileri için alt sınır 140 mg'dır. Aradaki bu farkın nedeni olgu sayımızın az olması ve bireyin farmakogenetik etkilenmesi olabilir.

Palenzona ve arkadaşları yalnız olanzapin zehirlenmesi olan olguları içeren serilerinde doz ile

MSS etkileri, deliryum, yoğun bakım gereksinimi ve hastanede kalış süresi arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir.⁷ Bunun tersine, Morgan ve arkadaşları ek ilaç alımını da içeren serilerinde böyle bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir.¹⁰ Bizim serimizde yalnız olanzapin zehirlenmesi olan dokuz hastamız dikkate alındığında, dozla zehirlenmenin ciddiyeti, invaziv mekanik ventilatör gereksinimi ve GKS puanı arasında yakın bir ilişki vardı. Yoğun bakım ünitesinde invaziv mekanik ventilasyona alınan altı hastamızdan üçü yalnız olanzapin zehirlenmesi, üçü de çoklu ilaç zehirlenmesiydi. Yalnız olanzapin zehirlenmesi grubundan invaziv mekanik ventilasyon için alt sınır 180 mg'dı. Çoklu ilaç zehirlenmesi olan hastalarımız sırasıyla 360, 300 ve 100 mg olanzapin almıştı. Sadece bir hastamızda 100 mg olanzapin almasına karşın, mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştu. O hastada da zehirlenme amitriptiline bağlandı.

Chue ve Singer olanzapinin açık olarak neden olduğu ya yalnız olanzapin, ya da başka ilaçlarla kombine olan 27 erişkin ölümü bildirmiştir.¹¹ Olguların çoğunda alınan olanzapin dozu bilinmiyordu. Yalnız iki kişide özkıym amaçlı 600 mg ilaç alımı belirtilmişti.^{12,13} Bir ölümcül olgu 450 mg olanzapin almıştı.⁸ Özgül düzeneği bilinmemekle birlikte, olanzapin zehirlenmesine bağlı ölümün en olası nedeni hücresel membran düzeyindeki kardiyak toksisitedir.¹⁴ Bizim serimizde iki hastamız öldü. Ölen hastalarımızdan biri 600 mg olanzapin, diğeri 360 mg olanzapinle birlikte 70 mg alprazolam almıştı.

Olanzapinin belirlenmesi yüksek performanslı sıvı kromatografi ve ultraviyole belirteci ile yapılır. Kanda eksiksiz olanzapin ölçümü bazı depolanmış örneklerde bozulması nedeniyle olası değildir. Olanzapin yapısında bulunan maddeler de unstabil, ölçme yapmak ve ileri farmakokinetik analizler pek olası değildir.¹⁵ Biz de olgularımızda olanzapin serum düzeyi çalışamadık. Hastanın öyküsünden ve hasta yakınlarının getirdiği boş ilaç kutularından almış olabileceği dozu belirledik. Öyküsü güvenilir olmayan, boş ilaç kutusunu bulamayan ve olanzapin zehirlenmesinin klinik belirtileri bulunmayan olguları çalışma dışında tuttuk.

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular göstermiştir ki, yalnız olanzapin akut zehirlenmesi görece iyi tolere edilmesine karşın, özellikle yüksek doz alımlarında ve başka ilaçlarla birlikte alındığında yaşamı tehdit edebilmektedir. Hastanın bilinç düzeyi ve solunum yetmezliği mortalite oranını etkiler. Doz ve klinik özellikler ya da prognoz arasında ilişki vardır.

KAYNAKLAR

1. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39:1-14.
2. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61:111-161.
3. Fogel J, Diaz JE. Olanzapine overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 32:275-276.
4. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53:281-298.
5. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:111-123.
6. Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:205-213.
7. Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H, Rauber-Luethy C. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:27-32.
8. Theisen FM, Grabarkiewicz J, Fegbeutel C, Hubner A, Mehler-Wex C, Remschmidt H. Olanzapine overdose in children and adolescents: two case reports and a review of the literature. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:986-995.
9. Davis MP, Dickerson ED. Olanzapine: another psychotropic? *Am J Hospice Palliat Care* 2001; 18:129-132.
10. Morgan M, Hackett LP, Isbister GK. Olanzapine overdose: a series of analytically confirmed cases. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:183-186.
11. Chue P, Singer P. A review of olanzapine associated toxicity and fatality in overdose. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28:253-261.
12. Elian AA. Fatal overdose of olanzapine. *Foren Sci Int* 1998; 91:231-235.
13. Stephens BG, Coleman DE, Baselt RC. Olanzapine related fatality. *J Forensic Sci* 1998; 43:1252-1253.
14. Gerber JE, Cawthon B. Overdose and death with olanzapine: Two case reports. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21:249-251.
15. Dusci LJ, Peter HL, Fellows LM, Ilett KF. Determination of olanzapine in plasma by high-performance liquid chromatography using ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 773:191-197.