

Herbisit Safener'leri: Kimyasal, Moleküler ve Biyoteknolojik Yaklaşımlar Üzerine Güncel Bir Değerlendirme

Esra Karaca^{1*} 

Meteoroloji Genel Müdürlüğü, İklim ve Zirai Meteoroloji Dairesi Başkanlığı, Ankara / Türkiye

Makale Bilgisi

Geliş Tarihi: 7.11.2025

Kabul Tarihi: 26.12.2025

Yayın Tarihi: 31.12.2025

Anahtar Kelimeler:

Glutasyon S-transferaz,
Herbisit safener'leri,
Herbisit seçiciliği,
Mikrobiyal biyosafenerler,
Sitokrom P450.

ÖZET

Herbisit safenerleri, kültür bitkilerini hedef olmayan herbisit kaynaklı fitotoksisteden korumak amacıyla kullanılan kimyasal veya biyolojik bileşiklerdir. İlk örneklerinin 1970'li yıllarda geliştirilmesiyle birlikte, herbisit seçiciliğinin artırılmasına yönelik önemli bir araç olarak tarımsal üretimde yerini almıştır. Başlangıçta sınırlı sayıda tahıl türünde kullanılan safenerler, günümüzde mısır, buğday, arpa ve pirinç gibi temel ürünlerin yanı sıra ayçiçeği, kolza, soya ve pamuk gibi yağlı tohum bitkilerinde de uygulanmaktadır. Safenerlerin temel işlevi, bitkilerde herbisitlerin metabolik detoksifikasyonunu hızlandırarak toksik etkilerin azaltılmasını ve ürün toleransının artırılmasını sağlamaktır. Bu derleme çalışmada safenerlerin tarihsel gelişimi, kimyasal sınıflandırılması, fizyolojik ve moleküler etki mekanizmaları ile mikrobiyal etkileşimleri literatür verileri ışığında ele alınmıştır. Mevcut çalışmalar, safenerlerin başta glutasyon S-transferaz (GST) ve sitokrom P450 (CYP) enzim sistemleri olmak üzere çeşitli detoksifikasyon yollarını aktive ederek oksidatif stres yanıtlarını düzenlediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca transkriptomik ve RNA-seq temelli araştırmalar, safener uygulamalarının stres toleransı ve metabolik adaptasyonla ilişkili çok sayıda genin ekspresyonunu etkilediğini göstermektedir. Son yıllarda mikrobiyal kökenli bileşikler ve biyoteknolojik yaklaşımlar, sentetik safenerlere alternatif olabilecek yeni stratejiler olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte safenerlerin toprak mikrobiyal toplulukları üzerindeki etkileri, çevresel kalıcılıkları ve olası kalıntı dinamikleri halen sınırlı sayıda çalışmayla değerlendirilmiştir. Bu durum, safener kullanımının ekosistem güvenliği ve sürdürülebilir tarım uygulamaları açısından daha bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak safenerler, herbisit seçiciliğini artıran yardımcı bileşikler olmanın ötesinde, bitkilerin stres fizyolojisi ve detoksifikasyon süreçlerinin anlaşılmasında önemli bir araştırma alanı sunmaktadır.

Herbicide Safeners: A Contemporary Review on Chemical, Molecular and Biotechnological Approaches

Article Info

Received: 7.11.2025

Accepted: 26.12.2025

Published: 31.12.2025

Keywords:

Cytochrome P450,
Glutathione S-transferase,
Herbicide safeners,
Herbicide selectivity,
Microbial biosafeners.

ABSTRACT

Herbicide safeners are chemical or biological compounds used to protect crop plants from non-target herbicide injury by enhancing the selectivity of herbicides. Since their introduction in the 1970s, safeners have become widely incorporated into weed management practices. Initially applied mainly in cereal crops, their use has expanded to major agronomic systems including maize, wheat, barley, rice, and several oilseed crops such as sunflower, rapeseed, soybean, and cotton. Safeners primarily function by stimulating endogenous detoxification processes in plants, thereby reducing herbicide-induced phytotoxicity and improving crop tolerance. This review summarizes current knowledge on the historical development, chemical classes, and physiological and molecular mechanisms of herbicide safeners. Evidence from the literature suggests that safeners activate key detoxification pathways, particularly those involving glutathione S-transferase (GST) and cytochrome P450 (CYP) enzyme systems, which are closely linked to oxidative stress regulation and xenobiotic metabolism. Recent transcriptomic and RNA-sequencing studies further suggest that safener applications modulate the expression of genes related to stress responses and metabolic adaptation. In addition, microbial-derived compounds and biotechnological approaches have emerged as promising alternatives or complements to synthetic safeners. However, the environmental behavior of safeners, including their persistence in soil and interactions with rhizosphere microbial communities, remains insufficiently explored. Addressing these aspects is essential for evaluating the role of safeners within sustainable weed management systems.

Bu makaleyi alıntılar için:

Karaca, E. (2025). Herbisit Safener'leri: Kimyasal, moleküler ve biyoteknolojik yaklaşımlar üzerine güncel bir değerlendirme. *Ereğli Tarım Bilimleri Dergisi*, 5(2), 70-83.

*Sorumlu Yazar: Esra Karaca, ekose@mgm.gov.tr



This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Tarımsal üretim sistemlerinde yabancı otlar, kültür bitkileriyle ışık, su ve besin maddeleri için rekabete girerek verim ve kalite kayıplarına neden olan temel biyotik stres faktörleri arasında yer almaktadır (Oerke, 2006). Bunun yanı sıra bazı yabancı ot türleri, allelopatik etkileşimler ve doğrudan fizyolojik baskılar yoluyla kültür bitkilerinin büyüme ve gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenlerle herbisitler, modern tarımda yabancı ot yönetiminin en yaygın ve etkili bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Ancak herbisitlerin hedef olmayan bitkiler üzerinde oluşturabileceği fitotoksik etkiler, ürün güvenliği ve çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir (Duke, 2012).

Herbisitlerin geliştirilmesiyle birlikte yabancı ot kontrolünde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da seçicilik problemi güncelliğini korumaktadır. Etkili bir herbisit yabancı otları baskılarken kültür bitkilerine zarar vermemesi temel bir gerekliliktir. Bu bağlamda geliştirilen stratejilerden biri, herbisit formülasyonlarına mahsul toleransını artıran safenerlerin eklenmesidir. Safenerler, yabancı ot kontrol etkinliğini azaltmadan kültür bitkilerinde herbisit kaynaklı zararı sınırlayan yardımcı bileşikler olarak tanımlanmakta ve herbisit seçiciliğinin artırılmasında önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir (Rosinger, 2014; Deng, 2022).

