DOI: 10.17986/blm.1554
Adli Tıp Bülteni 2022;27(2):195-200

Ölüme Götüren Ağaç: Porsuk Meyvesi

The Tree That Leads to Death: Yew Fruit

Toygün Anıl Özesen[1], Kenan Kaya[1], Mehmet Ali Malkoç[2], Mete Korkut Gülmen[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Adli Tıp Kurumu 3. İhtisas Kurulu, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Porsuk ağacı meyvesi çok sayıda insan ve hayvan zehirlenmesine yol açabilmekte ve oldukça toksik etki gösterebilmektedir. Bunu ise yapısında bulundurduğu kardiyotoksik etkilere yol açan takson alkaloidleri (Taksin A ve Taksin B) ile meydana getirmektedir. Taksinler kardiyak myositlerde kalsiyum kanal antagonizma etkisi ile kardiak disritmi oluşturmakta ve ölüme kadar giden bir klinik kötüleşme hali meydana getirmektedir. Porsuk ağacı meyvesi zehirlenmesinin tanısı, genellikle sindirim sisteminde bitki parçalarının bulunarak tanımlanmasıyla konulmaktadır. Son dönemlerde teknolojik gelişmeler ve toksikolojik tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte daha düşük dozlarda bile olsa metabolitlerin tespiti sonucunda tanısı klinik şüphe ile daha kolay bir şekilde konulmaya başlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Porsuk ağacı meyvesi, kardiyotoksisite, ani ölüm

ABSTRACT

Yew fruit can cause a large number of human and animal poisoning and can be highly toxic. This is achieved by the taxon alkaloids (Taxin A and Taxin B) that cause cardiotoxic effects in its structure. Taxins cause cardiac dysrhythmia with the effect of calcium channel antagonism in cardiac myocytes and cause a clinical deterioration leading to death. The diagnosis of yew fruit poisoning is usually made by identifying plant parts in the digestive system. With the recent technological developments and the development of toxicological diagnosis methods, the diagnosis of metabolites in lower doses has begun to be made more easily with clinical suspicion.

Keywords: Yew tree fruit, cardiotoxicity, sudden death

GİRİŞ

Latince "Taxus" kelimesinin, Yunanca "Taxis" kelimesinden geldiğine inanılmaktadır. Yunanca "Taxis" kelimesi ise, sıra ve düzenleme anlamına gelmektedir. Dalların yanında iki sıra uzanan yapraklar anlamında bu ismin kullanılmış olabileceği görüşünün yanında, "Taxus" kelimesinin Yunanca "Taxon" yani "yay" dan da türemiş olduğunu, porsuk ağacının latince ismi olan "Taxus"un ise yay yapmak için tercih edilen materyal olmasından kaynaklandığını savunan görüşler mevcuttur. Türkçe karşılığı "porsuk" olan İngilizce "yew" isminin ise, eburus, ivus veya iva gibi isimlerden türeyerek; yew için Fransızca ismi olan "if", Almanca ismi olan "eibe" kelimelerinden türeyerek oluştuğu belirtilmektedir (1). Porsuk ağaçları (Taxusspp., Taxaceae) genellikle süs peyzajı amacıyla kullanımda olan (Resim 1), yaygın olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da kullanılan yaprak dökmeyen bitkilerdir. ABD'deki yaygın çeşitleri, İngiliz porsuk (Taxusbaccata), Amerikan porsuk (Taxuscanadensis), Japon porsuk (Taxuscuspidata) ve Pasifik veya Batı porsuk (Taxusbrevifolia) çeşitleridir. Kalın çaplı ve yaşlı fertleri bulumakta olup, çok uzun ömürlü ağaçlardan olup ülkemizde özellikle Karadeniz bölgesinde, daha çok ormanların gölgeli, kuytu kesimlerinde serpili bir şekilde veya küçük gruplar halinde bulunurlar (2). Zonguldak ili Alaplı ilçesinde bulunan 4 bin 115 yaşındaki Porsuk ağacı, Türkiye'nin en yaşlı ağacı ünvanını taşımaktadır (3). Bu bitkiler çok sayıda insan ve hayvan zehirlenmesine yol açmış ve oldukça toksik etki

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Toygün Anıl Özesen, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
E-mail: toygunanilozesen@gmail.com **ORCID ID:** https://orcid.org/0000-0001-9116-5844

Received/Geliş tarihi: 29.03.2021
Accepted/Kabul tarihi: 24.06.2021

©Copyright 2022 by the The Association of Forensic Medicine Specialists / The Bulletin of Legal Medicine published by Galenos Publishing House.
©Telif Hakkı 2022 Adli Tıp Uzmanları Derneği / Adli Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gösterebilmektedir. Toksik etki oluşturan "taksin alkaloidleri" bitkilerin yapraklarında, kabuğunda ve tohumlarında bulunmakla birlikte, kırmızı renkli meyvesinin posa kısmında bulunmamaktadır (4).

