



Ficus Carica Lateksinin SH-SY5Y Nöroblastoma Kanseri Hücreleri ve L929 Fibroblast Hücreleri Üzerine Etkileri

The Effects of Ficus carica Latex on SH-SY5Y Neuroblastoma Cells and L929 Fibroblast Cells

✉ Burcu ALTUNTAŞ¹, ✉ Aylin AYDIN², ✉ Rüstem Anıl UĞAN²

¹Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Erzurum, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Ficus carica bitkisinden elde edilen lateksin, SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri üzerindeki antikanser etkisi ile L929 fibroblast hücreleri üzerindeki yara iyileştirici potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ficus carica lateksinin etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. L929 hücrelerinde oluşturulan yapay yara modeli, 1-1000 µg/mL Ficus carica lateks ile işlenmiş, 0. ve 48. saatlerde mikroskopik olarak yara alanları ölçülmüştür. SH-SY5Y hücrelerinde MTT testi uygulanarak hücre canlılığı ve IC₅₀ değeri belirlenmiştir.

Bulgular: Ficus carica lateks L929 hücrelerinde 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda proliferasyona bağlı yüksek yara iyileşmesi sağlamıştır. Ayrıca Ficus carica lateks SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde 1-50 µg/mL arası düşük dozlarda sitotoksik etki göstermemiş, ancak 100 µg/mL ve 1000 µg/mL gibi yüksek dozlarda sitotoksikite gözlemlenmiştir.

Sonuç: Ficus carica lateks, düşük dozlarda bile yara iyileşmesini anlamlı şekilde teşvik etmiş ve bu etkisi özellikle proliferasyon artışıyla desteklenmiştir. Öte yandan, nöroblastoma hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, Ficus carica lateks yüksek dozlarda belirgin sitotoksik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, Ficus carica lateksinin yara iyileşmesi açısından potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini, ancak nöroblastoma gibi kanser hücreleri üzerinde doz-kontrollü kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Ficus carica lateksi, SH-SY5Y, L929, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the anticancer effect of latex obtained from Ficus carica on SH-SY5Y neuroblastoma cells and its wound healing potential on L929 fibroblast cells.

Materials and Methods: The effects of Ficus carica latex were investigated *in vitro*. A scratch wound model was created on L929 cells and treated with 1-1000 µg/mL of Ficus carica latex. Microscopic images were taken at 0 and 48 hours to measure the wound areas. In SH-SY5Y cells, cytotoxicity was assessed using the MTT assay, and the IC₅₀ value was determined.

Results: Ficus carica latex promoted significant wound healing in L929 cells, particularly at concentrations of 5 µg/mL and above, associated with increased proliferation. In SH-SY5Y cells, no cytotoxic effects were observed at 1-50 µg/mL, whereas cytotoxicity was evident at 100 µg/mL and 1000 µg/mL.

Conclusion: Ficus carica latex significantly promoted wound healing even at low doses, mainly by enhancing cell proliferation. On the other hand, it exhibited marked cytotoxic effects on neuroblastoma cells at high doses. These findings suggest that Ficus carica latex could be a potential therapeutic agent for wound healing but should be used in a dose-controlled manner for cancer cells like neuroblastoma.

Keywords: Anticancer, Ficus carica latex, SH-SY5Y, L929, wound healing

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rüstem Anıl UĞAN, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-posta: anil.ugan@atauni.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4837-2343

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Altuntaş B, Aydın A, Uğan RA. The effects of Ficus carica latex on SH-SY5Y neuroblastoma cells and L929 fibroblast cells. Nam Kem Med J. 2025;13(4):403-410



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Nöroblastomlar, sempatik sinir sisteminin progenitör hücrelerinden oluşan malign solid tümörlerdir¹. Nöroblastom, çocuklarda meydana gelen tüm kanserlerin yaklaşık %7-10'undan sorumludur ve öncelikle bebekleri ve küçük çocukları etkiler. Tüm pediatrik malignitelerin yaklaşık %8-10'unu temsil eder ve tahmini insidansı 7000 canlı doğumda bir olgudur.²⁻⁴. Nöroblastom, tipik olarak hastalık spesifik semptomlar göstermeyen bir kanser tipidir. Semptomlar genellikle tümör büyüdüğünde ve çevre organları sıkıştırmaya başladığında veya metastaz meydana geldiğinde ortaya çıkar¹. Tedavinin amacı, hastanın sağlığını tamamen geri kazanmak iken, hastalık seyri veya tedavi sırasında gelişebilecek yan etkileri minimize etmektir. Bakım, hastalığın evresini, belirgin klinik özellikleri ve durumun tekrarlama olasılığını yansıtacak şekilde uyarlanır. Bazı durumlarda, tümörün cerrahi eksizyonu yeterli olabilirken, diğerleri ilaç tedavisi ve radyasyon tedavisi gibi ek müdahalelere ihtiyaç duyabilir. Tekrarlama riski yüksek olan hastalar için, bu tedavilere ek olarak otolog kök hücre transplantasyonu ve antikör bazlı immünoterapi de uygulanır¹.