Safenerlerin etki mekanizmalarına ilişkin son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, bu bileşiklerin bitkilerde çok sayıda detoksifikasyon yolunu eş zamanlı olarak aktive ettiğini ortaya koymaktadır. Özellikle glutatyon S-transferazlar (GST), sitokrom P450 mono-oksijenazlar (CYP), UDP-glukoziltransferazlar (UGT) ve ATP-binding cassette (ABC) taşıyıcıları, herbisitlerin konjugasyonu, hücre içi taşınması ve vakuoler sekestrasyonu gibi süreçlerde merkezi rol oynamaktadır (Cummins ve ark., 2009; Yuan ve ark., 2017; Deng, 2022). Transkriptomik ve RNA-seq temelli çalışmalar, safener uygulamalarının bu gen ailelerine ait çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlediğini ve kültür bitkilerinde metabolik adaptasyonu hızlandırdığını göstermektedir (Brazier-Hicks ve ark., 2020; Sun ve ark., 2024). Buna karşılık yabancı ot türlerinde benzer metabolik yanıtların sınırlı kalması, safenerlerin seçici koruyucu etkisinin temelini oluşturmaktadır.

Son dönemde safener araştırmaları, yalnızca sentetik kimyasallarla sınırlı kalmayarak mikrobiyal kökenli bileşikler, doğal ürünler ve biyoteknolojik yaklaşımları da kapsayacak şekilde genişlemiştir. Rizosfer mikroorganizmaları tarafından üretilen bazı metabolitlerin safener benzeri etkilere sahip olabileceği, ayrıca doğal kaynaklı bileşiklerin biyosafener adayları olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (Deng, 2022; Leng et al., 2023). Bununla birlikte, safenerlerin toprakta kalıcılığı, mikrobiyal topluluklar üzerindeki etkileri ve ekotoksikolojik riskleri halen sınırlı sayıda çalışma ile ele alınmıştır (Simonsen et al., 2024). Ayrıca safenerlerin metabolik enzimleri indükleyici etkilerinin, yabancı otlarda metabolizma temelli herbisit direnciyle olası ilişkileri de güncel literatürde tartışılmaya devam etmektedir (Gaines et al., 2020; Rigon et al., 2021).

Bu derleme çalışmanın amacı, herbisit safenerlerinin kimyasal sınıflandırılması, moleküler ve fizyolojik etki mekanizmaları ile yabancı ot yönetimindeki rolünü güncel literatür ışığında değerlendirmektir. Çalışma kapsamında ‘yabancı ot–herbisit–safener’ etkileşimi ele alınırken, mevcut bilgi boşlukları, metodolojik sınırlılıklar ve gelecekteki araştırma gereksinimleri de tartışılmaktadır. Bu yaklaşım, safener teknolojisinin hem uygulamalı tarım

hem de temel bitki stres fizyolojisi açısından daha bütüncül biçimde anlaşılmasına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Tarihsel Gelişim

Safener teknolojisinin tarımsal uygulamalardaki doğuşu ve gelişimi, yabancı ot kontrolünde Herbisit safener'lerinin (safener) gelişimi, tarımda yabancı otlarla mücadelenin kimyasal yöntemlere dayanmasıyla birlikte başlamıştır. 1940'ların sonlarında sentetik herbisitlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, hedef olmayan mahsul bitkilerinde toksisite sorunları gözlenmeye başlanmış ve araştırmacılar, bitkileri bu zararlardan koruyabilecek maddeleri incelemeye yönelmiştir (Rosinger, 2014). 1950'li yıllarda yapılan ilk çalışmalarda, bazı aromatik bileşiklerin mısır ve buğdayda herbisit yan etkilerini azalttığı fark edilmiştir. Bu gözlemler, mahsul bitkilerinin metabolik olarak herbisitlere yanıt verebildiğini ve bu yanıtın kimyasal olarak uyarılabileceğini ortaya koymuştur (Davies ve Caseley, 1999).

1970'lerde herbisit safener kavramı tarımsal kimya literatürüne resmen girmiştir. İlk ticari safener olarak 1,8-Naphthalic Anhydride (NA) 1971 yılında thiokarbamat grubu herbisitlerle birlikte kullanılmış, özellikle mısırdaki ürün koruma etkisi göstermiştir (Kraehmer ve ark., 2014). Bunu izleyen yıllarda diklormid, cloquintocet-mexyl ve mefenpyr-diethyl gibi bileşikler geliştirilmiş ve 1980'ler boyunca tahıllarda yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemde safener teknolojisi, mahsul selektivitesini artıran bir "kimyasal sigorta" olarak görülmüştür (Hatzios, 1991).

1990'lı yıllarda moleküler biyoloji tekniklerinin gelişmesiyle birlikte safener'lerin etkilerinin yalnızca kimyasal değil, biyokimyasal ve genetik düzeyde de incelenebileceği anlaşılmıştır. Çeşitli çalışmalar, safener uygulamasıyla bitkilerde glutatyon S-transferaz (GST) ve sitokrom P450 mono-oksijenaz (CYP) aktivitelerinin arttığını göstermiştir (Kreuz ve ark., 1996). Bu bulgular, safenerlerin bitkilerde detoksifikasyon genlerini aktive ettiğini ve bu nedenle seçicilik sağladığını desteklemiştir.

2000'li yıllar, safener araştırmalarında çevresel etki ve sürdürülebilirlik konularının öne çıktığı bir dönem olmuştur. Yeni nesil safenerler, yalnızca mahsul koruma değil aynı zamanda çevre dostu uygulama hedefleriyle geliştirilmiştir. Özellikle *fenclorim*, *cyprosulfamide* ve *isoxadifen-ethyl* gibi bileşiklerin hem etkinlik hem de düşük toksisite profilleriyle öne çıktığı bildirilmiştir (Deng ve ark., 2020). Günümüzde safener teknolojisi, bitki koruma kimyasallarının ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, safener kavramı yaklaşık yarım yüzyıllık bir süreçte deneysel gözlemlerden moleküler temelli stratejilere evrilmiştir. Bu gelişim, tarımsal üretimde hem kimyasal etkinliği artırmış hem de mahsul güvenliğini önemli ölçüde geliştirmiştir (Jablonkai, 2013). Modern safener araştırmaları artık yalnızca kimyasal koruma değil, aynı zamanda genetik ve fizyolojik direnç mekanizmalarıyla bütünleşmiş bir disiplin hâline gelmiştir.

