



## Farklı Pestisitlerin İndüklediği Apoptoza Karşı Bazı Flavonoidlerin Etkileri

Coşkun ASLAN 

Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Derinkuyu Emineana ve Yaşar Ertaş Tarım ve Hayvancılık Meslek Yüksekokulu,  
Nevşehir, Türkiye

Correspondence: Coşkun ASLAN, aslancoskun020@gmail.com

**Özet.** Pestisitler, tarım sektöründe ve çeşitli alanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu durum, günümüzde hem insan hem de hayvan sağlığını ciddi derecede tehdit etmektedir. Pestisitlere maruziyet, canlı sistemlerde çeşitli toksik etkilere yol açmaktadır ve bu etkilerden biri apoptoz mekanizmasının tetiklenmesidir. Apoptoz, programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır ve embriyonik gelişim ile yetişkin dokularda birçok fizyolojik süreçte kritik roller üstlenir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, flavonoidlerin güçlü anti-apoptotik etkiler gösterdiğini ve pestisitlerin indüklediği apoptozun azaltılmasında potansiyel koruyucu ajanlar olabileceğini ortaya koymuştur. Önceki araştırmalarda, pestisit kaynaklı toksik etkilerin tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmış olsa da, bu ilaçların yan etkileri ortaya çıkmıştır. Bu nedenle alternatif ve daha güvenli tedavi yöntemleri geliştirme çabaları artmıştır. Mevcut bulgular, flavonoidlerin pestisit maruziyeti sonucu indüklenen apoptoza azaltabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz, flavonoid, hayvan sağlığı, insan sağlığı, pestisitler.

## Farklı Pestisitlerin İndüklediği Apoptoza Karşı Bazı Flavonoidlerin Etkileri

**Abstract.** Pesticides are widely used in agriculture and various other sectors. This extensive use poses a significant threat to both human and animal health. Exposure to pesticides induces a range of toxic effects in living systems, one of which is the activation of the apoptosis mechanism. Apoptosis, defined as programmed cell death, plays a critical role in numerous physiological processes during embryonic development and in adult tissues. Recent studies have demonstrated that flavonoids exhibit strong anti-apoptotic effects and may serve as potential protective agents against pesticide-induced apoptosis. Although various drugs have been employed to mitigate the toxic effects of pesticides, their use has often been associated with adverse side effects. Consequently, efforts to develop safer and more effective alternative therapeutic strategies have increased. Current evidence suggests that flavonoids have the potential to reduce apoptosis induced by pesticide exposure.

**Keywords:** Animal health, apoptosis, flavonoid, human health, pesticides.

Received : 18.02.2025

Accepted : 16.01.2026

Published: 07.04.2026

**Citation:**

Aslan, C. (2026). Farklı Pestisitlerin İndüklediği Apoptoza Karşı Bazı Flavonoidlerin Etkileri, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 17, 1642552.

## GİRİŞ

Pestisitler, istenmeyen organizmaları yok etmek, uzaklaştırmak veya kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklerdir (Garud ve ark., 2024). Kullanımları dünya genelinde giderek yaygınlaşmaktadır (Aslan ve ark., 2021; Kalyabina ve ark., 2021). Pestisitler, toksisite düzeyleri, kimyasal yapıları, hedef organizmaya olan öldürücülükleri, etki mekanizmaları ve giriş yollarına göre sınıflandırılabilir (Nayak ve Solanki, 2021). Ayrıca insektisitler, herbisitler, fungusitler, rodentisitler, mollusisitler, nematisitler ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak da kategorize edilebilirler (Garud ve ark., 2024). Dünya genelinde yılda yaklaşık 2 milyon ton pestisit kullanılmaktadır. Yoğun kullanımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, pestisit maruziyeti sonucu ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır; tahminlere göre her yıl yaklaşık 3 milyon işçi pestisit kaynaklı zehirlenmelere maruz kalmakta ve bunların yaklaşık 18 bini yaşamını yitirmektedir (Sule ve ark., 2022). Pestisitler, kanserojen, sitotoksik ve mutajenik etkiler de dahil olmak üzere çeşitli toksik mekanizmalarla insan ve hayvan sağlığını olumsuz etkileyebilir (Lee ve Choi, 2020; Kanbur ve Aslan, 2022; Ahmad ve ark., 2024).

Apoptoz, çok hücreli organizmalarda doku homeostazının korunmasında kritik rol oynayan programlı bir hücre ölümü mekanizmasıdır. Normal gelişim, doku yenilenmesi, bağışıklık düzenlemesi ve potansiyel olarak zararlı hücrelerin ortadan kaldırılması sırasında gerçekleşir (Zhao ve ark., 2025). Apoptoz, içsel (intrinsik) ve dışsal (ekstrinsik) olmak üzere iki ana yolak üzerinden aktive edilir; her iki yolak da kaspaz adı verilen sistein proteazlarının aktivasyonunda birleşir (Moyer ve ark., 2025).

İçsel yolak, DNA hasarı veya yaşam sinyallerinin kaybı gibi hücre içi streslere yanıt olarak aktive edilir ve Bcl-2 protein ailesi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu aile, Bax ve Bak gibi pro-apoptotik proteinler ile Bcl-2 ve Bcl-xL gibi anti-apoptotik proteinleri içerir. Pro-apoptotik üyeler mitokondri dış zar geçirgenliğini (MOMP) gerçekleştirirken, anti-apoptotik üyeler bu süreci dengeler ve hücrenin kaderini belirler. MOMP sonrası, sitokrom c gibi apoptotik proteinler mitokondriden sitoplazmaya salınır ve apoptozom kompleksinin oluşumuna katılır. Apoptozom, kaspaz-9'un aktivasyonunu kolaylaştırır ve ardından kaspaz-3 gibi yürütücü kaspazları aktive ederek hücresel bileşenlerin kontrollü parçalanmasını sağlar (Mosadegh ve ark., 2025).