Porsuk ağacı toksisitesine ilişkin ilk kaynaklar iki bin yıl öncesine dayanmaktadır. İlk olarak M.Ö. birinci yüzyılda, Jül Sezar'ın yazdırdığı kaynaklarda Eburones kralı Catuvolcus'ın porsuk ağacından hazırlanan "meyve suyu" ile intihar ettiğiyle ilgili kayıtlarda rastlanmaktadır (5). Eski Keltlerde kullanımı ise genellikle intihar ritüellerinde ve Gal savaşlarında okların uçlarına sürme yöntemiyle olmuştur (6,7). Bazı kaynaklarda porsuk ağacı özlerinin balık tutma ve avlanma amaçlarıyla da kullanıldıkları bildirilmektedir (7,8). 19. yüzyılda ise Avrupa ülkeleri ve Hindistan'daki kadınların düşük amacıyla kullandıkları kaynaklarda görülmektedir (8,9). Çok eskiden mide koruyucu, antispazmotik, ekspektoran olarak kullanıldığını belirten eski Hint Tıbbı kaynakları da bulunmaktadır (10).

Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği'nin (AAPCC) 50 ABD eyaletinde ve bağlı bölgelerde zehirlenmeye ilişkin veriler üzerinde çalışan Krenzolok ve ark. (11), 1985-1994 yılları arasında 11.197 maruziyet olduğunu, bunlardan 7269 olgunun sonuçlarının da veri tabanında bulunduğunu, porsuk ağacı maruziyeti sonucu ölüm olmadığını, olguların %92,5'inde semptom olmadığını belirtmişlerdir. Krenzolok ve ark.'nın (11) çalışma verilerinin dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir. Bu çalışmada veriler kazara maruz kalan olguları içermesinden dolayı bu şekilde değerlendirilmelidir. Çek toksikoloji merkezlerinden biri tarafından sağlanan ve 2005-2014 yıllarını kapsayan verilere göre, porsuk zehirlenmesi nedeniyle toksikoloji merkezine konsülte edilen tüm hastaların %45 ile %75'ini üç yaşından küçük çocuklar oluşturduğu, en ciddi olguların yüksek miktarda porsuk iğnesinin yutulmasıyla gerçekleştirilen intihar girişimleri olduğu bildirilmektedir (12). Labossiere ve ark.'nın (13) yaptıkları 1945-Kasım 2017 arası literatür tarama çalışmasında 26 adet porsuk zehirlenmesi olgu raporu ile karşılaştıklarını, 26 olgudan 9'unun (%35) kadın ve 17'sinin (%65) erkek olduğu, olguların yaş ortalamasının 30 olduğu, olgulardan sadece ikisinin (%8) kaza ile zehirlendikleri (14), geri kalan olguların istemli olarak yuttukları, hastaların 6'sının (%23) porsuk zehirlenmesi sonucu öldüklerini, bunların yarısının herhangi bir sağlık tesisine ulaşmadan öldüklerini, çalışmada dört olgu serisi ile karşılaştıklarını, bu serilerde toplam 22 olgunun kasıtlı olarak porsuk yediklerini, sadece iki olgunun (%9) kaza sonucu porsuk ağacına maruz kaldıklarını bildirmiştir (15-17). İsviçre Toksikoloji Bilgi Merkezi'ne Ocak/1995-Aralık/2009 arasında bildirilen 42.193 bitki zehirlenme olgusu incelendiğinde 1.750 adet porsuk ağacı meyvesi etkilenmesi olduğu, bunlardan 1.513 olgunun çocuk, 237 olgunun erişkin olduğu, 61 olgunun intihar amaçlı meydana geldiği belirtilmiştir (18). Türkiye'de porsuk ağacı az olmamasına rağmen şimdiye kadar literatüre yansımış tek bir olgu vardır ki İstanbul'da halka açık bir parkta yetişen porsuk ağacının meyvesini "beslenme" amacıyla yiyerek ölen genç bir kadın olgudur. Olguya yapılan otopside spesifik bulgular elde edilmemiştir (19).