KİMYASAL YAPI VE SINIFLANDIRMA

Safenerler kimyasal açıdan heterojen bir grup olup; molekül iskeletleri, yapısal bileşenleri, fonksiyonel grupları ve lipofilik özellikleri büyük farklılıklar gösterir. Genellikle düşük molekül ağırlıklı, aromatik veya heterosiklik bileşiklerdir. Bu yapısal çeşitlilik, onların

herbisitlerle etkileşim biçimini ve hedef bitkideki biyokimyasal aktivasyon yollarını belirler (Komives, 1992). Moleküler düzeydeki farklılıklar, aynı zamanda safenerin herbisit-ürün çiftine özgü seçiciliğini açıklamaktadır.

En yaygın safener sınıfları arasında dikloroasetamidler, oxime ether türevleri, thiazole-karboksilik asit türevleri ve benzoxazin ya da fenclorim gibi heterosiklik aromatik bileşikler yer alır (Kreuz ve ark., 1996; Deng ve ark., 2020). Bu bileşikler genellikle esterleşmiş veya amidleşmiş formlarda bulunur ve çoğu, mahsul bitkisinde hızla metabolize olarak aktif koruyucu forma dönüşür. İlk ticari safener örneği olan 1,8-Naphthalic Anhydride, naphthalene dikarboksilli anhidrit yapısına sahip olup mısırdaki toprak uygulamalı thiokarbamat herbisitlerine karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Tablo 1

Herbisit safenerlerinin kimyasal sınıflandırması (Rosinger, 2014; Deng, ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2023)

Kimyasal Sınıf	Örnek Bileşik	Kültür Bitkisi	Herbisit Grubu	Kullanımdaki Safener Sayısı	Küresel Kullanım Oranı (%)
Chloroacetamide	Dichlormid, Benoxacor, Cyprosulfamide	Mısır	Thiokarbamatlar	6	30
Oximeether	Cloquintocet-mexyl, Isoxadifen-ethyl, Mephenate	Pirinç	Benzoyl propiyonatlar	5	25
Thiazole-karboksilik asit	Fenchlorazole-ethyl, Metcamifen	Buğday	Chloroacetanilidler	3	15
Sulfonamide / Diğer	Cyprosulfamide, Dichlormid analogları	Mısır	Thiocarbamatlar	2	10
Benzoxazin türevi	Fenclorim, Furilazole	Çeltik	Saf sulfonilüreler	3	15

Tablo 1’de safenerlerin kimyasal sınıflandırmalarıyla birlikte kullanıldığı kültür bitkisi ve birlikte kullanılan herbisitlere örnekler verilmektedir. 2023 yılı itibarıyla toplamda aktif 19 safenerin ticari olarak kullanımda olduğu görülmektedir.

Safenerlerin yapısal özellikleri, etki mekanizmalarının temel belirleyicisidir. Örneğin lipofilikliği yüksek safenerler, bitki yüzeyinde daha uzun süre kalarak herbisit ile rekabetçi absorpsiyon yaratabilirken; polar yapılu bileşikler bitki hücre zarını geçip metabolik sistemleri doğrudan uyarabilir (Hatzios, 1991). Ayrıca yapısal benzerlik nedeniyle bazı safenerler, herbisitlerin metabolik öncüllerine benzer davranarak detoksifikasyon enzimlerinin erken indüksiyonunu sağlamaktadır.

Yapısal olarak safenerlerin herbisit molekülü ile benzerlik göstermesi durumunda seçicilik artışı gözlenmektedir. Bu bağlamda “structure-activity relationship” (SAR) çalışmalarının önem kazandığı anlaşılmaktadır. Örneğin, bazı safener-herbisit çiftlerinde birbirlerine benzeyen moleküler iskeletler bulunmuş ve bu benzerlik, safenerin hedef üründe

detoksifikasyon yollarını indüklemesini kolaylaştırmaktadır (Deng, 2022). Safenerlerin fizikokimyasal özellikleri (lipofiliklik, su çözünürlüğü, stabilite) uygulama yöntemlerini ve bitki toleransındaki davranışlarını belirlemektedir. Örneğin, bir çalışmada N-alkil amid-türevi safenerler, bitki içindeki glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesini artırırken aynı zamanda zebrafish embriyolarında düşük toksisite göstermektedir (Deng ve ark., 2020).

Zhao ve ark. (2023) son yıllarda yapılan moleküler modelleme çalışmalarına örnek olarak gösterilecek bir araştırmayla *isoxadifen-ethyl* ve *mesosulfuron-methyl* çiftindeki, aromatik halka benzerliği nedeniyle herbisit-metabolize edici P450 enzimlerinin aktivasyonunun kolaylaştığını ortaya koymaktadır (Zhao ve ark., 2023). Benzer şekilde, *cloquintocet-mexyl*'in ester grubunun buğdaydaki GST enzimleriyle etkileşimi, yüksek detoksifikasyon kapasitesiyle ilişkilendirilmektedir (Taylor ve ark., 2013).

Kimyasal çeşitlilik aynı zamanda çevresel davranış açısından da önem taşır. Düşük buhar basıncı ve yüksek toprak adsorpsiyon katsayısına sahip safenerler çevrede daha uzun kalabilir; bu durum hem avantaj hem de risk olarak değerlendirilmektedir (Rosinger, 2014). Bu nedenle yeni nesil safener tasarımında çevre dostu kimya ilkeleri ön plana çıkmaktadır.

ETKİ MEKANİZMALARI

Herbisit safenerlerinin kültür bitkilerindeki koruyucu etkisi, çoklu ve birbirini tamamlayan mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar genel olarak dört ana başlık altında toplanabilir ve bunlar herbisit absorpsiyonunun ve translokasyonunun modülasyonu, herbisit metabolizmasının hızlandırılması (detoksifikasyon), hedef bölgede herbisit-etki noktası rekabeti veya modifikasyonu ve bitkinin savunma sistemlerinin uyarılması ve gen ekspresyon düzeyinde adaptasyonun sağlanması şeklinde sıralanmaktadır (Deng ve ark., 2020; Riechers ve ark., 2010). Safener'lerin bu çok yönlü etki profili, mahsul ile yabancı ot arasındaki seçiciliği artırmada kritik rol oynar.

Absorbsiyon ve Translokasyon

Safenerler, uygulanan herbisit bitkiye girişini ya da bitki içindeki dağılımını azaltma ya da değiştirme kapasitesine sahiptir. Örneğin, yapılan bir çalışmada safener uygulaması sonrası herbisit kök-yağmur drenajının, epikutiküler geçişin, erkenden metabolizma ya da bağlanma nedeniyle hedef dokuya ulaşım hızının azaldığı gözlenmektedir (Nandula ve ark., 2019; Deng ve ark., 2020). Bu mekanizma, hedef olmayan kültür bitkilerinde herbisit konsantrasyonunun toksik düzeye ulaşmasını önlemektedir. Ayrıca, safener ile muamele edilmiş tohum ya da bitkilerde, herbisit yukarı-aşağı yönlü (apoplastik vs. simplastik) translokasyonunun değiştiği ve böylece özellikle meristematik ya da genç dokularda herbisit birikiminin azaltılabildiği bildirilmektedir (Riechers ve ark., 2010). Bu yönüyle, safener'lerin herbisit etkinliğini bozmadığı halde mahsule zararı azaltan fizikokimyasal ve fizyolojik bariyerler oluşturmaktan bahsedilmektedir.