Ficus (Moraceae) cinsi, çiçekli bitkilerin en kapsamlı gruplarından biri olarak sıralanır ve dünya çapında yaklaşık 800 türden oluşur^{5,6}. Bu türler, hem ekonomik değerleri hem de besinsel katkıları nedeniyle takdir edilen kritik genetik varlıklardır⁷. *Ficus carica*'nın iyileştirici özellikleri, Ayurveda, Unani ve Siddha gibi geleneksel tıbbi uygulamalarda tanınmıştır. Bu tür, diyabet gibi metabolik durumlar, astım, öksürük gibi solunum rahatsızlıkları ve karaciğerle ilgili sorunlar, ülser ve kusma gibi gastrointestinal sorunlar, adet ağrısı gibi üreme bozuklukları ile skabies, gonore ve diğer cilt durumları gibi enfeksiyöz ve dermatolojik hastalıkların geniş bir spektrumunun yönetiminde geleneksel olarak kullanılmıştır⁸. *Ficus carica*, hafif purgatif, diüretik ve ekspektoran etkileri nedeniyle Unani tıbbında terapötik öneme sahiptir ve karaciğer ve dalak durumlarındaki tıkanıklıkları ve enflamasyonu hafifletmek için kullanılır⁹. *Ficus* türlerinde bulunan lateks, tıbbi özellikleri nedeniyle uzun zamandır dikkat çekmiştir ve ilaç olarak kullanılmıştır⁹. Antiseptik ve anti-enflamatuvar özelliklerine bağlı olarak, siğil, çiban¹⁰ ve dermatit¹¹ gibi cilt rahatsızlıklarının tedavisinde topikal olarak uygulanır. Tarihsel olarak, lateks kuduz köpek ısırıkları, yılan ve akrep sokmaları için yara iyileştirici ajan olarak kullanılmış ve ayrıca arı sokmaları ve sert şişliklerin tedavisinde kullanılmıştır¹². Lateks, çeşitli dermatolojik durumların tedavisi için çeşitli karışımlarda uygulanmıştır¹². *Ficus carica* üzerindeki fitokimyasal çalışmalar, çeşitli bitki dokularının, özellikle lateksin yanı sıra yapraklar, meyveler ve köklerin, fitosteroller, antosiyaninler, fenolik türevler, amino ve organik asitler, yağ asitleri, alifatik alkoller, uçucu bileşikler, hidrokarbonlar ve çeşitli ikincil metabolitler dahil izole edilmiş biyoaktif bileşikler içerdiğini ortaya koymuştur¹³. Literatüre göre, *Ficus carica* lateksinin (FCL) antikanser özelliklerini araştıran sayısız çalışma vardır. Bu çalışmalar, FCL'nin gastrik¹⁴, beyin¹⁵,

serviks¹⁶, meme, karaciğer kanseri ve akut miyeloid lösemi¹⁷ gibi kanserlerde antiproliferatif etkilerini göstermektedir. Bu, FCL'nin geleneksel kullanımlarına ek olarak kanser tedavisinde umut verici bir ajan olduğunu önermektedir. Bu çalışmada, yara iyileşmesindeki geleneksel kullanımına dayanarak, FCL'nin L929 fibroblast hücre hattı üzerindeki yara iyileşme destekleyici etkilerini literatüre yeni içgörüler sağlamak amacıyla araştırmak amaçlanmıştır; ayrıca, birçok kanser çalışmasında antiproliferatif etkileri gösterildiği için, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkilerini ilk kez değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, FCL'nin sitotoksik ve yara iyileşme etkileri, SH-SY5Y insan nöroblastom ve L929 fibroblast hücre hatlarında *in vitro* olarak araştırılmıştır. FCL'den, (aydindansoframa.com, Aydın, Türkiye) elde edilmiştir. Tedarikçinin açıklamasına göre: lateks, Eylül ayında Aydın bölgesindeki olgunlaşmamış incir meyvelerinin saplarından toplanmış, kehribar rengi viallerde vial başına 3 mL olarak saklanmıştır. Tüm deneyler, çalışma içinde tutarlılık sağlamak için aynı partiden malzeme kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma yapılarına kadar, FCL +2-4 °C'de saklanmıştır. FCL, eppendorf tüplerine 100 mg olarak tartılmış ve 10.000 µg/mL konsantrasyonunda stok solüsyon hazırlamak için 10 mL Roswell Park Anı Enstitüsü (RPMI) medium (Thermo Fisher Scientific, Gibco) eklenmiştir. Solüsyon, 0,22 µm gözenek boyutlu politetrafloroetilen filtre kullanılarak sterilize edilmiştir. Elde edilen stok solüsyon, sonraki seyreltmeler için kullanılmış ve kullanılmayan kısım -80 °C'de saklanmıştır. Bu stok solüsyonun seri seyreltmeleri, tüm hücre kültürü deneyleri için kullanılan 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarını elde etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada seçilen konsantrasyon aralığı, farklı hücre hatlarında FCL'nin değerlendirilmesi için daha önce rapor edilen konsantrasyonlara dayanmaktadır. Gerçekten de, literatür, FCL'nin çeşitli hücre hatlarında 25 ila 100 µg/mL aralığındaki konsantrasyonlarda sitotoksik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur¹⁸. Potansiyel non-spesifik sitotoksiteyi değerlendirmek ve yanıt eğrisinin üst sınırını tanımlamak için ek bir yüksek konsantrasyon (1000 µg/mL) dahil edilmiştir. Hücrelerde potansiyel doz-yanıt ilişkisinin detaylı bir incelemesini sağlamak için hem düşük hem de yüksek konsantrasyonları kapsayan geniş bir aralık seçilmiştir. Çalışma, Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu'ndan (ATCC) ticari olarak daha önce elde edilmiş ve Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı stoklarında mevcut olan hücreler kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve aynı laboratuvar koşullarında kültürlendirilmiştir. Hücreler, tüm deneyler için 12-15 pasaj sayısında kullanılmıştır. Hücre hattının autentikasyonu, dağıtım öncesi ATCC tarafından kısa tandem tekrar (STR) profillemeye kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Laboratuvarımızda ek autentikasyon yapılmamıştır. FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi değerlendirilmiş, L929 hücreleri