Dışsal yolak, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri aracılığıyla tetiklenir. Başlıca ölüm reseptörleri Fas, TNFR1 ve TRAIL-R'dir. Ligand bağlanması reseptör kümelenmesine ve adaptör proteinlerin (FADD ve TRADD) toplanmasına yol açarak ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) oluşturur. DISC içinde kaspaz-8 aktive olur ve kaspaz-3 ve -7 gibi yürütücü kaspazları tetikleyerek hücre bileşenlerinin parçalanmasını sağlar (Yanumula ve Cusick, 2020). Apoptoz süreci, başlatma ve yürütücü olmak üzere iki aşamadan geçer; başlatma aşamasında gerekli genler ve sinyal yolları aktive edilirken, yürütücü aşamada kaspaz-3, -6 ve -7 aktive olarak hücreyi parçalar ve apoptoza özgü morfolojik değişimleri oluşturur (Rodríguez-González ve Gutiérrez-Kobeh, 2024). Pestisitler, bu doğal apoptoz mekanizmasını tetikleyen başlıca stres kaynaklarından biridir (Lee ve Choi, 2020). Bu toksisiteyi azaltmak veya hafifletmek amacıyla, doğal koruyucu ajanlar araştırılmaktadır.

Flavonoidler, değişken fenolik yapıya sahip doğal bileşikler olup, bitkilerin çiçek, meyve, kök, kabuk ve gövde kısımlarında, ayrıca çay, şarap ve tahıllarda bulunur. Anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-apoptotik, antimutajenik ve organ fonksiyonlarını destekleyici özellikleri ile flavonoidler, pestisit kaynaklı hücresel hasara karşı potansiyel koruyucu ajanlar olarak öne çıkmaktadır (Panche ve ark., 2016; Zeng ve ark., 2021). Flavonoidler, pro-apoptotik proteinler (örn. Bax, Bak) ile anti-apoptotik proteinler (örn. Bcl-2, Bcl-xL) arasındaki dengeyi değiştirebilir. Bu modülasyon, mitokondri dış zarının geçirgenliğini artırarak sitokrom c (cyt-c)'nin salınımına ve kaspazların aktivasyonuna yol açar; bu adımlar, içsel (intrinsik) apoptoz yolunda kritik öneme sahiptir (Ponte ve ark., 2021).

Bu çalışma, farklı pestisitlerin indüklediği apoptoza karşı bazı flavonoidlerin etkilerini sistematik olarak incelemeyi ve bu etkilerin moleküler mekanizmalarını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Sonuçların, flavonoidlerin pestisit kaynaklı hücresel hasara karşı potansiyel biyomedikal uygulamalarını anlamada temel bir referans oluşturması beklenmektedir.

## Bazı Flavonoidlerin Apoptoz Üzerine Etkileri

### Baikalinin Etkisi

Baikalin ( $C_{21}H_{18}O_{11}$ ; 5,6,7-trihidroksiflavon-7- $\beta$ -D-glukuronid), *Scutellaria baicalensis*'in başlıca kimyasal ve farmakolojik bileşenidir. *Scutellaria baicalensis*, geleneksel olarak Huangqin veya skullcap olarak adlandırılmakta olup, *Scutellaria*

*baicalensis* Georgi'nin kurutulmuş kökünü ifade etmektedir. Çin ve komşu ülkelerde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Yang ve ark., 2021). Baikalin, anti-oksidan (Hwang ve ark., 2005), anti-inflamatuar (Lin ve ark., 2014) ve anti-apoptotik (Yang ve ark., 2016) özelliklere sahip çok yönlü biyolojik aktiviteler göstermekte olup, potansiyel terapötik faydaları bulunmaktadır (Dinda ve ark., 2017).

Klorpirifos, çeşitli tarım ürünlerinde, çimlerde ve süs bitkilerinde zararlı kontrolü amacıyla kullanılan geniş spektrumlu bir klorlu organofosfatlı insektisit, nematisit ve akarisitir (John ve Shaik, 2015). Wang ve ark. (2023) tarafından yürütülen çalışmada, farelere 7 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle 10 mg/kg dozunda klorpirifos uygulanmış ve farklı dozlarda (50, 100, 200 mg/kg) baikalin ile birlikte tedavi edilmiştir. Sadece klorpirifos uygulanan farelerde, karaciğerde Bax ekspresyonunda artış ve karaciğer hücrelerinde apoptoz sinyali yanıtının güçlendiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, cyt-c salınımındaki artışın kaspaz-3 ekspresyonunu yükselttiği ve hücre apoptozu teşvik ettiği bildirilmiştir. Baikalin uygulanan farelerde ise Bcl-2 ekspresyonunda artış, cyt-c salınımı ve kaspaz-3 sentezinde azalma saptanmış, böylece karaciğer hücrelerinde anti-apoptotik mekanizmaların aktive olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, baikalinin hücre apoptozunu inhibe ederek klorpirifos kaynaklı karaciğer hasarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2023).

Bendiokarb, karbamat sınıfına ait bir insektisittir ve tarım ile halk sağlığında böcek ve diğer eklem bacaklıların kontrolünde yaygın şekilde kullanılmaktadır (Sobekova ve ark., 2009). Aslan ve Eraslan (2024) tarafından yürütülen bir çalışmada, ratlara 21 gün boyunca oral yolla 4 mg/kg dozunda bendiokarb ve 20 mg/kg dozunda baikalin uygulanmıştır. Sadece bendiokarb uygulanan ratların karaciğer ve böbrek dokularında kaspaz-3, kaspaz-9, p53 ve Bax ekspresyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve Bcl-2 değerlerinde azalma gözlenmiştir. Bendiokarb ve baikalinin birlikte uygulanması sonucunda, bendiokarbin neden olduğu toksisite ile ilişkili değişikliklerde azalma tespit edilmiş ve baikalinin toksisiteyi hafifletici etkisi rapor edilmiştir.