Metabolizma (Detoksifikasyon)

Safenerlerin en iyi belgelenmiş ve yaygın mekanizması, kültür bitkisinde herbisit detoksifikasyon süreçlerini hızlandırmalarıdır. Bu süreç, klasik üç evreli detoksifikasyon şeması içinde yer almaktadır: Bunlar; Evre I (oksidasyon, hidroliz), Evre II (konjugasyon—

örneğin glutatyon veya glikoz ile) ve Evre III (konjuge metabolitlerin taşınması veya depolanması) şeklindedir (Taylor *ve ark.*, 2017; Deng, 2022). Safener uygulaması sonrası kültür bitkisinde glutatyon S-transferaz (GST) aktivitelerinin, sitokrom P450 monooksijenaz (CYP) gen ekspresyonlarının, UDP-glikozil transferaz (UGT) düzeylerinin ve ATP-bağlı kasa (ABC) taşıyıcı genlerin up-regülasyonu bildirilmektedir. Örneğin, safener ile muamele edilmiş buğdayda GST aktivitesinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmektedir (Riechers *ve ark.*, 2010; Brazier-Hicks *ve ark.*, 2020).

Safenerler ile ilgili çalışmalar yalnızca detoksifikasyon hızını artırmakla kalmayıp ve metabolik yol seçimini değiştirmeyip mevcut yollardaki işlemi hızlandırdığı yönünde bulgulara yer vermektedir (Brazier-Hicks *ve ark.*, 2020). Bu, kültür bitkisi için zararlı herbisit metabolitlerinin daha hızla inaktive edilmesini ve hedef dokuya ulaşmadan bağlanmasını sağlamaktadır. Böylece, herbisit toksik etkileri önlenirken yabancı otlarda bu hızlandırılmış detoksifikasyon genellikle oluşmaz veya oluşsa bile seçiciliği bozmayacak düzeyde olmaktadır.

Hedef Bölgede Rekabet ve Diğer Etkiler

Safenerlerin bir kısmı, doğrudan herbisit hedef aldığı enzime veya biyokimyasal yola rakip olarak etki gösterebilmekte ya da hedef bitki hücresinde herbisit-etki noktası etkileşimini azaltabilmektedir. Örneğin, safener ile muamele edilen mahsulde herbisit bağlanabileceği hedef enzimlerin erişiminin azalması, ya safener-ile oluşturulan bir taşıyıcı ya da bağlayıcı proteinin devreye girmesiyle gerçekleşebilir (Deng, 2022). Ayrıca safenerlerin bitkilerde lipid sentezini, epikutiküler balmumu tabakasını ve dolayısıyla herbisit geçişini etkileyebileceği, dolayısıyla daha az herbisit bitki içine geçişi veya daha hızlı dış atımı sağlayabildiği bildirilmektedir (Davies ve Caseley, 1999; Nandula *ve ark.*, 2019). Bu tür mekanizmalar ürün bitkisinin fizyolojik olarak koruma altında olmasını sağlar.

Gen Ekspresyonu ve Savunma Sistemlerinin Uyarlanması

Safenerlerin bitkilerde yalnızca metabolik enzimleri artırmakla kalmayıp aynı zamanda savunma yollarını da uyarmakta olduğu gösterilmektedir. Mesela; kültür bitkilerinde safener uygulaması sonrası GST, CYP, UGT ve ABC taşıyıcı protein kodlayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artış tespit edilmiştir (Riechers *ve ark.*, 2010; Brazier-Hicks *ve ark.*, 2020). Bu durum, safenerlerin bitkilerde endojen “xenobiyotik” detoksifikasyon sistemlerini aktive eden bir sinyal mekanizmasını tetiklediğini göstermektedir (Riechers *ve ark.*, 2010). Güncel araştırmalar, bu sinyal hattının oksileopin veya siklopentenon türevleri gibi lipid-kaynaklı haberciler aracılığıyla çalışabileceğini öne sürmektedir (Kuźniak ve Gajewska, 2024). Bu bağlamda, safenerlerin bir anlamda bitkinin stres tepki yollarını devreye sokarak, herbisit stresine karşı önceden hazırlıklı hale getirdiği düşünülmektedir.

MOLEKÜLER VE TRANSKRİPTOMİK ÇALIŞMALAR

Herbisit safenerlerinin bitki fizyolojisi üzerindeki etkilerini anlamada moleküler biyoloji ve omik teknolojiler son yıllarda büyük ilerleme sağlamıştır. İlk çalışmalar, safenerlerin detoksifikasyon enzimlerini (özellikle glutatyon S-transferazlar [GST], UDP-glukoziltransferazlar [UGT] ve sitokrom P450 mono-oksijenazlar [CYP]) indüklediğini göstermiştir (Kreuz *ve ark.*, 1996). Ancak bu enzimatik yanıtların hangi genetik yollarla aktive

edildiği uzun süre netleştirilememiştir. Günümüzde RNA-seq, mikroarray ve proteomik analizlerin yaygınlaşması, safenerlerin gen düzeyinde hangi metabolik ağları uyardığını ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır (Brazier-Hicks ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan karşılaştırmalı transkriptomik çalışmalar, farklı safener moleküllerinin benzer detoksifikasyon gen ailelerini aktive etmesine rağmen, gen ekspresyon profillerinin tür ve safener tipine bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Sun ve ark., 2023; Deng ve ark., 2023).

RNA-seq tabanlı çalışmalar, safener uygulanan bitkilerde binlerce genin diferansiyel olarak eksprese olduğunu göstermektedir. Örneğin Brazier-Hicks ve ark., (2020), buğdayda cloquintocet-mexyl uygulamasından sonraki 12 saat içinde 358 genin yukarı regüle, 214 genin ise aşağı regüle olduğunu bildirmiştir. Bu genlerin büyük bölümü, ksenobiyotik metabolizmasında görevli P450, GST ve ABC taşıyıcı proteinlerini kodlamaktadır. Aynı çalışmada, özellikle *TaGSTU1*, *TaCYP72A* ve *TaABCC2* genlerinin ekspresyon düzeylerinin 3–5 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, safenerlerin yalnızca enzim aktivitesini artırmakla kalmayıp, bu enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu da doğrudan etkilediğini göstermektedir. Benzer RNA-seq analizleri mısırdaki yürütülen çalışmalarda da doğrulanmış; cyprosulfamide ve benoxacor gibi safenerlerin, GST, CYP ve UGT genlerinin yanı sıra redoks düzenleyici genleri de eş zamanlı olarak aktive ettiği rapor edilmiştir (Sun ve ark., 2024).