üzerindeki yara iyileşme destekleyici etkileri analiz edilmiştir. Çalışmada herhangi bir canlı varlıktan elde edilmiş hücre yoktur. Hücreler ticari olarak satın alınmıştır. Bu nedenle, bilgilendirilmiş onam ve etik komite onayı gerekmemektedir. Hücre kültürü için, L929 hücrelerini çoğaltmak için %10 FBS (Gibco), %1 penisilin, streptomisin ve amfoterisin B (Gibco) içeren RPMI 1640 medium kullanılmıştır. SH-SY5Y hücreleri aynı oranda Kaighn tarafından modifiye edilmiş Ham F-12 ortamı (Thermo Fisher Scientific, Gibco) kültürlendirilmiştir. Hücre proliferasyonunu ve viabilitesini desteklemek için standart protokoller uygulanmıştır; hücrelerin inkübasyonu, %5 CO₂ nemli atmosferde 37 °C'de gerçekleştirilmiş, kültür medyası her 48 saatte bir yenilenmiştir. Konflüansa ulaştıktan sonra, monokatman oluşturan hücreler fosfat tamponlu salin (PBS) (Thermo Fisher Scientific, Gibco) ile yıkanmış, tripsin kullanılarak ayrılmış, santrifüj edilmiş, taze mediumda resuspende edilmiş ve yeni kültür flasklarına aktarılmıştır. Canlı ve ölü hücreler %0,4 tripan mavi boyama ile ayırt edilmiş ve hücre sayımları Thoma sayım lamı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücreler, SH-SY5Y sitotoksikite testleri için 96-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 5×10^3 hücre yoğunluğunda ve L929 hücrelerini kullanan yara iyileşme testi için 12-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 1×10^6 hücre yoğunluğunda ekilmiştir. Tüm prosedürler, FCL'nin hücreler üzerindeki biyolojik etkilerinin güvenilir analizini sağlamak için dikkatle gerçekleştirilmiştir. 1 mL başına hücre sayısı, formül kullanılarak hesaplanmıştır: hücre sayısı (1 mL'de) = $n (0,1 \text{ mm}^3\text{'te sayılan hücre sayısı}) \times \text{seyreltme faktörü}) \times 10^4$.

MTT Sitotoksikite Testi

MTT testi, canlı hücrelerin MTT'yi çözünmez formazan kristallerine dönüştürme fonksiyonuna dayanır. MTT testinde, SH-SY5Y hücreleri, FCL maruziyeti olmayan kontrol grubu ve 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında FCL ile tedavi edilen gruplar dahil olmak üzere deney gruplarına ayrılmıştır. SH-SY5Y hücreleri, FCL'nin (1-1000 µg/mL) bir aralığına maruz bırakılmış ve 24 saat inkübe edilmiştir. Sonrasında, tüm kuyulara 100 µL medium ve 10 µL MTT reaktifi (Acros Organics, Çin) uygulanmış, inkübasyon 37 °C'de 4 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Medium daha sonra aspire edilmiş ve formazan birikimleri 100 µL dimetil sülfoksit (Interlab, Türkiye) içinde çözülmüştür. Bir enzim bağlantılı immünosorbent testi okuyucu (Multiscan Sky, Thermo, Singapur) kullanılarak, 570 nm'de optik yoğunluk hücre viabilitesini belirlemek için kullanılmıştır. Viabilite yüzdeleri, tedavi edilmemiş kontrol grubuna göre hesaplanmış (% hücre viabilitesi = $(\text{örnek absorbanansı}) / (\text{ortalama kontrol absorbanansı}) \times 100$) ve çubuk grafikler GraphPad Prism 6 yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur. Aynı veriler IC₅₀ analizi gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Böylece, IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 6'da "log (inhibitör) vs. normalleştirilmiş yanıt" denklemi kullanılarak hesaplanmıştır, bu üç parametrelili lojistik regresyon modeline