Resim 1. Peyzaj amacıyla yetiştirilmiş porsuk ağacı ve meyvesi

Toksisite

Porsuk ağacının mensup olduğu Taksus türü, alkaloidler, taksan türevleri ve glikozitlerin bileşimini içerirler. "Taxine" adı verilen beyaz, amorf ilk madde porsuk ağacının yapraklarından 1856 yılında Lucas tarafından alkaloid içeriklerden elde edildiği, bundan yaklaşık 20 yıl sonra Fransız bilim insanı Marmé tarafından kristal bir formda izole edildiği görülmektedir (20). Taksin'in heterojen bir bileşik olduğu ise 1956 yılında Graf ve Boeddeker (21) tarafından tespit edilmiş, elektroforetik analizle iki ana taksin alkaloidi olduğu görülmüş, en uzak elektroforetik bandı ve alkaloid bileşiğin yaklaşık %1,3'ünü oluşturan madde Taksin A olarak adlandırılmış, T. baccata'dan ekstrakte edilen toplam alkaloid fraksiyonunun yaklaşık %30'unu temsil eden band ise Taksin B olarak adlanmıştır (4,22).

Akut toksisite oluşturmaları ve farmasötik kullanımlarının olmamasından dolayı Taksin alkaloidleri üzerinde yeterli farmakokinetik çalışmalar mevcut değildir. Ancak antineoplastik ilaç olarak kullanılan paklitaksel (T. brevifolia'dan izole edilmiş) ve dosetaksel (T. baccata'dan izole edilmiş) için

kapsamlı farmakokinetik çalışmalar mevcuttur. Her iki bileşik de serumda yüksek oranda proteine bağlanarak hepatik P450 enzimleri tarafından metabolize edilmektedirler. Bu taksonlar mitoz bölünmeyi bozan ve böylece hücre ölümüne yol açan önemli antineoplastik etki göstermektedir (23). Over kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, kaposi sarkomu gibi bir sürü kanser tedavisinde bu kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır (24-26). Dosetaksel CYP 3A4 mekanizması ile farmakolojik olarak inaktif oksidasyon ürünlerine dönüşerek safrada p-glikoproteinlere bağlı olarak atılmaktadır (27,28). Merkezi sinir sistemi ve testisler dışında doku dağılımı oldukça geniştir. Karaciğer yetmezliği veya P450 enzim aktivitesinde değişikliğe yol açan bileşiklerin birlikte kullanılması bu neoplastik ilaçların olduğu gibi Taksin A ve Taksin B bileşiklerinin akut toksik aktivitelerini etkileyebilmektedir (4).

Fizyolojik Etki Mekanizmasi

Yapılan bazı çalışmalarda vagotomi ve atropin uygulamalarına cevap alınamaması üzerine kardiyotoksik etkinin sempatik veya parasempatik sistem aracılığıyla değil, miyokard üzerindeki doğrudan bir etkiyle oluştuğu sonucuna varılmıştır (13,29). Taksin B'nin miyokardiyum üzerinde Taksin A'dan önemli ölçüde daha güçlü etkileri vardır. Tahmin edilen ölümcül taksin dozu 3-6,5 mg/kg'dır. Yaklaşık olarak 50-100 mg porsuk ağacı iğnesinde bu miktar bulunur (13,17,30). Taksin B, kalsiyum kanalı antagonizması ve erken sodyum akımını engelleyerek, uyarıcı iletim sistemine etki eder, atrioventriküler ve intraventriküler iletimi bozar ve bu da genişlemiş QRS kompleksleri, taşiaritmiler, ikinci ve üçüncü derece atrioventriküler (A-V) blok ve hatta asistol ile sonuçlanabilir (13,29,30). Zehirlenmenin ilk aşamasında mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi mide-bağırsak şikayetleri başlamaktadır (29,31). Bu intestinal semptomlardan sonra kardiak semptomlar başlar ve sıklıkla şiddetli, yaşamsal tehlike oluşturan, aritmiler gelişir. Genellikle meydana gelen kardiyak semptomlar, ikinci ve üçüncü derece atipik A-V blokları, bradikardi, asistol, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi, değişen taşiaritmi ve bradikardi ve kardiyojenik şok şeklindedir (13,29,32-35). Bazı olgularda kardiyovasküler semptomlara ciddi bilinç bozuklukları ve solunum merkezi felci eşlik edebilmektedir (13,29,32,35). Dikkat çekici bir şekilde, zehirlenmenin seyri kardiyak glikozitlerin zehirlenmelerine benzer bir mekanizma göstermektedir (13).