Benzer şekilde, *metcamifen* safeneriyle işlem görmüş çeltik (*Oryza sativa*) bitkilerinde gerçekleştirilen transkriptom analizleri, glukoziltransferaz (UGT) ve oksidoredüktaz genlerinin güçlü şekilde indüklendiğini ortaya koymuştur (Brazier-Hicks ve ark., 2020). Bu genlerin ekspresyonundaki artış, herbisit detoksifikasyon sürecinde glukozilasyon ve konjugasyon basamaklarının hızlandığını göstermektedir. Ayrıca, fenclorim ve benoxacor gibi safenerlerin, oksidatif stresle ilişkili antioksidan genleri de aktive ettiği belirlenmiştir (Deng ve ark., 2020). Böylece safenerler, bitkilerde yalnızca kimyasal detoksifikasyon yollarını değil, aynı zamanda genel stres tolerans mekanizmalarını da destekleyen bir moleküler savunma ağı oluşturmaktadır. Bu çok katmanlı yanıt, safenerlerin “xenome” olarak adlandırılan ve bitkinin tüm yabancı madde metabolizmasını kapsayan genetik ağları tetiklediğini göstermektedir (Brazier-Hicks ve ark., 2020).

Proteomik ve metabolomik düzeyde yapılan araştırmalar da bu bulguları doğrulamaktadır. Cummins ve ark., (2013), safener uygulanmış buğday bitkilerinde, herbisit detoksifikasyonu ile ilişkili 32 proteinin bolluğunda anlamlı artış tespit etmiştir. Aynı zamanda, metabolit analizleri, safener uygulamasıyla birlikte glutatyon ve askorbat düzeylerinde belirgin yükselme olduğunu göstermektedir. Bu durum, safenerlerin bitkilerde redoks homeostazını koruyarak oksidatif hasarı önlediğini desteklemektedir. Bu metabolik değişimlerin, çevresel stres koşulları altında bitki performansını dolaylı olarak iyileştirdiği ve safener etkisinin yalnızca herbisit varlığında değil, genel stres fizyolojisi bağlamında da değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (Simonsen ve ark., 2024).

Bir başka çalışma, gen düzenleyici ağ analizleri, safenerlerin etkisinde belirli transkripsiyon faktörlerinin (örneğin *TGA*, *bZIP* ve *WRKY* ailesi) rol oynadığını ortaya koymaktadır (Zhao ve ark., 2023). Bu transkripsiyon faktörleri, hem detoksifikasyon genlerinin ekspresyonunu hem de stres yanıt yollarını birlikte kontrol etmektedir. Dolayısıyla safener

etkisi, tek bir metabolik yoldan ziyade çok katmanlı bir genetik düzenleme sonucu ortaya çıkar. Bu kapsamda transkriptomik verilerin, safener tasarımı yeni nesil hedef belirleme açısından kritik rol oynayacağı düşünülmektedir.

SAHA VE DENEME ÇALIŞMALARI

Herbisit safenerlerinin etkileri, yalnızca laboratuvar ortamında değil, gerçek tarla koşullarında da ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Saha denemeleri, safenerlerin herbisit toksisitesini azaltma kapasitesiyle mahsul verimi arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. İlk sistematik denemeler, 1980'lerin sonlarında ABD ve Avrupa'da yapılmış; bu çalışmalarda özellikle mısır (*Zea mays L.*) ve buğday (*Triticum aestivum L.*) üzerine yoğunlaşmıştır (Hatzios ve Penner., 1985). Elde edilen bulgular, safenerlerin doğru doz ve kombinasyonlarda uygulandığında mahsul verimini %10–30 oranında artırabildiğini göstermiştir. Özellikle *cloquintocet-mexyl* ve *dichlormid* gibi bileşiklerin, thiokarbamat ve sulfonilüre grubu herbisitlerle birlikte kullanıldığında belirgin koruma sağladığı bildirilmiştir (Kraehmer ve ark., 2014).

Çin ve Avrupa'da yapılan çok yıllık tarla denemelerinde, *isoxadifen-ethyl* safenerinin buğday ve arpa mahsullerinde herbisit kaynaklı fitotoksisiteyi önemli ölçüde azalttığı, bunun sonucunda bitki boyu, kardeşlenme oranı ve dane veriminde artış sağlandığı belirlenmiştir (Rosinger, 2014). Örneğin Almanya'da 3 yıl süren bir çalışmada, safener eklenmemiş uygulamalarda bitkilerin %28'inde yaprak yanığı gözlenirken, safener uygulanan parsellerde bu oran %5'in altına düşmüştür (Duhoux ve ark., 2017). Bu sonuçlar, safenerlerin yalnızca kimyasal koruma sağlamadığını, aynı zamanda bitki stres toleransını da artırdığını göstermektedir.

Benzer şekilde, *fenclozim* safeneriyle desteklenen propanil uygulamaları, Asya pirinç tarlalarında fitotoksisiteyi azaltarak verimi ortalama %12 oranında artırmıştır (Deng, 2022). Safener kullanılan denemelerde fotosentetik pigment içeriği, klorofil-a/b oranı ve net karbondioksit asimilasyonu değerlerinin önemli ölçüde yükseldiği rapor edilmiştir. Bu bulgular, safenerlerin fizyolojik düzeyde bitki metabolizmasını iyileştirdiğini ve herbisit stresi altında bile optimum fotosentetik etkinliği koruduğunu göstermektedir (Taylor ve ark., 2013).

Uzun dönemli denemeler, safenerlerin herbisit kalıntıları ve çevresel etkiler üzerindeki dolaylı katkılarını da ortaya koymaktadır. *Benoxacor* ve *cyprosulfamide* gibi bileşiklerin kullanımıyla, toprakta aktif herbisit kalıntı konsantrasyonlarının %40'a kadar azaldığı belirlenmiştir (Abu-Qare ve Duncan, 2002). Bu durum, safenerlerin yalnızca ürün güvenliği değil, aynı zamanda çevre sağlığı açısından da önemli faydalar sunduğunu göstermektedir. Ayrıca, safenerli uygulamalarda toprak mikrobiyal aktivitesinin daha yüksek düzeyde kalması, biyolojik denge açısından olumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir (Komives, 1992).