karşılık gelir (Hill eğimi -1 olarak sabitleştirilmiştir). Veriler eğri uydurmadan önce normalleştirilmiş ve IC₅₀ değerleri %95 güven aralıkları ile en iyi uyum tahminleri olarak rapor edilmiştir. Log konsantrasyon ve viabilite arasındaki ilişki bir çizgi grafik olarak çizilmiştir.

Yara İyileşme Testi

Yara kapatma testi, hücre migrasyonunu ve yara kapanmasını değerlendirmek için L929 fibroblast hücre hattı üzerinde uygulanmıştır. Hücreler, 12-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 100.000 hücre olarak ekilmiş, FCL'nin sekiz farklı konsantrasyonu (1, 2, 5, 10, 50, 100, 1000 µg/mL ve kontrol), her biri üçlü olarak uygulanmıştır. Yara iyileşme deneyinde, L929 hücreleri, FCL tedavisi olmayan kontrol grubu ve 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında FCL ile tedavi edilen gruplar dahil olmak üzere deney gruplarına ayrılmıştır. Konflüant monokatman oluşumundan sonra, yapay yara modeli oluşturmak için çizik üretmek üzere 100 µL sarı pipet ucu kullanılmıştır (başlangıç çiziklerinde ortalama yara alanı 30.000 µm² olarak hesaplanmıştır). Medium aspire edilmiştir. PBS yıkamasını takiben, medium taze yüksek glukoz kültür medyumuna ile değiştirilmiştir¹⁹. Yara kapatma süreci, ters mikroskop (Zeiss Axio Vert A1) kullanılarak 0, 24 ve 48 saatlerde izlenmiştir. Çizik alanı azalması nicelleştirilmiş ve yara kapanma alanı yüzdesi ImageJ yazılımı²⁰ ile görüntülerin analizi yoluyla hesaplanmıştır. Yirmi dört saat için: % yara kapanması = $[(A_0 - A_{24}) / A_0] \times 100$, kırk sekiz saat için: % yara kapanması = $[(A_0 - A_{48}) / A_0] \times 100$ (A_0 = 0 saatte ortalama yara alanı, A_{48} = 48 saatte ortalama yara alanı).

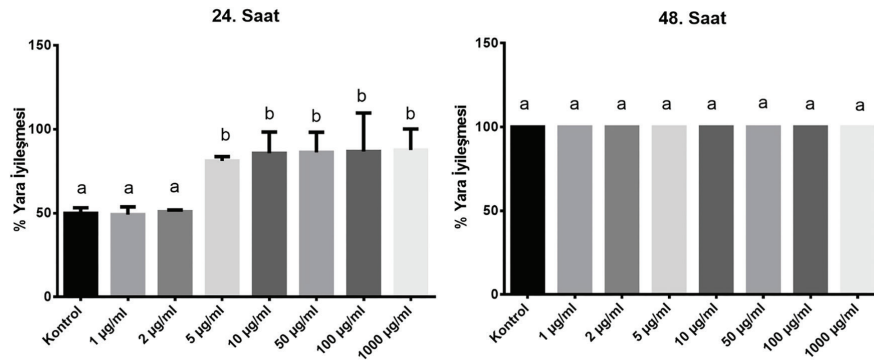
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics sürüm 27 kullanılmıştır. Grup ortalamaları $\pm$ standart sapmalar rapor edilmiştir. Grupları karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılmış, 0,05'in altındaki p-değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grafikler GraphPad Prism 6 yazılımı yardımıyla oluşturulmuştur.

BULGULAR

L929 Hücrelerinde Yara İyileşme Bulguları

FCL tedavisine yanıt olarak L929 fibroblast hücrelerinin migrasyonu, çizik testi yöntemiyle değerlendirilmiştir (Şekil 1). Yirmi dört saatlik inkübasyondan sonra, kontrol grubu ve 1 µg/mL ve 2 µg/mL FCL gruplarında yara kapanma oranları sırasıyla %50,36, %49,08 ve %50,85 olarak hesaplanmıştır. Bu gruplar arasında 24 saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL FCL gruplarında 24 saatte kontrol grubuna kıyasla yara kapanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bu konsantrasyonlardaki kapanma oranları sırasıyla %81,05,



Şekil 1. Ficus Carica lateksinin L929 hücrelerinde 24 ve 48 saatlerde yara iyileşme yüzdeleri üzerindeki etkileri. Aynı harflerle (a,b) işaretlenmiş gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez, farklı harflerle işaretlenmiş gruplar ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir ($p < 0,05$). Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık, her zaman noktası (24 ve 48 saat) için ayrı ayrı tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılarak belirlenmiştir.