Thiram, geniş spektrumlu antifungal özelliğe sahip bir tiyokarbamat fungusittir ve tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır (Liu ve ark., 2022). Iqbal ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada, tavuklara 7 gün boyunca 50 mg/kg dozunda thiram uygulanmış ve ardından 7 günlük thiram uygulamasının kesilmesini takiben 11 gün boyunca 200 mg/kg dozunda baikalin verilmiştir. Thiram uygulaması sonucunda tibial büyüme plağında Bcl-2 gen ve protein ekspresyon seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenirken, kaspaz-9 ekspresyonu anlamlı şekilde artmıştır. Thiram uygulamasının kesilmesini takiben baikalin tedavisi, Bcl-2 gen ve protein ifadelerinin anlamlı şekilde artmasına ve kaspaz-9 ekspresyonunun önemli ölçüde azalmasına yol açmıştır. Bu sonuçlar, baikalinin thiram kaynaklı tibial diskondroplazide apoptozu düzenleyerek toksisiteyi hafifletmede potansiyel bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

### **Krisinin Etkisi**

Krisin (5,7-dihidroksiflavon), doğal bir polifenol olarak birçok bitki, bal ve propoliste bulunmakta olup, antikarsinogenik (Sequetto ve ark., 2013), pro-apoptotik (Tekeli ve ark., 2024) ve anti-oksidan (Tekeli ve ark., 2023) özellikler gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermektedir (Mani ve Natesan, 2018). Krisin, geleneksel olarak bilinen tıbbi bitki *Radix scutellariae*'nin başlıca bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, günümüzde propolis ve balda elde edilen krisin araştırmacılar tarafından yoğun bir ilgi gördüğü bildirilmektedir (Naz ve ark., 2019). Ayrıca, tutku çiçeği (*Passiflora caerulea* L.), *Pleurotus ostreatus* gibi mantarlar ve çeşitli meyveler krisin için önemli kaynaklar olarak tanımlanmıştır (Bahadori ve ark., 2016).

Tau-fluvalinat, tip II sentetik piretroit sınıfına ait bir insektisit olup, meyve ağaçları, sebzeler, tahıllar, pamuk, çay ve tütün gibi birçok mahsulde örümcek ve akarlar karşı kullanılmaktadır (Végh ve ark., 2023). Gedik ve Eraslan (2025) tarafından yürütülen çalışmada, ratlara 21 gün boyunca oral yolla 20 mg/kg tau-fluvalinat ve 20 mg/kg krisin uygulanmıştır. Sadece tau-fluvalinat verilen ratların karaciğerinde kaspaz-3, kaspaz-9, p53 ve Bax protein düzeylerinde artış ve Bcl-2 protein düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Tau-fluvalinat ve krisinin birlikte uygulandığı ratlarda ise karaciğerde kaspaz-3, p53, Bax ve Bcl-2 protein düzeylerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Bulgular, tau-fluvalinatın apoptozu indüklediğini, krisinin ise apoptotik yanıtı azaltarak koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Metidatyon, tarım ve halk sağlığı programlarında yaygın şekilde kullanılan organofosforlu insektisitlerden biridir (Altuntaş ve ark., 2002). Hamed ve ark. (2024) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, ratlara haftada beş gün olacak şekilde dört hafta boyunca oral gavaj yöntemi ile 5 mg/kg metidatyon ve 50 mg/kg krisin uygulanmıştır. Sadece metidatyon uygulanan ratlarda kaspaz-3

aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla artış gözlenirken, metidatyon ve krisinin birlikte verildiği grupta kaspaz-3 aktivitesinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, krisinin metidatyon kaynaklı apoptoza karşı koruyucu etkisini göstermektedir.

Alanazi ve ark. (2024) tarafından yapılan başka bir çalışmada, ratlarda demir toksikasyonuna karşı krisinin koruyucu rolü araştırılmıştır. Yalnızca demir uygulanan ratlarda karaciğer dokusunda anti-apoptotik protein Bcl-2 düzeyinde anlamlı azalma, apoptotik protein Bax ve apoptotik enzim kaspaz-3 aktivitesinde ise anlamlı artış gözlenmiştir. Buna karşılık, demir ve krisinin eş zamanlı uygulandığı ratlarda Bcl-2 protein düzeyinde artış, Bax proteini ve kaspaz-3 aktivitesinde ise azalma tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular, krisinin demirin indüklediği karaciğer apoptozuna karşı belirgin bir koruyucu rol oynadığını göstermektedir.

### **Diosminin Etkisi**

Diosmin, flavanon glikozit hesperidin'in dehidrojenasyonu ile elde edilen doğal bir biyoflavonoiddir. Hesperidin, birçok turunçgilin perikarpında ve bazı tıbbi bitkilerde bol miktarda bulunmakta olup, buradan diosmine dönüştürülmektedir. Diosmin, anti-inflamatuvar (Arab ve ark., 2015), anti-oksidan (Mahgoub ve ark., 2020), antidiyabetik (Jain ve ark., 20) ve antihiperlipidemik (Firdous ve ark., 2021) özelliklere sahip olmasının yanı sıra birden fazla biyolojik aktivite göstermektedir (Gerges ve ark., 2022).