Kullanim Yöntemleri

Reijnen ve ark.'nın (36) çalışmasında, porsuk ağacının kullanılma formları, bütün yaprak şeklinde, yaprakların püre haline getirildiği şekilde, kabuk ve çay şeklinde sınıflandırılmıştır. Çalışmada bulunan 22 olgunun zehirlenmelerinin çoğunun yaprağı yeme yöntemiyle olduğu (%73), püre haline getirilmesiyle üç olgu (%14), kabuk yoluyla zehirlenen bir olgu olduğu, porsuk yapraklarından yapılan çay yoluyla ise dört olgu (%18) buldukları bildirmiştir.

Ne Zaman Şüphelenmeliyiz?

Porsuk ağacı zehirlenmesi oldukça nadir karşılaşılan bir olgu olması nedeniyle, eğer azami bir dikkatle incelenmez ise yakalanması oldukça güç olgulardır. Sistematik olarak değerlendirmek gerekirse; olay yeri incelemesinde, olay yerinde bitki çayı, porsuk ağacı bitkisi gibi işaret edici bulgular olup olmadığı, ortamda bilgisayar, telefon vb. elektronik bir cihaz varsa buralardan porsuk ağacıyla ilgili aramalar yapılıp yapılmadığı, kişinin bulunduğu yer ve giysilerinin durumu, kişide ilk olarak bulantı, kusma vb. semptomlar başladığı için tuvalet, banyo gibi yerlerde ölü olarak bulunup bulunmadığı, giysileri veya vücudunda kusmaya yönlendirecek bir bulgu olup olmadığı, kişinin tıbbi özgeçmişi ve çevresinden alınacak bilgilerde önceki suisid girişimleri olup olmadığı oldukça önemlidir. Genellikle dış muayenede belirgin bir bulgu yoktur. Dış muayenede ağız içerisinde yaprak vb. yabancı cisim olup olmadığına mutlaka dikkat edilmelidir. Otopside ise özellikle mide ve bağırsak içeriği, safra ve rutin toksikolojik inceleme için alınan örnekler alınmalı, inceleme örneklerini çalışacak olan birime porsuk ağacı zehirlenmesi şüphesinden bahsedilmeli ve örnekler bu şüphe göz önünde bulundurularak incelenmelidir.

Toksikolojik Analiz

Porsuk ağacı zehirlenmesi tanısının konulabilmesi için mide ve bağırsak içeriği hem makroskopik olarak hem de toksikolojik olarak incelenmelidir. Eğer otopsi sırasında mide ve bağırsak içeriğinde yaprak benzeri oluşumlar görülürse inceleme için örnek alınmalı ve toksikolojik analiz yapılacak birime Porsuk ağacı zehirlenme şüphesi olduğu bildirilmelidir. Taksin alkaloidlerini rutin laboratuvar testleri ile tanımlamak oldukça zordur (34). Literatürde toksikolojik analiz için bakatin III (BAC III), 10-deasetilbakatin III (10-DAB III), 10-deasetiltaxol (10-DAT), taksin B, izotaksin B, paklitaksel (taksol A), sefalomannin (taksol B) ve 3.5 dimetoksifenol (3.5-DMP) gibi analitler kullanılmıştır. Porsuk ağacı zehirlenmesini kanıtlamak için kullanılan en yaygın bileşen 3.5-DMP'dir. Bu porsukta bulunan taksinin bir aglilaktonudur (37). Kan, idrar, safra ve farklı doku türlerinden kolaylıkla izole edilebilmektedir. Taksin alkaloidlerini ve 3.5-DMP'yi tanımlamak için Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) (37), Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometrisi/Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) tanımlanmıştır (38). Arens ve ark. (39) çalışmalarında, taksin alkaloidlerinin tanımlanmasında Yüksek Performanslı Sıvı Kromotografisininde (HPLC) kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Reijnen ve ark. (36) çalışmalarında, Porsuk zehirlenmesinin kanıtlanmasıyla ilgili olarak, 3,5-DMP'nin porsuk otuna özgü olmadığını, birçok bitkinin ve hatta üzüm gibi meyvelerin bir bileşeni olduğunun unutulmaması gerektiğini, porsuk tarafından zehirlenme şüphesi olması durumunda, 3.5-DMP'nin kanıtlanmasının bir