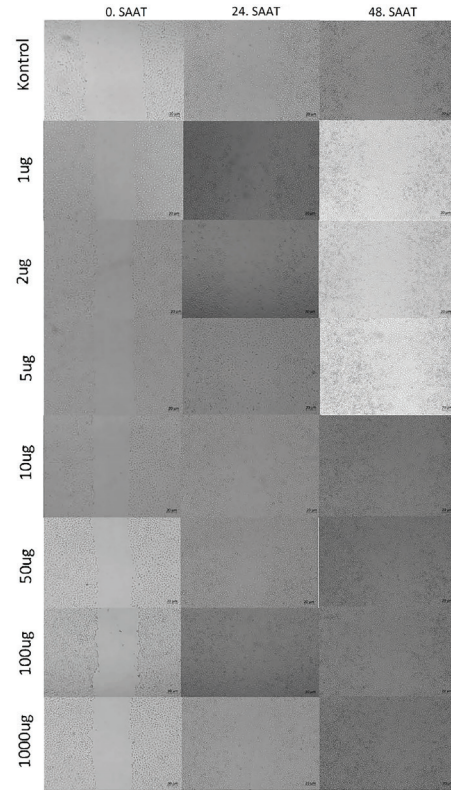
%85,72, %86,23, %86,74 ve %87,59 idi. Kırk sekiz saatlik inkübasyondan sonra, tüm gruplarda yara kapanması %100'e ulaşmıştır. Yara kapanma görüntüleri Şekil 2'de verilmiştir.

SH-SY5Y Hücrelerinde FCL'nin IC_{50} Bulguları

FCL, 1 ila 1000 µg/mL konsantrasyon aralığına maruz bırakılan SH-SY5Y insan nöroblastom hücre kültürlerine uygulanmış ve hücre viabilitesi 24 saatlik inkübasyondan sonra MTT testi ile değerlendirilmiştir. Şekil 3'te gösterildiği üzere, viabilite oranları normalleştirilmiş ve doz-yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Analiz, artan FCL konsantrasyonu ile hücre viabilitesinde azalma olduğunu ortaya koymuş, SH-SY5Y hücreleri üzerinde doz bağımlı sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Yirmi dört saatlik MTT verilerine göre, FCL'nin IC_{50} değeri 577,9 µg/mL olarak belirlenmiştir.

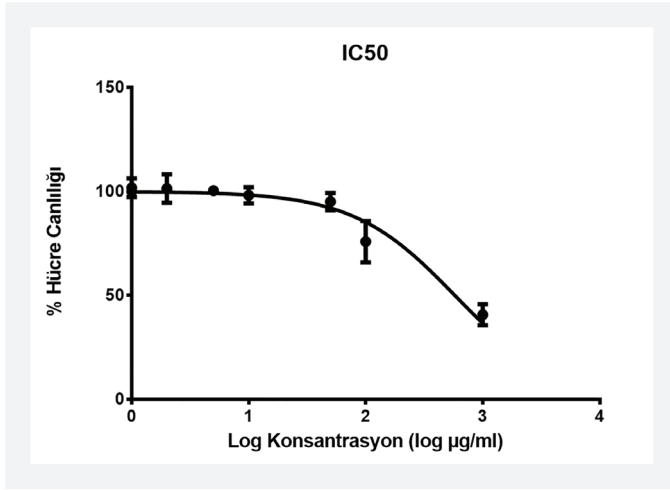
SH-SY5Y Hücrelerinde FCL'nin MTT Bulguları

SH-SY5Y hücre hattı üzerinde çeşitli FCL konsantrasyonları ile gerçekleştirilen 24 saatlik MTT testinin sonuçları, 1, 2, 5, 10 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarında hücre viabilitesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki göstermemiştir. Bu konsantrasyonlardaki hücre viabilite oranları sırasıyla %101,78, %101,42, %100,39, %98,15 ve %95,09 olarak belirlenmiştir. 1-50 µg/mL konsantrasyon gruplarında ortalama hücre viabilitesi %100 civarında kalmış ve kontrol grubu ile karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermemiştir. Ancak, Şekil 4'te gösterildiği üzere, 100 µg/mL konsantrasyonunda hücre viabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş olup, viabilite oranı %75,85'e düşmüştür. 100 µg/mL konsantrasyonunun SH-SY5Y hücreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı antiproliferatif etkiye sahip olduğunu bulduk. Maksimum 1000 µg/mL konsantrasyonuna maruz kaldığında, hücre viabilitesi %40,67 olarak hesaplanmış