Rotenon, renksiz ve kokusuz kristal yapısına sahip bir izoflavondur ve geçmişte tarımda böcek ilacı, balık ilacı ve geniş spektrumlu pestisit olarak yaygın şekilde kullanılmıştır (Tat ve ark., 2024). Habib ve ark. (2022) tarafından yürütülen çalışmada, ratlara 28 gün boyunca deri altı yolla 2 mg/kg/gün dozunda rotenon ve periton içi yolla 200 mg/kg/gün dozunda diosmin uygulanmıştır. Sadece rotenon verilen ratlarda beyin dokusunda Bax/Bcl-2 oranının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı gözlenmiş, rotenon ve diosminin birlikte uygulandığı grupta ise bu oranın kontrol grubuna yakın seviyelere gerilediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, rotenon ile indüklenen apoptozun diosmin tarafından önemli ölçüde önlendiğini göstermektedir.

Bahar ve Eraslan (2023) tarafından yapılan başka bir çalışmada, ratlara 28 gün boyunca oral gavaj yöntemi ile 10 mg/kg bendiokarb ve 20 mg/kg diosmin uygulanmıştır. Sadece bendiokarb verilen ratlarda karaciğer dokusunda kaspaz-3, kaspaz-9 ve p53 ekspresyonlarında artış gözlenmiş, bendiokarb ve diosminin birlikte uygulandığı grupta ise bu artışların kontrol grubu değerlerine yaklaştığı rapor edilmiştir. Elde edilen bulgular, bendiokarbın indüklediği apoptozun diosmin uygulaması ile önemli ölçüde önlenebileceğini göstermektedir.

### **Kuersetinin Etkisi**

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>), soğan, çay, dereotu, kişniş, elma, aronya, kızılıçık ve benzeri çeşitli meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir polifenolik flavonoiddir (Maalik ve ark., 2014; Rauf ve ark., 2018). Kuersetin, antioksidan (Rahdar ve ark., 2021), antikanser (Seufi ve ark., 2009), anti-apoptotik (Algandaby, 2021), anti-alerjik (Sagit ve ark., 2017), anti-inflamatuvar (Comalada ve ark., 2005) ve antiviral (Ganesan ve ark., 2012) gibi çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir (Rauf ve ark., 2018).

Fereidouni ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, ratlara 60 gün süreyle oral yolla 3,5 mg/kg/ca dozunda klorprifos ve 50 mg/kg/ca dozunda kuersetin uygulanmıştır. Klorprifos uygulanan grupta beyin dokusunda Bax, cyt-c, kaspaz-8 ve kaspaz-9 ekspresyonlarının belirgin şekilde arttığı, anti-apoptotik protein Bcl-2 ekspresyonunun ise anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Klorprifos ile kuersetin eş zamanlı uygulandığında, Bax, cyt-c, kaspaz-8 ve kaspaz-9 düzeylerinde azalma ve Bcl-2 düzeyinde artış eğilimi gözlenmiş olup, bu bulgular kuersetinin klorprifos kaynaklı apoptozu azaltıcı etkisini göstermektedir.

Sipermetrin, tarımda ve ev ortamlarında zararlı organizmaların ve mahsul hastalıklarının kontrolünde yaygın olarak kullanılan bir insektisittir (Kaur ve Singh, 2021). Ileritürk ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada, ratlara 28 gün boyunca oral gavaj ile 25 mg/kg/ca dozunda sipermetrin ve 50 mg/kg/ca dozunda kuersetin uygulanmıştır. Sadece sipermetrin uygulanan grubun akciğer dokusunda kaspaz-3 ve Bax ekspresyonunda artış, Bcl-2 ekspresyonunda ise azalma gözlenmiştir. Kuersetin ile birlikte uygulandığında kaspaz-3 ve Bax düzeylerinde azalma, Bcl-2 düzeyinde ise artış saptanmış; bu sonuçlar, kuersetinin sipermetrin kaynaklı apoptozu önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

Glifosat, etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle küresel tarımsal üretimde önemli bir rol oynayan, yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir organofosforlu herbisittir (Bou Mitri ve ark., 2025). Albrakati (2025) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, ratlara 21 gün boyunca oral gavaj yöntemiyle 25 mg/kg/gün glifosat ve 50 mg/kg/gün kuersetin uygulandı. Sadece glifosat verilen grupta, böbrek dokusunda Bax, kaspaz-3 ve sitokrom c (cyt-c) gibi pro-apoptotik markerlerin ekspresyonunda artış ve anti-apoptotik marker Bcl-2 seviyesinde azalma gözlemlenmiştir. Glifosat ile kuersetinin eş zamanlı verildiği grupta ise Bax, kaspaz 3 ve cyt-c seviyelerinde belirgin azalma ve Bcl-2 seviyesinde artış saptanmış, bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığını tespit etmiştir. Elde edilen bulgular, glifosat tarafından indüklenen apoptozun kuersetin uygulaması ile önemli ölçüde azaltılabildiğini göstermektedir.

Karbendazim, muz, mango, çilek, portakal, ananas, elma, tahıllar, şeker pancarı, süs bitkileri ve tıbbi otlar gibi çeşitli bitkilerde *Ascomycetes*, *Fungi imperfecti* ve *Basidiomycetes* mantar hastalıklarının kontrolü amacıyla hasat öncesi ve sonrası yaygın olarak kullanılan bir fungusittir (Singh ve ark., 2016). Owumi ve ark. (2019) tarafından yürütülen çalışmada, ratlara 14 gün boyunca oral yolla 50 mg/kg karbendazim ve 25 mg/kg kuersetin uygulanmıştır. Karbendazim uygulanan grupta kaspaz-3 ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış gözlenirken, kuersetin ile birlikte uygulandığında kaspaz-3 ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır. Bu bulgular, kuersetinin karbendazim kaynaklı apoptozu önemli ölçüde azaltıcı potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Genel olarak, mevcut veriler kuersetinin farklı pestisit ve fungusitlerin indüklediği apoptoz mekanizmalarını düzenleyerek hücrel hasarı azaltma kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir.