gösterge olduğunu ancak kesin kanıt olmadığını, bu nedenle sistematik taramada 3.5-DMP'nin uygun olmayan bir test olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, mide sıvılarında uygulanabilen paklitaksel tespiti üzerinde çalıştıklarını, bu yöntemin hem birincil taramada hem de TaxusBaccata ile zehirlenme şüphesinin doğrulanmasında uygun olduğunu, porsuk ağacının bu bileşeninin toksik etkilerden sorumlu olmasa da, porsuk zehirlenmesinin kanıtlanmasında spesifik olduğunu, pratikte hiçbir paklitakselin metabolize olmadan gastrointestinal kanaldan atılmayacağını bu nedenle intestinal kanal içeriğinden tespitinin porsuk zehirlenmesinde tanımlayıcı olacağını bildirmişlerdir (36). Onkolojik alanda paklitakselin kullanımın olması nedeniyle analizine dair oldukça çok sayıda çalışma mevcuttur (40). Reijnen ve ark. (36) çalışmalarında 22 olgunun ikisinde mide içeriğinde ve safrada HPLC-MS / MS ile paklitaksel saptadıklarını bildirmişlerdir. Taksin B ve izotaksin B'nin LC-MS (41) veya LC-MS-MS (38,42) yoluyla tespit edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Porsuk ağacının en toksik bileşeni olan Taksin B kararsız yapısından dolayı postmortem kanda tespit edilmesi oldukça zordur (43). Bütün bunların yanında, mide içeriğinde PCR yöntemi ile porsuk ağacı gen dizilerinin tespit edilebildiğini belirten bir çalışma da yayınlanmıştır (44).

Tedavi

Klinik toksikolojide porsuk ağacı meyvesi zehirlenmesiyle çok sık karşılaşılmaması nedeniyle net bir tedavi protokolü halen belirlenmiş olmamakla birlikte genellikle semptomatik bir tedavi protokolü izlenmektedir (12). Neredeyse tüm olgu sunumları ve olgu serilerinde porsuk ağacı ile zehirlenmelerinin farmakolojik tedaviye oldukça direnç gösterdiği görülmektedir. Taksinlerin meydana getirdiği derin bradikardi genellikle atropine yanıt vermemektedir (14,34,45). Sıklıkla bradikardi sonrası ventriküler taşikardi meydana gelmekte ve bu da amiodaron (34,46) ve lidokain (14) gibi standart antidisritmik ajanlara karşı direnç göstermektedir. Kardiyoversiyonun ise çoğu olguda durumu stabilize etmede yetersiz olduğu belirtilmektedir (30,47). Pierog ve ark.'nın (47) olgu sunumunda, hastaya amiodaron ve sodyum bikarbonatın beraber verildiğinde hastanın iyileştiği, ancak domuzlarda yapılan bir çalışmada (48) Taxus zehirlenmelerinde QRS kompleksini daraltmada hipertonik sodyum bikarbonatın etkinliğinin başarısız olduğunun görüldüğü, terapotik müdahale olarak rutin tedavide öneri için yeterli kanıt olmadığı bildirilmektedir (47). Hemodiyaliz ve Hemofiltrasyon işleminin yararlılığı, maddenin vücutta dağılım hacmine, molekül ağırlığına ve suda çözünürlüğüne göre değişmektedir (49,50). Bugajski ve Sacha (51) olgu sunumunda, hastaya toksin alımı için hemodiyafiltrasyon yapıldığı ancak büyük dağılım hacmi nedeniyle, ekstrakorporeal eliminasyon yöntemlerinin etkisi olduğunu bildirmişlerdir. ECMO/ECLS Ekstrakorporeal Yaşam Desteği genellikle ECMO şeklinde birçok porsuk zehirlenmesi vakasında kullanıldığı bildirilmektedir (14,33,34,52,53). Yazarlar tedavide olumlu bir müdahale olduğu sonucuna vardıklarını, ancak tavsiyede bulunmak için bu müdahalelerle ilgili ek veri ve deneyim gerektiğini bildirmektedirler.