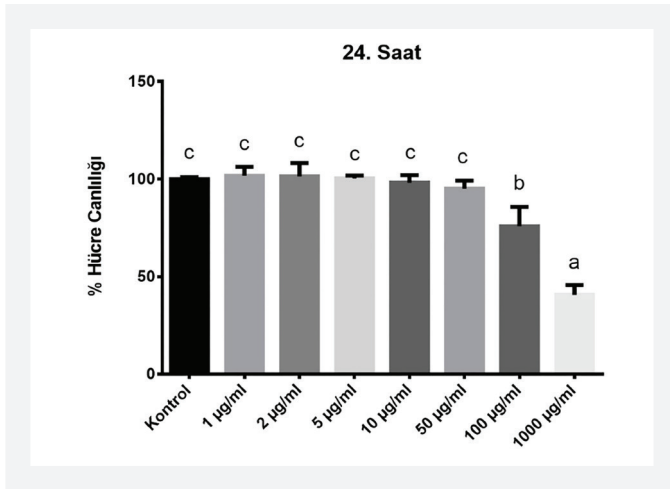


Şekil 2. Ficus carica lateksinin L929 hücrelerinde 24 ve 48 saatlerde yara iyileşmesi üzerindeki etkiler

olup, %50 eşiğinin altına düşmüş ve FCL'nin belirgin sitotoksik etkisini göstermiştir. Bu bulgular, FCL'nin SH-SY5Y hücre hattında 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında hücre viabilitesini istatistiksel olarak anlamlı azalttığını ve bu etkinin



Şekil 3. Ficus carica lateksinin SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerindeki etkileri (IC₅₀)



Şekil 4. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrası Ficus carica lateksinin SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki MTT sonuçları. İstatistiksel anlamlılık, 24 saatlik zaman noktası için tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılarak belirlenmiştir. Şekillerde, aynı harflerle (a,b,c) işaretlenmiş gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez, farklı harflerle işaretlenmiş gruplar ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir (p<0,05)

doz bağımlı bir şekilde meydana geldiğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Nöroblastom, çocukluk çağıının en yaygın malign solid tümörlerinden biridir ve öncelikle adrenal bezlerden ve sempatik sinir sisteminden kaynaklanır¹. Tedavideki ilerlemelere rağmen, relaps ve tedavi direnci önemli zorluklar olarak kalmakta olup, yeni terapötik yaklaşımlar ve doğal ürün bazlı alternatiflere ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Bu bağlamda,

nöroblastom tedavisinde daha ucuz ilaç alternatifleri (özellikle bitki kökenli) ve daha az yan etki ile bulmak için birçok çalışma yapılmaktadır²¹⁻²⁵. FCL'nin antikanser etkilerini araştıran bazı çalışmalar, FCL'nin antiproliferatif etkiler sergilediğini önermektedir. Bu nedenle, bu çalışmada, FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini inceledik.

Literatürdeki FCL'nin antiproliferatif etkilerine ek olarak, FCL, Ayurveda, Unani ve Siddha dahil geleneksel tıpta yara iyileşmesi ve dermatolojik amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetik sıçan yara modeli üzerinde bir çalışma, FCL'nin patojenik bakterilerin hayatta kalma kapasitesini ve biyofilm oluşumunu etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırdığını, ayrıca β -defensin-1 ve trombosit-endothelial hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonunu ve kollajen üretimini artırarak iyileşme sürecini desteklediğini rapor etmiştir²⁶. Başka bir çalışmada, kuş çiçeği ile enfekte güvercinlerde FCL'nin topikal uygulaması, %3 tetrasiklin merhemi ile karşılaştırılması tam lezyon regresyonu ve klinik iyileşme ile sonuçlanmış olup, güçlü antiviral ve iyileştirici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur²⁷. FCL'nin dermatolojik hastalıklar için geleneksel tıpta kullanıldığı için, bu çalışmada FCL'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini literatürde ilk kez inceledik. L929 insan fibroblast hücreleri, biyoyumluluk, sitotoksikite testi ve *in vitro* yara iyileşme modellerinde sıklıkla tercih edilir. Literatür taraması, insan fibroblast L929 hücre hattında FCL'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren sınırlı çalışmaları ortaya koymaktadır. Bu nedenlerle, çalışmamızda L929 hücre hattını kullandık ve sonuçlarımız, FCL'nin L929 fibroblast hücrelerinde hücre migrasyonunu teşvik etme etkisinin doz bağımlı olduğunu, özellikle 24 saatte 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda yara iyileşme etkileri olduğunu gösterdi. Ayrıca, daha yüksek konsantrasyonlarda bu etkinin plato yaptığını, daha fazla doz bağımlı artış göstermediğini gözlemledik. Bu bulgular, FCL'nin yara iyileşmesinin erken fazında etkili hücre migrasyonunu desteklediğini ve 5-10 µg/mL konsantrasyon aralığının hem etkinlik hem de düşük toksisite açısından optimal olabileceğini önermektedir. Ayrıca, bu çalışmada, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Literatür taraması, FCL'nin antikarsinojenik etkilerinin birçok çalışmada net bir şekilde gösterildiğini ortaya koymaktadır. Bu özelliklere dayanarak, bu çalışma, literatürde henüz incelenmemiş SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki FCL'nin potansiyel etkilerini araştırmak için gerçekleştirilmiştir. Verilerimiz, FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerinde doz bağımlı antiproliferatif ve sitotoksik etkiler gösterdiğini, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında antiproliferatif etki gözlemlendiğini gösterdi. Ayrıca, 1000 µg/mL konsantrasyonunda viabilitenin %50'nin altına düştüğünü ve bu konsantrasyonda sitotoksik etkilerin meydana geldiğini gözlemledik. Daha düşük konsantrasyonlarda, SH-SY5Y