### **Hesperidinin Etkisi**

Hesperidin (C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>15</sub>), portakal, limon, tatlı ve greyfurt gibi turuncgillerde yaygın olarak bulunan bir flavonon glikozididir (Hajjalyani ve ark., 2019). Hesperidin için anti-oksidan (Kamel ve ark., 2014), anti-inflamatuar (Hassan ve ark., 2021) ve antikanserojen (Mukherjee ve Mana, 2021) gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkiler bildirilmiştir (Roohbakhsh ve ark., 2015). Ayrıca hesperidinin, farklı kanser hücrelerinde hem dış hem de iç apoptoz yolları üzerinde belirgin etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Bartoszewski ve ark., 2014).

Malatyon, meyve, sebze ve tarla ürünlerinde çeşitli böcek zararlılarının kontrolü amacıyla kullanılan bir organofosfat insektisittir; depolama sırasında tahılın korunmasında ve özellikle pamukta pamuk böceğinin kontrolünde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Jensen ve Whatling, 2010). Saati (2025) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, ratlara 28 gün boyunca oral yolla 100 mg/kg/gün dozunda malatyon ve intraperitoneal yolla 20 mg/kg/gün dozunda hesperidin uygulanmıştır. Yalnızca malatyon verilen grupta böbrek dokusunda pro-apoptotik markerlar olan kaspaz-3 ve Bax seviyelerinde artış, anti-apoptotik Bcl-2 seviyelerinde ise azalma gözlenmiştir. Malatyon ile hesperidinin birlikte uygulanması durumunda kaspaz-3 ve Bax seviyelerinde düşüş, Bcl-2 seviyesinde ise artış saptanmış olup, hesperidinin malatyon kaynaklı apoptozu azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Benzer şekilde, Talebi ve ark. (2024) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada, ratlara 35 gün boyunca intraperitoneal yolla 3 mg/kg/gün malatyon ve 20 mg/kg/gün hesperidin uygulanmıştır. Yalnızca malatyon uygulanan grupta Bax seviyesinde artış, Bcl-2 ifadesinde anlamlı azalma ve Bax/Bcl-2 oranında yükselme gözlenmiştir. Malatyon ile hesperidinin birlikte uygulanması durumunda ise Bax seviyesinde azalma, Bcl-2 ifadesinde artış ve Bax/Bcl-2 oranında azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular, hesperidinin malatyon kaynaklı apoptozu azaltıcı etkisini desteklemektedir.

Arsenik bileşikleri, tarım pestisitleri, cam, pigment ve ahşap koruyucu üretiminde kullanılan endüstriyel kimyasallardır (Mohtadi ve ark., 2023). Kuzu ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, ratlara 15 gün boyunca oral yolla 10 mg/kg/gün sodyum arsenit ve 100 mg/kg/gün hesperidin uygulanmıştır. Sodyum arsenit tek başına uygulandığında kalp ve beyin dokularında pro-apoptotik marker olan kaspaz-3 aktivitesinde artış gözlenmiştir. Hesperidin ile birlikte uygulandığında ise kaspaz-3 aktivitesinde belirgin azalma görülmüş ve kontrol grubuna yakın değerler elde edilmiştir. Bu sonuçlar, hesperidinin sodyum arsenit kaynaklı apoptozu karşı koruyucu etkisini ortaya koymaktadır.

## **Kurkuminin Etkisi**

Kurkumin (1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion), diferuloilmetan olarak da bilinen ve *Curcuma longa*'nın (zerdeçal) rizomunda ile diğer *Curcuma* türlerinde bulunan başlıca doğal polifenoldür. *Curcuma longa*, Asya ülkelerinde geleneksel olarak tıbbi bir bitki olarak kullanılmakta olup; anti-oksidan, anti-inflamatuvar, antimutajenik, antimikrobiyal ve antikanser özellikler dâhil olmak üzere çok çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Hewlings ve Kalman, 2017).

Atrazin, geniş yapraklı ve monokotiledon (tek çenekli) yabancı otlarla mücadelede yaygın olarak kullanılan bir herbisittir. Yüksek su çözünürlüğü nedeniyle toprak yoluyla yeraltı sularına, akarsulara ve nehirlere kolaylıkla sızabilmektedir (Ros ve ark., 2009). Bu özellikleri nedeniyle çevresel kirliliğe ve canlı organizmalar üzerinde toksik etkilere yol açabilmektedir.

Liang ve ark. (2024) tarafından yürütülen bir çalışmada, fareler deneysel olarak gruplara ayrılmış ve oral gavaj yöntemiyle 28 gün boyunca günlük 200 mg/kg kurkumin ve 300 mg/kg atrazin uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, atrazin uygulanan gruplarda pro-apoptotik genler olan Bax, Bak1, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un mRNA düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenirken; anti-apoptotik gen Bcl-2'nin mRNA düzeyinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma tespit edilmiştir.