SONUÇ

Porsuk ağacı zehirlenmesi nadir olması ve genellikle akla gelmemesi nedeniyle ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Tanı için özellikle her olguda olduğu gibi iyi bir anamnez, klinik takip, semptomların doğru yorumlanması ve her zaman şüpheci yaklaşım gerekmektedir. Ölüm olgularında ise tanı koymak için mide ve bağırsak içeriği kesinlikle örneklenmeli ve bu örnekler uygun yöntemlerle incelenmelidir.

ETİK

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma derleme niteliğinde bir makale olduğu için etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamakta olup Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Danışman Değerlendirmesi: Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.K., M.A.M., Dizayn: T.A.Ö., K.K., Veri Toplama veya İşleme: T.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: M.K.G., Literatür Arama: T.A.Ö., M.A.M., Yazan: T.A.Ö., K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Trees of Life [Internet]. Mythology and folklore of yew. [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://treesforlife.org.uk/into-the-forest/trees-plants-animals/trees/yew/. [Çevrimiçi]
2. Dikeş S, Yilmaz M, Kalkan M. Mustafakemalpaşa ve Karacabey'deki Taxus baccata L. Gen Kaynakları. Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma. 2021;14:146-154. Available: https://dergipark.org.tr/en/pub/biodicon/issue/59796/883497
3. Sözcü. Bronz Çağı'ndan beri orada ve 4 bin 115 yaşında: Türkiye'nin en yaşlı ağacı Zonguldak'ta! In: Sözcü [Internet]. 30 Oct 2020 [cited 25 May 2021]. Available: https://www.sozcu.com.tr/hayatim/yasam-haberleri/bronz-cagindan-beri-orada-ve-4-bin-115-yasinda-turkiyenin-en-yasli-porsuk-agaci-zonguldakta/
4. Wilson CR, Hooser SB. Chapter 66 - Toxicity of Yew (Taxus spp.) Alkaloids. In: Gupta RC, editor. Veterinary Toxicology (Third Edition) [Internet]. Academic Press; 2018. p. 947-954. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012811.
5. Fröhne D, Pfänder J. Taxaceae, Taxus baccata L., yew. In A Colour Atlas of Poisonous Plants, 2nd ed. Wolfe Publishing Ltd., London; 1984. p. 223-225.
6. Foster S, Duke JA. American yew. In Eastern/Central Medicinal Plants. Houghton Mifflin, Boston, MA;1990.p.226.
7. Hartzell H. Yew and us: a brief history of the yew tree. In Taxol: Science and Applications, Suffness M (ed.). CRC Press, Boca Raton, FL;1995. p. 27-34.
8. Watt JM, Breyer-Brandwijk MG. Taxaceae. In The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. E&S Livingstone, Edinburgh;1962. p.1019-1022.
9. Bryan-Brown T. The pharmacological actions of taxine. Quaterly J of Pharmacy and Pharmacol. 1932;5:205-219.
10. Akbar S. Taxus baccata L. (Taxaceae). In: Akbar S, editor. Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical

Uses and Scientific Justifications [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1753-1761. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0181