hücrelerinin proliferasyonunda değişiklik gözlenmemiştir.

FCL'nin antikanser potansiyelini araştıran diğer çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir. Bu doğal ürün, birçok farklı kanser hücre hattında umut verici sitotoksik ve antiproliferatif etkiler göstermiştir. Bir çalışmada, FCL'nin U251 beyin kanseri hücrelerinde hayatta kalmayı azalttığı, DNA sentezini inhibe ettiği, G_0/G_1 fazında hücre döngüsü arrestine neden olduğu ve apoptozu aktive ettiği gösterilmiştir¹⁵. Başka bir çalışmada, FCL'nin glioblastoma hücre hatlarında (U-138 MG, T98G ve U-87 MG) Let-7d ekspresyonunun regülasyonu yoluyla apoptozu indükleyerek invazyonu inhibe ettiği gösterilmiştir²⁸. Ayrıca, MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin farklı FCL konsantrasyonları (%0,1, %0,25%, %0,5 ve %1) ile 24 saat tedavisi hücre proliferasyonunda azalmaya neden olmuştur²⁹. CaSki ve HeLa hücreleri üzerinde bir çalışma, FCL'nin tümör baskılayıcı proteinler p53 ve pRb'nin upregulation'ı yoluyla serviks kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak serviks kanserinin ilerlemesini önlemede potansiyel rol oynadığını rapor etmiştir¹⁶. Literatürdeki çalışmalar, FCL'nin antiproliferatif aktiviteyi birçok yol üzerinden sergilediğini gösterir. Genel olarak, FCL, DNA sentezini azaltarak, hücre döngüsünü arrest ederek, tümör baskılayıcı genleri upregüle ederek ve apoptozu indükleyerek hayatta kalmayı azalttığı görülmektedir.

Literatürdeki birçok çalışma, FCL'nin kanser hücrelerinde sitotoksik olduğunu ancak sağlıklı hücrelerde olmadığını önermektedir. Ayrıca, belirli formülasyonlarda uygulandığında FCL'nin daha az yan etki ile etkili olabileceği vurgulanmaktadır. 0,125 $\mu\text{g/mL}$ 'de incir lateksinin CaSki ve HeLa kanser hücrelerinde sitotoksik etkiler sergilediği, oysa normal HaCaT hücre hattında toksisiteye neden olmadığı rapor edilmiştir¹⁶. Başka bir çalışmada, incir lateksinin mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu toksisiteye neden olmadan baskıladığı, optimum inhibisyon konsantrasyonunun 5 mg/mL olduğu¹⁴. Aysin ve ark.³⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, FCL'nin konsantrasyon bağımlı bir şekilde hücre ölümünü indüklediği ve yüksek dozların kanser hücrelerinde (A549, MCF-7, MDA-MB-231) daha ciddi sitotoksik etkiye neden olduğu iddia edilmiştir. Aynı çalışma, FCL'nin sağlıklı hücrelerde (MRC-5 non-tümör akciğer hücreleri) kanser hücrelerine göre daha az sitotoksikite gösterdiğini ve FCL'nin kansere seçici sitotoksikiteye sahip olacağını iddia etmiştir³⁰. HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerinde başka bir çalışmada, FCL'nin biyoyararlanımı lipozomal kapsüllerde formüle edilerek artırılmış, kontrollü salım sağlayarak toksik etkileri azaltmıştır³¹. Ayrıca, FCL ekstraktlarının MCF-7 meme kanseri, HepG2 karaciğer kanseri ve HL-60 akut miyeloid lösemi hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite sergilediği gösterilmiştir¹⁷. Hayvan modeli çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Diyabetik sıçanlar üzerinde bir çalışmada, incir lateksi uygulaması tümör boyutunu azaltmış; hematokrit, hemoglobin ve eritrosit parametreleri

azalmış, trombosit ve lökosit seviyeleri kanser grubuna kıyasla kontrollü kalmıştır. Ayrıca, incir lateksi ile tedavi edilen bireylerin karaciğer ve böbreğinde histopatolojik hasar tespit edilmemiş olup, lateksin sistemik toksisite olmadan antitümör etkiler gösterebileceğini belirtmiştir³².