Sonuç olarak, saha ve deneme çalışmaları, safenerlerin pratik tarım uygulamalarında etkinliğini güçlü biçimde doğrulamaktadır. Farklı iklim koşulları, toprak yapıları ve mahsul çeşitlerinde dahi safenerlerin koruyucu etkisinin devam etmesi, bu bileşiklerin evrensel bir koruma stratejisi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak optimum doz, uygulama zamanı ve karışım oranlarının belirlenmesi hâlâ saha araştırmalarının temel odak noktasıdır.

MİKROBİYAL YAKLAŞIMLAR VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALAR

Herbisit safenerlerinin etkinliğini artırmak ve çevresel etkilerini azaltmak amacıyla son yıllarda mikrobiyal temelli yaklaşımlar önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Toprak mikrobiyomu, herbisitlerin bozunması ve bitki metabolizması üzerindeki etkilerinde kilit rol oynar. Özellikle rizosfer mikroorganizmaları, safener benzeri etkilere sahip biyokimyasal bileşikler üretebilmekte veya detoksifikasyon enzimlerini uyarabilmektedir (Riechers ve ark., 2010). Bu nedenle, bitki-mikrop etkileşimleri, safener uygulamalarının etkinliğini destekleyen doğal bir mekanizma olarak görülmektedir. Güncel metagenomik çalışmalar, safener uygulamalarının rizosfer mikrobiyal kompozisyonunu da dolaylı olarak değiştirebildiğini ve bu değişimin bitki detoks kapasitesini etkileyebildiğini göstermektedir (Qin ve ark., 2024).

Mikrobiyal toplulukların safener etkisini taklit etme potansiyeli, özellikle *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Azospirillum* ve *Rhizobium* türlerinde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. *Pseudomonas fluorescens* suşlarının, herbisit maruziyeti altında bitki köklerinde glutatyon S-transferaz (GST) ve peroksidaz (POD) aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (Luo ve ark., 2015). Benzer şekilde *Bacillus subtilis* uygulamaları, mısır bitkilerinde acetochlor ve metolachlor toksisitesini %35 oranında azaltmış, aynı zamanda kök gelişimini ve klorofil içeriğini artırmıştır (Tian ve ark., 2024). Bu bulgular, mikrobiyal inokulantların, sentetik safenerlerin yerine geçebilecek veya onlarla sinerjik etki gösterebilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ancak bu biyolojik yaklaşımların saha koşullarında tekrarlanabilirliği ve çevresel değişkenlere duyarlılığı halen önemli bir araştırma boşluğu olarak değerlendirilmektedir (Simonsen ve ark., 2024).

Mikroorganizmalar, safener benzeri etkilerini iki temel yolla ortaya koyar: Bunlardan ilki herbisitleri doğrudan biyotransformasyonla daha az toksik bileşiklere dönüştürmesi, diğeri ise bitkide antioksidatif savunma sistemlerini uyararak oksidatif stresi azaltmasıdır (Pileggi ve ark., 2020). Özellikle *Rhizobium leguminosarum* ve *Azospirillum brasilense* gibi azot bağlayıcı bakteriler, bitki dokularında glutatyon düzeylerini yükselterek safenerlerle benzer detoksifikasyon yanıtlarını tetiklemektedir. Bu nedenle mikrobiyal konsorsiyumların, gelecekte safenerlerin yerini kısmen alabilecek biyolojik koruma ajanları olarak değerlendirilmesi mümkündür (Qin ve ark., 2024).

Biyoteknolojik çalışmalar, safener etkisini artırmak için genetik mühendisliği ve moleküler ıslah yaklaşımlarına da odaklanmaktadır. Özellikle glutatyon S-transferaz (GST) ve sitokrom P450 (CYP) genlerinin heterolog ekspresyonu, bitkilerde yapay safener direnci oluşturmak için kullanılmaktadır. Örneğin, *ZmGSTF1* geninin *Arabidopsis thaliana* bitkisine aktarılması, nicosulfuron'a karşı belirgin direnç sağlamıştır (Cummins, ve ark., 2013). Aynı şekilde *TaCYP72A* geninin mısır genomuna kazandırılması, herbisit toksisitesine karşı metabolik dayanıklılığı artırmıştır (Brazier-Hicks ve ark., 2020). Bu tür transgenik yaklaşımlar, sentetik safener kullanımını azaltarak çevre dostu, sürdürülebilir ürün koruma stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, genetik müdahalelerin regülasyon, ekolojik risk ve kamu kabulü açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Zhao ve ark., 2023).

Son yıllarda, mikrobiyal biyoteknolojinin bir uzantısı olarak “biyosafener” kavramı ortaya çıkmıştır. Biyosafenerler, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen doğal

metabolitlerin safener etkisi gösterdiği bileşiklerdir. Örneğin *Streptomyces* türlerinden elde edilen bazı fenolik bileşiklerin, pirinç bitkilerinde propanil toksisitesini azalttığı rapor edilmiştir (Deng ve ark., 2020). Ayrıca bitki kökenli flavonoidlerin mikrobiyal fermentasyonla safener benzeri aktivite kazandığı tespit edilmiştir (Zhao ve ark., 2023). Bu gelişmeler, gelecekte tarımda hem çevresel hem ekonomik açıdan sürdürülebilir “biyolojik safenerlerin” kullanımını mümkün kılacaktır. Ancak biyosafenerlerin standartlaştırılması, doz-etki ilişkileri ve uzun vadeli ekotoksikolojik etkileri henüz yeterince aydınlatılmamıştır (Simonsen ve ark., 2024).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Herbisit safenerlerinin günümüzde ulaştığı bilimsel düzey, bitki fizyolojisi, kimya, mikrobiyoloji ve biyoteknolojinin kesişiminde yeni bir araştırma alanı ortaya çıkarmıştır. Tarihsel olarak bakıldığında safenerlerin geliştirilmesi, herbisit seçiciliği kavramının tarımsal uygulamalara yansıtılması açısından dönüm noktası olmuştur. Özellikle 1980’lerden itibaren geliştirilen *cloquintocet-mexyl*, *benoxacor* ve *isoxadifen-ethyl* gibi safenerler, tahıllarda herbisitlere karşı güvenli uygulama olanağı sağlayarak tarımsal üretimde yeni bir çağ açmıştır (Hatzios, 1991; Rosinger, 2014). Günümüzde 30’dan fazla aktif safener bileşiği, küresel ölçekte kayıtlı herbisit formülasyonlarında yer almakta ve ürün veriminde %15’e varan artışlar sağlamaktadır. Bu çalışma, safener literatürüne katkı olarak kimyasal yapı-moleküler yanıt-mikrobiyal etkileşim eksenini birlikte ele alan bütüncül bir değerlendirme sunmakta; özellikle transkriptomik, biyoteknolojik ve biyosafener yaklaşımlarını tek bir analitik çerçevede sentezlemektedir (Brazier-Hicks ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2023).