11. Krenzelok EP, Jacobsen TD, Aronis J. Is the yew really poisonous to you? J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36(3):219-223. doi: 10.3109/15563659809028942
12. Piskač O, Stříbrný J, Rakovcová H, Malý M. Cardiotoxicity of yew. Cor Vasa [Internet]. 2015;57(3):e234-238. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865014000952.
13. Labossiere AW, Thompson DF. Clinical Toxicology of Yew Poisoning. Ann Pharmacother. 2018;52(6):591-599. doi: 10.1177/1060028017754225
14. Cummins RO, Haulman J, Quan L, Graves JR, Peterson D, Horan S. Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments. Ann Emerg Med. 1990;19(1):38-43. doi: 10.1016/s0196-0644(05)82138-9
15. Feldman R, Chrobak J, Liberek Z, Szajewski J. Cztery przypadki zatrucia wywarem z igieł cisu (Taxus baccata) [4 cases of poisoning with the extract of yew (Taxus baccata) needles]. Pol Arch Med Wewn. 1988;79(1):26-29.
16. Grobosch T, Schwarze B, Felgenhauer N, Riesselmann B, Roscher S, Binscheck T. Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with Taxus baccata. Forensic Sci Int. 2013;227(1-3):118-126. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.11.014
17. Porter KA, Kroll S. Yew berry ingestion. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284(6309):116 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.284.6309.116-c.
18. Fuchs J, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Kupper J, Kullak-Ublick GA, Ceschi A. Acute plant poisoning: analysis of clinical features and circumstances of exposure. Clin Toxicol (Phila). 2011;49(7):671-680. doi: 10.3109/15563650.2011.597034
19. Malkoc MA, Uzun I. Porsuk Ağacı Zehirlenmesine Bağlı Ani Ölüm. Olgularla Adli Tıp ve Adli Bilimler. 2020;55:pp.381-389.
20. Hilger A, Brande F. Ueber Taxin, das Alkaloïd des Eibenbaumes (Taxus baccata). Ber Dtsch Chem Ges [Internet]. 1890;23(1):464-468. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/cber.18900230179.
21. Graf E, Boeddeker H. Zur Kenntnis der β-Dimethylamino-hydrozimtsäure (Taxus-Alkaloide, 1. Mitteilung). Arch Pharm [Internet]. 1956;289(7):364-370. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ardp.19562890707.
22. Graf E, Bertholdt H. Das amorphe taxin und das kristallisierte taxin A. Pharm Zentralhalle Dtschl. 1957;96:385-395.
23. Yared JA, Tkaczuk KH. Update on taxane development: new analogs and new formulations. Drug Des Devel Ther. 2012;6:371-384. doi: 10.2147/DDDT.S28997
24. Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. Clin Pharmacokinet. 2018;57(1):7-19. doi: 10.1007/s40262-017-0563-z
25. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0060-9
26. Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or…. Cancer. 2019;125(11):1777-1788. doi: 10.1002/cncr.32039
27. Gustafson DL, Long ME, Zirrolli JA, Duncan MW, Holden SN, Pierson AS, et al. Analysis of docetaxel pharmacokinetics in humans with the inclusion of later sampling time-points afforded by the use of a sensitive tandem LCMS assay. Cancer Chemother Pharmacol. 2003;52(2):159-166. doi: 10.1007/s00280-003-0622-z
28. Baker SD, Sparreboom A, Verweij J. Clinical pharmacokinetics of docetaxel: recent developments. Clin Pharmacokinet. 2006;45(3):235-252. doi: 10.2165/00003088-200645030-00002
29. Łukasik-Głebocka M, Sieńko A, Klimaszyk D, Mańkowski W. Skuteczne zastosowanie stymulacji endokawitarnej w leczeniu zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca w przebiegu zatrucia cisem pospolitym [Effective intracavitary pacemaking for Taxus baccata-induced cardiac conduction defects and arrhythmias]. Przegl Lek. 2007;64(4-5):298-300.
30. Wilson CR, Sauer J, Hooser SB. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (Taxus spp.) alkaloids. Toxicon. 2001;39(2-3):175-185. doi: 10.1016/s0041-0101(00)00146-x
31. Zutter A, Hauri K, Evers KS, Uhde S, Fassl J, Reuthebuch OT, et al. "Chaotic Arrhythmia" During Successful Resuscitation After Ingestion of Yew (Taxus baccata) Needles. Pediatr Emerg Care. 2019;35(12):e223-e225. doi: 10.1097/PEC.0000000000001196
32. Lassnig E, Heibl C, Punzengruber C, Eber B. ECG of a "dying heart" in a young woman--a case of yew poisoning. Int J Cardiol. 2013;167(3):e71-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.106
33. Soumagne N, Chauvet S, Chatellier D, Robert R, Charrière J-M, Menu P. Treatment of yew leaf intoxication with extracorporeal circulation. Am J Emerg Med [Internet]. 2011;29(3):354.e5-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2010.03.017.
34. Panzeri C, Bacis G, Ferri F i wsp. Extracorporeal life suport in a severe Taxus baccata poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2010;48:463-465. doi: 10.3109/15563650.2010.487487.
35. Dahlqvist M, Venzin R, König S, Faber K, Weinmann W, Terbeck S, et al. Haemodialysis in Taxus baccata poisoning: a case report. QJM [Internet]. 2012;105(4):359-361. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr037.
36. Reijnen G, Bethlehem C, van Remmen JMBL, Smit HJM, van Luin M, Reijnders UJL. Post-mortem findings in 22 fatal Taxus baccata intoxications and a possible solution to its detection. J Forensic Leg Med [Internet]. 2017;52:56-61. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X17301300.
37. Froldi R, Croci PF, Dell'Acqua L, Farè F, Tassoni G, Gambaro V. Preliminary gas chromatography with mass spectrometry determination of 3,5-dimethoxyphenol in biological specimens as evidence of taxus poisoning. J Anal Toxicol. 2010;34(1):53-56. doi: 10.1093/jat/34.1.53
38. Frommherz L, Kintz P, Kijewski H, Köhler H, Lehr M, Brinkmann B, et al. Quantitative determination of taxine B in body fluids by LC-MS-MS. Int J Legal Med. 2006;120(6):346-351. doi: 10.1007/s00414-005-0071-9
39. Arens AM, Anaebere TC, Horng H, Olson K. Fatal Taxus baccata ingestion with perimortem serum taxine B quantification. Clin Toxicol (Phila). 2016;54(9):878-880. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1209765.
40. Hendrikx JJ, Rosing H, Schinkel AH, Schellens JH, Beijnen JH. Quantification of taxanes in biological matrices: a review of bioanalytical assays and recommendations for development of new assays. Bioanalysis. 2014;6(7):993-1010. doi: 10.4155/bio.14.48
41. Tranca S, Petrisor CL. A fatal case of Taxus poisoning. Clujul Med 2013;86(3):279-281. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527962.
42. Beyer J, Drummer OH, Maurer HH. Analysis of toxic alkaloids in body samples. Forensic Sci Int. 2009;185(1-3):1-9. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.12.006
43. Willaert W, Claessens P, Vankelecom B, Vanderheyden M. Intoxication with taxus baccata: cardiac arrhythmias following yew leaves ingestion. Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25(4 Pt 1):511-512. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00511.x
44. Gausterer C, Stein C, Stimpfl T. Application of direct PCR in a forensic case of yew poisoning. Int J Legal Med. 2012;126(2):315-319. doi: 10.1007/s00414-011-0607-0
45. Pilz B, Mesner C, Baetgen S, Luft FC. Coma in a park. Lancet. 1999;354(9184):1090. doi: 10.1016/S0140-6736(99)08180-5
46. Persico A, Bacis G, Uberti F, Panzeri C, Di Lorenzo C, Moro E, et al. Identification of taxine derivatives in biological fluids from a patient after attempted suicide by ingestion of yew (Taxus baccata) leaves. J Anal Toxicol. 2011;35(4):238-241. doi: 10.1093/anatox/35.4.238
47. Pierog J, Kane B, Kane K, Donovan JW. Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: a case report in treatment efficacy. J Med Toxicol. 2009;5(2):84-89. doi: 10.1007/BF03161094