Buna karşın, kurkumin uygulaması bu değişimleri önemli ölçüde düzeltmiş; atrazin ile kurkuminin birlikte verildiği gruplarda pro-apoptotik genlerin artışı anlamlı düzeyde azalmıştır. Ayrıca kurkumin, anti-apoptotik gen Bcl-2'nin mRNA düzeylerini atrazin grubuna kıyasla artırmış, Bcl-2/Bax oranında da benzer bir artış eğilimi gözlenmiştir. Protein düzeyinde elde edilen bulgular da mRNA sonuçlarıyla paralellik göstermiş; atrazinin Bax, kaspaz-3 ve kaspaz-9 proteinlerinin ekspresyonunu artırırken Bcl-2 ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. Ancak, kurkuminin eşzamanlı uygulanması bu değişimleri tersine çevirmiştir. Elde edilen veriler, atrazinin neden olduğu kardiyak apoptoz üzerinde kurkuminin belirgin bir koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu koruyucu etkinin, kurkuminin antioksidan özellikleri ve apoptoz ile ilişkili genlerin ekspresyonunu dengeleme kapasitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

## **SONUÇ**

Bu çalışmada, pestisitlere maruziyet sonucu indüklenen apoptozun önlenmesi veya geriletmesinde etkili olabilecek flavonoidler ele alınmıştır. Pestisitler, dünya genelinde başta tarım ve ev ortamları olmak üzere çok çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu kullanım sırasında insan ve hayvanların pestisitlere maruziyeti, çeşitli toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Toksikasyonların tedavisinde farklı farmakolojik ajanlar kullanılmakla birlikte, etkin ve güvenli yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi hâlen araştırılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, flavonoidlerin pestisit toksikasyonlarına karşı potansiyel koruyucu ajanlar olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Flavonoidlerin çok çeşitli farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır; bunlar arasında antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, antimutajenik, antistres ve antikanserojenik etkiler öne çıkmaktadır. Daha önce yapılan deneysel çalışmalar, pestisitlere maruz kalan hayvan modellerinde indüklenen apoptozun flavonoid uygulamaları ile azaltılabildiğini veya geri döndürülebildiğini ortaya koymuştur.

Bu bulgular, flavonoidlerin pestisit kaynaklı toksikasyonlara karşı alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca söz konusu çalışmalar, gelecekte yapılacak araştırmalar için önemli bir temel oluşturmakta ve flavonoidlerin terapötik potansiyelini daha kapsamlı şekilde incelemeye yönelik ilham kaynağı sağlamaktadır.

## **References**

- Ahmad MF, Ahmad FA, Alsayegh AA, Zeyuallah M, AlShahrani AM et al. (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*, 10(7), e29128.
- Alanazi ST, Salama SA, El-Ebiary AM, Altowairqi AK, Alharthi AT et al. (2024). Targeting SIRT1, NLRP3 inflammasome, and Nrf2 signaling with chrysin alleviates the iron-triggered hepatotoxicity in rats. *Toxicology*, 504, 153766.
- Albrakati A (2025). Quercetin mitigates glyphosate kidney toxicity Protective Effects of Quercetin Against Glyphosate-Induced Nephrotoxicity in Rats: Role of Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Apoptotic Pathways. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1624763.

- Algandaby MM (2021). Quercetin attenuates cisplatin-induced ovarian toxicity in rats: Emphasis on anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(7), 103191.
- Altuntas I, Delibas N, Sutcu R (2002). The effects of organophosphate insecticide methidathion on lipid peroxidation and anti-oxidant enzymes in rat erythrocytes: role of vitamins E and C. *Human and Experimental Toxicology*, 21(12), 681-685.
- Arab HH, Salama SA, Omar HA, Arafa ESA, Maghrabi IA (2015). Diosmin protects against ethanol-induced gastric injury in rats: novel anti-ulcer actions. *PloS one*, 10(3), e0122417.
- Aslan C, Eraslan G (2024). Effect of baicalin and baicalin-bovine serum albumin nanoparticle against bendiocarb exposure in rats. *Toxicology Research*, 13(5), tfae134.
- Aslan C, Kızıllırmak A, Şen M, Kekillioğlu A (2021). Pestisitler üzerine inceleme. In: Çolakoğlu HM, Kabalcı E, Derici S. Editors. 750. Yıl Hünkar Hacı Bektaş Veli Anma ve Armağan Kitabı. Nevşehir, Turkey: Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Yayınları; 2021. pp. 231-251
- Bahadori M, Baharara J, Amini E (2016). Anticancer properties of chrysin on colon cancer cells, in vitro and in vivo with modulation of Caspase-3,-9, Bax and Sall4. *Iranian Journal of Biotechnology*, 14(3), 177-184
- Bahar O, Eraslan G (2023). Investigation of the efficacy of diosmin against organ damage caused by bendiocarb in male Wistar albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(19), 55826-55845.
- Bartoszewski R, Hering A, Marszałł M, Stefanowicz Hajduk J, Bartoszewska S et al. (2014). Mangiferin has an additive effect on the apoptotic properties of hesperidin in *Cyclopia* sp. tea extracts. *PloS one*, 9(3), e92128.
- Bou-Mitri C, Dagher S, Makkawi A, Khreyss Z, Hassan H (2025). Glyphosate in food: a narrative review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 101643. DOI 10.1016/j.jafr.2025.101643.
- Cao J, Zhang X, Wang Q, Jia L, Zhang Y et al. (2012). Influence of flavonoid extracts from celery on oxidative stress induced by dichlorvos in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 31(6), 617-625.
- Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J et al. (2005). In vivo quercitrin anti - inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down - regulation of the NF -  $\kappa$  B pathway. *European Journal of Immunology*, 35(2), 584-592.
- Dinda B, Dinda S, DasSharma S, Banik R, Chakraborty A et al. (2017). Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 68-80.
- Fereidouni S, Kumar RR, Chadha VD, Dhawan DK (2019). Quercetin plays protective role in oxidative induced apoptotic events during chronic chlorpyrifos exposure to rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33(8), e22341.
- Firdous SM, Hazra S, Gopinath SC, El-Desouky GE, Aboul-Soud MA (2021). Antihyperlipidemic potential of diosmin in Swiss Albino mice with high-fat diet induced hyperlipidemia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 109-115.
- Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Wang Q, Nanua S et al. (2012). Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 94(3), 258-271.
- Garud A, Pawar S, Patil MS, Kale SR, Patil S (2024). A scientific review of pesticides: Classification, toxicity, health effects, sustainability, and environmental impact. *Cureus*, 16(8), e67945. DOI 10.7759/cureus.67945.
- Gedik D, Eraslan G (2025). Evaluation of the efficacy of diosmin and chrysin against tau-fluvalinate exposure in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 195, 115097.
- Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E (2022). Pharmacology of diosmin, a citrus flavone glycoside: an updated review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 47, 1-18.
- Habib CN, Mohamed MR, Tadros MG, Tolba MF, Menze ET et al. (2022). The potential neuroprotective effect of diosmin in rotenone-induced model of Parkinson's disease in rats. *European Journal of Pharmacology*, 914, 174573.
- Hajjalyani M, Hosein Farzaei M, Echeverría J, Nabavi SM, Uriarte E et al. (2019). Hesperidin as a neuroprotective agent: a review of animal and clinical evidence. *Molecules*, 24(3), 648.
- Hamed AM, Ali FAZ, Mohammed AEM, Alrasheedi M, Ragab I et al. (2024). The ameliorative effect of chrysin on ovarian toxicity caused by methidathion in female rats. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11, 1470711.
- Hassan RA, Hozayen WG, Abo Sree HT, Al-Muzafar HM, Amin KA et al. (2021). Naringin and Hesperidin Counteract Diclofenac - Induced Hepatotoxicity in Male Wistar Rats via Their Antioxidant, Anti - Inflammatory, and Antiapoptotic Activities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 9990091.
- Hewlings SJ, Kalman DS (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.
- Hwang JM, Wang CJ, Chou FP, Tseng TH, Hsieh YS et al. (2005). Protective effect of baicalin on tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*, 79, 102-109.
- Ileriturk M, Kandemir O, Kandemir FM (2022). Evaluation of protective effects of quercetin against cypermethrin - induced lung toxicity in rats via oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and endoplasmic reticulum stress pathway. *Environmental Toxicology*, 37(11), 2639-2650.
- Iqbal M, Waqas M, Mo Q, Shahzad M, Zeng Z et al. (2023). Baicalin inhibits apoptosis and enhances chondrocyte proliferation in thiram-induced tibial dyschondroplasia in chickens by regulating Bcl-2/Caspase-9 and Sox-9/Collagen-II expressions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 268, 115689.