Kimyasal yapı analizleri, safenerlerin belirli fonksiyonel gruplar aracılığıyla bitki hücre metabolizmasıyla etkileşime girdiğini ortaya koymuştur. Özellikle oksim, eter ve karbamat türevleri, enzimatik detoksifikasyon süreçlerinde yüksek aktivite göstermektedir (Kreuz ve ark., 1996; Taylor ve ark., 2013). Bu bulgular, safenerlerin sadece kimyasal nötralizatörler olmadığını, bitki metabolizmasını yeniden düzenleyen biyokimyasal modülatörler olduğunu göstermektedir. Ayrıca RNA-seq tabanlı moleküler çalışmalar, safenerlerin glutatyon metabolizmasını, redoks dengesini ve stresle ilişkili transkripsiyon faktörlerini doğrudan etkilediğini kanıtlamıştır (Brazier-Hicks ve ark., 2020). Bu moleküler bulgular, safenerlerin etki mekanizmasının yalnızca enzim indüksiyonu ile sınırlı olmadığını; stres algılama, sinyal iletimi ve gen düzenleyici ağların koordineli aktivasyonu yoluyla çok katmanlı bir adaptasyon yanıtı oluşturduğunu göstermektedir (Skipsey ve ark., 2011; Sun ve ark., 2023).

Saha ve deneme çalışmalarından elde edilen veriler, safenerlerin farklı çevresel koşullarda da istikrarlı koruma sağladığını göstermektedir. Örneğin *isoxadifen-ethyl* ve *fenclorim* gibi safenerler, buğday ve pirinçte herbisit kaynaklı kloroz ve nekroz oranlarını önemli ölçüde azaltmış, aynı zamanda fotosentetik etkinliği artırmıştır (Deng ve ark., 2020). Bununla birlikte, safener uygulamalarının etkinliği; bitki türü, toprak yapısı, iklim koşulları ve herbisit bileşimi gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu durum, gelecekte saha bazlı modelleme çalışmalarının önemini artırmaktadır. Özellikle iklim değişikliğiyle birlikte artan sıcaklık stresi ve düzensiz yağış rejimleri, safener-herbisit etkileşimlerinin çevresel duyarlılığını artırmakta; bu nedenle safener performansının agroklimatik senaryolar altında değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Gaines ve ark., 2020).

Mikrobiyal yaklaşımlar ve biyoteknolojik yöntemler, safener araştırmalarında çevre dostu alternatiflerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Rizosfer mikroorganizmalarının doğal detoksifikasyon kapasitesi ve genetik mühendisliğiyle geliştirilen biyosafener sistemleri, kimyasal girdilerin azaltılmasını mümkün kılabilir. Bu bağlamda *Pseudomonas fluorescens* ve *Bacillus subtilis* gibi türlerin bitki savunma genlerini aktive ettiği ve safener etkisine benzer fizyolojik yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir (Tian ve ark., 2024; Qin ve ark., 2024). Bu biyolojik yaklaşımlar, safener teknolojisinin sürdürülebilir tarım ve çevresel güvenlik hedefleriyle uyumlu biçimde yeniden konumlandırılabilirliğini göstermekte; özellikle kimyasal safener kullanımının azaltılmasına yönelik stratejik bir potansiyel sunmaktadır.

Sonuç olarak, herbisit safenerlerine yönelik araştırmalar, klasik kimyasal optimizasyon yaklaşımlarının ötesine geçerek biyoteknolojik ve biyolojik yeniliklerle şekillenen yeni bir yön kazanmaktadır. Artan herbisit direnci, iklim değişikliğine bağlı çevresel stresler ve sürdürülebilir tarım hedefleri dikkate alındığında, safenerlerin bitki metabolizmasıyla olan etkileşimlerinin disiplinler arası bir bakış açısıyla ele alınması giderek daha büyük önem taşımaktadır. Özellikle biyosafenerlerin ve moleküler düzeyde optimize edilmiş ürünlerin entegrasyonu, hem ürün güvenliğini artırma hem de çevresel yükü azaltma potansiyeli sunmaktadır.

Bu derleme, safenerlerin yalnızca herbisit seçiciliğini destekleyen yardımcı bileşikler olarak değil, bitkilerin stres toleransını ve adaptasyon kapasitesini yönlendiren stratejik unsurlar olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bakış açısı, safener teknolojisinin gelecekte gıda güvenliği, iklim değişikliğine uyum ve sürdürülebilir üretim sistemleri bağlamında daha merkezi bir rol üstlenebileceğine işaret etmektedir.

REFERANSLAR

- Abu-Qare, A., & Duncan, H. (2002). Herbicide safeners: uses, limitations, metabolism, and mechanisms of action. *Chemosphere*, 48(9), s. 965–974. 10.1016/s0045-6535(02)00185-6
- Brazier-Hicks, M., Howell, A., Cohn, J., Hawkes, T., Hall, G., McIndoe, E., & Edwards, R. (2020). Chemically induced herbicide tolerance in rice by the safener metcamifen is associated with a phased stress response. *Journal of Experimental Botany*, 71(1), 411–421. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz438>
- Cummins, I., Bryant, D., & Edwards, R. (2009). Safener responsiveness and multiple herbicide resistance in the weed black-grass (*Alopecurus myosuroides*). *Plant Biotechnology Journal*, 7(8), s. 807-820. DOI: 10.1111/j.1467-7652.2009.00445.x
- Cummins, I., Dixon, D., Freitag-Pohl, S., Skipsey, M., & Edwards, R. (2013). Multiple roles for plant glutathione transferases in xenobiotic detoxification. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). General Subjects*, 1830(11), s. 3268-3280. DOI: 10.3109/03602532.2011.552910
- Davies, J., & Caseley, J. (1999). Herbicide safeners: A review. *Pest Science*, 55(11), s. 1043-1056. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9063\(199911\)55:11<1043::AID-PS60>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199911)55:11<1043::AID-PS60>3.0.CO;2-L)