48. Ruha AM, Tanen DA, Graeme KA, Curry SC, Miller MB, Gerkin R, et al. Hypertonic sodium bicarbonate for Taxus media-induced cardiac toxicity in swine. Acad Emerg Med. 2002;9(3):179-185. doi: 10.1111/j.1553-2712.2002.tb00241.x

49. Patel N, Bayliss GP. Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. Adv Drug Deliv Rev. 2015;90:3-11. doi: 10.1016/j.addr.2015.05.017

50. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. Hemodial Int. 2010;14(2):158-167. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00427.x

51. Bugajski J, Sacha J. Brugada electrocardiography pattern caused by Taxus poisoning. Kardiol Pol. 2015;73(6):463. doi: 10.5603/KP.2015.0106

52. Thooft A, Goubella A, Fagnoul D, Taccone FS, Brimioulle S, Vincent JL, et al. Combination of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest due to Taxus intoxication. CJEM. 2014;16(6):504-507. doi: 10.1017/s1481803500003559

53. Vardon Bounes F, Tardif E, Ruiz S, Gallart JC, Conil JM, Delmas C. Suicide attempt with self-made Taxus baccata leaf capsules: survival following the application of extracorporeal membrane oxygenation for ventricular arrythmia and refractory cardiogenic shock. Clin Toxicol (Phila). 2017;55(8):925-928. doi: 10.1080/15563650.2017.1321763