- Jain D, Bansal MK, Dalvi R, Urganlar A, Somani R (2014). Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. *Journal of Integrative Medicine*, 12(1), 35-41.
- Jensen IM, Whatling P. (2010). Malathion: A review of toxicology. In, Krieger R, Editors. Third Ed. California, USA: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology; 2010. pp. 1527-1542.
- John EM, Shaik JM (2015). Chlorpyrifos: pollution and remediation. *Environmental Chemistry Letters*, 13, 269-291.
- Kalyabina VP, Esimbekova EN, Kopylova KV, Kratasyuk VA (2021). Pesticides: formulators, distribution pathways and effects on human health—a review. *Toxicology Reports*, 8, 1179-1192.
- Kamel KM, Abd El-Raouf OM, Metwally SA, Abd El-Latif HA, El-Sayed ME (2014). Hesperidin and rutin, antioxidant citrus flavonoids, attenuate cisplatin - induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 28(7), 312-319.
- Kanbur M, Aslan C. (2022). Pestisitler ve çevre kirleticilerinden kaynaklanan olumsuzluk faktörleri. Yarsan E. Editors. Kanatlı Hekimliği. Ankara, Turkey: Güneş Tıp Kitapevleri; 2022. pp. 735-744.
- Kaur R, Singh J (2021). Toxicity, monitoring, and biodegradation of cypermethrin insecticide: a review. *Nature Environment and Pollution Technology*, 20(5), 1997-2005.
- Kuzu M, Kandemir FM, Yıldırım S, Çağlayan C, Küçükler S (2021). Attenuation of sodium arsenite-induced cardiotoxicity and neurotoxicity with the antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic effects of hesperidin. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 10818-10831.
- Lee GH, Choi KC (2020). Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 235, 108789.
- Liang J, Chen J, Yang L, Wu D, Xiong L et al. (2024). Curcumin alleviates atrazine-induced cardiotoxicity by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in mice through ATF6/Chop/Bcl-2 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 171, 116205.
- Lin M, Li L, Li L, Pokhrel G, Qi G et al. (2014). The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1-9.
- Liu K, Li Y, Iqbal M, Tang Z, Zhang H (2022). Thiram exposure in environment: A critical review on cytotoxicity. *Chemosphere*, 295, 133928.
- Maalik A, Khan FA, Mumtaz A, Mehmood A, Azhar S et al. (2014). Pharmacological applications of quercetin and its derivatives: a short review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(9), 1561-1566.
- Mahgoub S, Sallam AO, Sarhan HK, Ammar AA, Soror SH (2020). Role of Diosmin in protection against the oxidative stress induced damage by gamma-radiation in Wistar albino rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 113, 104622.
- Mani R, Natesan V (2018). Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry*, 145, 187-196.
- Mohtadi S, Shariati S, Mansouri E, Khodayar MJ (2023). Nephroprotective effect of diosmin against sodium arsenite-induced renal toxicity is mediated via attenuation of oxidative stress and inflammation in mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 197, 105652.
- Morana O, Wood W, Gregory CD (2022). The apoptosis paradox in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1328.
- Mosadegh M, Noori Goodarzi N, Erfani Y (2025). A comprehensive insight into apoptosis: molecular mechanisms, signaling pathways, and modulating therapeutics. *Cancer Investigation*, 43(1), 33-58.
- Moyer A, Tanaka K, Cheng EH (2025). Apoptosis in cancer biology and therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 20(1), 303-328.
- Mukherjee A, Mana S (2021). Pharmacological evaluation germanium (IV)-hesperidin complex for hepatocellular carcinoma on rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 10, 1795-1805.
- Nayak P, Solanki H (2021). Pesticides and Indian agriculture—a review. *International Journal of Research-Granthaalayah*, 9(5), 250-263.
- Naz S, Imran M, Rauf A, Orhan IE, Shariati MA et al. (2019). Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties. *Life sciences*, 235, 116797.
- Owumi SE, Nwozo SO, Najophe ES (2019). Quercetin abates induction of hepatic and renal oxidative damage, inflammation, and apoptosis in carbendazim-treated rats. *Toxicology Research and Application*, 3, 2397847319849521.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Ponte LGS, Pavan ICB, Mancini MCS, da Silva LGS, Morelli AP et al. (2021). The hallmarks of flavonoids in cancer. *Molecules*, 26(7), 2029.
- Rahdar A, Hasanein P, Bilal M, Beyzaei H, Kyzas GZ (2021). Quercetin-loaded F127 nanomicelles: Antioxidant activity and protection against renal injury induced by gentamicin in rats. *Life Sciences*, 276, 119420.
- Rauf A, Imran M, Khan IA, ur-Rehman M, Gilani SA et al. (2018). Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2109-2130.