- Délye, C., Jasieniuk, M., & Le Corre, V. (2013). Deciphering the evolution of herbicide resistance in weeds. *Trends in Genetics*, 29(11), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.06.001>
- Deng, X. (2022). A Mini Review on Natural Safeners: Chemistry, Uses, Modes of Action, and Limitations. *Plants*, 11(29), s. 3509. <https://doi.org/10.3390/plants11243509>
- Deng, X., Zheng, W., Zhan, Q., Deng, Y., & Zhou, Y. (2020). New Lead Discovery of Herbicide Safener for Metolachlor Based on a Scaffold-Hopping Strategy. *Molecules*, 25(21), s. 4986. <https://doi.org/10.3390/molecules25214986>
- Duhoux, A., Pernin, F., Desserre, D., & Délye, C. (2017). Herbicide safeners decrease sensitivity to herbicides inhibiting acetolactate-synthase and likely activate non-target-site-based resistance pathways in the major grass weed *Lolium* sp. *Frontiers in Plant Science*, 8(8), s. 1310. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01310>
- Duke, S. O. (2012). Why have no new herbicide modes of action appeared in recent years? *Pest Management Science*, 68(4), 505–512. <https://doi.org/10.1002/ps.2333>
- Gaines, T. A., Duke, S. O., Morran, S., Rigon, C. A. G., Tranel, P. J., Küpper, A., & Dayan, F. E. (2020). Mechanisms of evolved herbicide resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 295(30), 10307–10330. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013572>
- Hatzios, K. (1991). An overview of the mechanisms of action of herbicide safeners. *Zeitschrift für Naturforschung*, 46c, s. 819–827. <https://doi.org/10.1515/znc-1991-9-1017>
- Hatzios, K., & Penner, D. (1985). Metabolic basis of herbicide selectivity. *Weed Science*, 33(3), s. 275–281.
- Jablonkai, I. (2013). Herbicide Safeners: Effective Tools to Improve Herbicide Selectivity. Herbicides-Current Research and Case Studies in Use. In: Dr. Andrew P (Ed.). DOI: 10.5772/55168
- Komives, T. (1992). Herbicide Safeners: Chemistry, Mode of Action, Applications. *Weed Abstracts*, 41(12), s. 553.
- Kraehmer, H., Laber, B., Rosinger, C., & Schulz, A. (2014). Herbicides as weed control agents: State of the art: I. Weed Control Research and Safener Technology: The Path to Modern Agriculture. *Plant Physiology*, 166(3), s. 1119-1131. doi: 10.1104/pp.114.241901
- Kreuz, K., Tommasini, R., & Martinoia, E. (1996). Old enzymes for a new job: Herbicide detoxification in plants. *Plant Physiology*, 111(2), s. 349–353. DOI: 10.1104/pp.111.2.349
- Kuźniak, E., & Gajewska, E. (2024). Lipids and lipid-mediated signaling in plant–pathogen interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7255. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25137255>
- Leng, X.-Y., Zhao, L.-X., Gao, S., Ye, F., & Fu, Y. (2023). Review on the discovery of novel natural herbicide safeners. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 71(30), 11320–11331 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c03585>

- Luo, W., Gu, Q., Chen, W., Zhu, X., Duan, Z., & Yu, X. (2015). Biodegradation of acetochlor by a newly isolated *Pseudomonas* strain. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 176(2), 636–644. <https://doi.org/10.1007/s12010-015-1601-7>
- Nandula, V. K., Riechers, D. E., Ferhatoglu, Y., Barrett, M., Duke, S. O., Dayan, F. E., ... Onkokesung, N. (2019). Herbicide metabolism: Crop selectivity, bioactivation, weed resistance, and regulation. *Weed Science*, 67(2), 149–175. <https://doi.org/10.1017/wsc.2018.88>
- Oerke, E. C. (2006). Crop losses to pests. *Journal of Agricultural Science*, 144(1), 31–43. <https://doi.org/10.1017/S0021859605005708>
- Qin, H., Wang, Z., Sha, W., Song, S., Qin, F., & Zhang, W. (2024). *Role of Plant-Growth-Promoting Rhizobacteria in Plant Machinery for Soil Heavy Metal Detoxification. Microorganisms*, 12(4), 700. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040700>
- Pileggi, M., Pileggi, S. A. V., & Sadowsky, M. J. (2020). Herbicide bioremediation: From strains to bacterial communities. *Heliyon*, 6(12), e05767. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05767>
- Riechers, D., Kreuz, K., & Zhang, Q. (2010). Detoxification without intoxication: Herbicide safeners activate plant defense gene expression. *Plant Physiology*, 153(1), s. 3-13. doi: 10.1104/pp.110.153601
- Rigon, C. A. G., Cutti, L., Angonese, P. S., Sulzbach, E., Markus, C., Gaines, T. A., & Merotto Junior, A. (2021). The safener isoxadifen does not increase herbicide resistance evolution in recurrent selection with fenoxaprop. *Plant Science*, 313, 111097. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2021.111097>
- Rosinger, C. (2014). Herbicide safeners: an overview. *Julius-Kühn-Archive*(443), s. 516-525. DOI: 10.5073/jka.2014.443.066
- Simonsen D, Livanian V, Cwiertny DM, Samuelson RJ, Sivey JD, Lehmler HJ. (2024) A systematic review of herbicide safener toxicity. *Crit Rev Toxicol*. Nov;54(10):805-855. doi: 10.1080/10408444.2024.2391431.
- Skipsey, M., Knight, K. M., Brazier-Hicks, M., Dixon, D. P., Steel, P. G., & Edwards, R. (2011). Xenobiotic responsiveness of *Arabidopsis thaliana* to a chemical series derived from a herbicide safener. *Journal of Biological Chemistry*, 286(37), 32268–32276. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.252726>
- Sun, L., et al. (2023). Transcriptomic analysis of maize uncovers putative genes involved in metabolic detoxification under the treatment of four herbicide safeners. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 190, 105319. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105465>
- Sun, L., et al. (2024). Efficacy and mechanism of cyprosulfamide in alleviating the phytotoxicity of clomazone residue on maize seedlings. *Frontiers in Plant Science*, 15, 1512055. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1512055>

- Taylor, V. L., Cummins, I., Brazier-Hicks, M., & Edwards, R. (2013). Protective responses induced by herbicide safeners in wheat. *Environmental and Experimental Botany*, 88, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2011.12.030>
- Tian, Y., Zhong, F., Shang, N., Mao, D., Yu, H., & Huang, X. (2024). Maize root exudates promote *Bacillus* sp. Zα detoxification of diphenyl ether herbicides by enhancing colonization and biofilm formation. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. <https://doi.org/10.1094/mpmi-02-24-0020-R>
- Yuan, J. S., Tranel, P. J., & Stewart, C. N. (2017). Non-target-site herbicide resistance: A family business. *Trends in Plant Science*, 12(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2006.11.001>
- Zhao, Y., Ye, F., & Fu, Y. (2023). Research Progress on the Action Mechanism of Herbicide Safeners. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(8), s. 3639-3650. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c08815>