- Rodríguez-González J, Gutiérrez-Kobeh L (2024). Apoptosis and its pathways as targets for intracellular pathogens to persist in cells. *Parasitology Research*, 123(1), 60.
- Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M (2015). Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life sciences*, 124, 64-74.
- Ross MK, Jones TL, Filipov NM (2009). Disposition of the herbicide 2-chloro-4-(ethylamino)-6-(isopropylamino)-s-triazine (Atrazine) and its major metabolites in mice: a liquid chromatography/mass spectrometry analysis of urine, plasma, and tissue levels. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(4), 776-786.
- Saati AA (2025). Hesperidin Alleviates Malathion-Induced nephrotoxicity in Rats: Impact on Oxidative Damage, Inflammation, Pyroptosis and Apoptosis. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 45(1), 95-108.
- Sagit M, Polat H, Gurgun SG, Berk E, Guler S et al. (2017). Effectiveness of quercetin in an experimental rat model of allergic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274, 3087-3095.
- Sequetto PL, Oliveira TT, Soares ÍA, Maldonado IR, Mello VJ et al. (2013). The flavonoid chrysin attenuates colorectal pathological remodeling reducing the number and severity of pre-neoplastic lesions in rats exposed to the carcinogen 1, 2-dimethylhydrazine. *Cell and Tissue Research*, 352, 327-339.
- Seufi AM, Ibrahim SS, Elmaghraby TK, Hafez EE (2009). Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 28, 1-8.
- Singh S, Singh N, Kumar V, Datta S, Wani AB et al. (2016). Toxicity, monitoring and biodegradation of the fungicide carbendazim. *Environmental Chemistry Letters*, 14, 317-329.
- Sobekova A, Holovska K, Lenartova V, Flešárová S, Javorský P (2009). The another toxic effect if carbamate insecticides. *Acta Biologica Hungarica*, 60(1), 45-54.
- Sule RO, Condon L, Gomes AV (2022). A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide - induced toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 5563759.
- Talebi SF, Kooshki A, Zarein M, Seify M, Dolatshahi B et al. (2024). Protective effect of hesperidin on malathion-induced ovarian toxicity in mice: The role of miRNAs, inflammation, and apoptosis. *Toxicology Reports*, 12, 469-476.
- Tat J, Heskett K, Boss GR (2024). Acute rotenone poisoning: A scoping review. *Heliyon*, 10(7), e28334.
- Tekeli MY, Eraslan G, Bayram LÇ, Aslan C, Çalimli S (2023). The protective effects of baicalin and chrysin against emamectin benzoate-induced toxicity in Wistar albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(18), 53997-54021.
- Tekeli MY, Koc F, Calimli S, Aslan C (2024). Effect of chrysin on oxidative stress, biochemical, and inflammatory alterations in Wistar albino rats exposed to cypermethrin. *Indian Journal of Experimental Biology*, 62(05), 349-358
- Végh R, Csóka M, Mednyánszky Z, Sipos L (2023). Pesticide residues in bee bread, propolis, beeswax and royal jelly—a review of the literature and dietary risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 176, 113806.
- Wang R, Zhang K, Liu K, Pei H, Shi K et al. (2023). Protective Effect of Baicalin on Chlorpyrifos-Induced Liver Injury and Its Mechanism. *Molecules*, 28(23), 7771.
- Yang JY, Li M, Zhang CL, Liu D (2021). Pharmacological properties of baicalin on liver diseases: a narrative review. *Pharmacological Reports*, 1-10.
- Yang W, Li H, Cong X, Wang X, Jiang Z et al. (2016). Baicalin attenuates lipopolysaccharide induced inflammation and apoptosis of cow mammary epithelial cells by regulating NF- $\kappa$ B and HSP72. *International Immunopharmacology*, 40, 139-145.
- Yanumula A, Cusick JK (2020). Biochemistry, extrinsic pathway of apoptosis.
- Zeng X, Du Z, Ding X, Jiang W (2021). Protective effects of dietary flavonoids against pesticide-induced toxicity: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 109, 271-279.
- Zhao Y, Xiang C, Roy BC, Bruce HL, Blecker C et al. (2025). Apoptosis and its role in postmortem meat tenderness: A comprehensive review. *Meat Science*, 219, 109652.