FCL'nin IC_{50} değerini belirlemek için yapılan çalışmalarda, kolorektal kanser hücreleri üzerinde ayrı bir inceleme, artan konsantrasyonlardaki incir lateksinin HCT-116 ve HT-29 hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmiş; 48 saatlik IC_{50} değerleri sırasıyla 206 $\mu\text{g/mL}$ ve 182 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş ve apoptozun PARP cleavage yoluyla aktive edildiği gösterilmiştir³³. Ayrıca, HeLa hücreleri üzerinde bir çalışmada, incir lateksi düşük konsantrasyonlar gibi 2 $\mu\text{g/mL}$ 'de bile doz bağımlı bir şekilde viabilitiyi azalttığı, yaklaşık 17 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} ile³⁴. FCL'nin IC_{50} değerleri A549, MCF-7, MDA-MB-231 kanser hücrelerinde sırasıyla 1/26, 1/40, 1/45 olarak bulunmuş olup, bu değer MRC-5 non-tümör akciğer hücrelerinde 1/7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, FCL'nin sağlıklı hücrelerde kanser hücrelerine göre daha az sitotoksikiteye sahip olduğunu önermektedir³⁰. Çalışmamızda, FCL'nin SH-SY5Y hücrelerindeki IC_{50} değerini 577,9 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk.

Literatürden anlaşılmaktadır ki, FCL'nin antiproliferatif etkilerini aydınlatmak için çeşitli kanser hücre hatları çalışılmıştır. Ancak, FCL'nin antiproliferatif aktivite gösterdiği konsantrasyonlar birçok hücre hattı arasında farklılık gösterir. Örneğin, HeLa hücrelerinde 0,125 $\mu\text{g/mL}$ 'de sitotoksik etkiler gözlenirken, başka bir çalışma mide kanseri hücrelerinde optimum inhibisyon konsantrasyonunun 5 mg/mL olduğunu önermektedir. Çalışmamızda, FCL'nin 1000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda SH-SY5Y hücrelerinde sitotoksik olduğunu, oysa 100 $\mu\text{g/mL}$ 'de antiproliferatif aktivite sergilediğini bulduk. Ayrıca, literatürdeki bulgular FCL'nin IC_{50} değerinin farklı hücre hatlarında değiştiğini göstermektedir. Birçok çalışma, FCL'nin etkilerinin doz bağımlı olduğunu da göstermiştir.

Ayrıca, hem sonuçlarımız hem de literatürde rapor edilenler, FCL'nin farklı hücre hatlarında değişen etkinlik ve sitotoksikite seviyeleri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Birkaç çalışma, FCL'nin kanser hücrelerinde normal hücrelere kıyasla farklı davranabileceğini de göstermiştir. Çalışmamızda, FCL'nin 100 $\mu\text{g/mL}$ 'de SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiler gösterdiğini, aynı konsantrasyonun L929 hücrelerinde yara iyileşmesini teşvik ettiğini gözlemledik. Bulgularımıza ve mevcut literatüre dayanarak, uygun formülasyonların kullanımı veya dikkatli doz ayarlamasının FCL'nin etkinliğini artırırken toksisitesini azaltabileceğini önermekteyiz.

Çalışmamızda, FCL hem L929 fibroblast hem de SH-SY5Y nöroblastom hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız, FCL'nin 5 $\mu\text{g/mL}$ ve üzeri konsantrasyonlarının L929 hücrelerinde yara iyileşmesini teşvik ettiğini gösterir, bu da gelecekteki yara iyileşme formülasyonlarında bileşen

olarak potansiyelini önermektedir. Öte yandan, 100 µg/mL konsantrasyonundaki antiproliferatif etkisi, nöroblastom tedavisinde de etkili olabileceğini gösterir.

Ayrıca, L929 hücrelerinde yara iyileşme modeli literatür için yeni içgörüler sağlarken, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki etkileri ilk kez gösterilmiştir; böylece FCL, hem yara iyileşme potansiyelini hem de nöroblastom hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini ortaya koyarak bilimsel olarak katkıda bulunur ve bulgular, yara iyileşme ürünleri ve dikkatli doz kontrolü ile nöroblastom terapisi dahil potansiyel klinik uygulamalara ışık tutar.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, FCL'nin sitotoksik ve yara iyileşme etkileri konusunda önemli bulgular sunmakta olup, birkaç sınırlılığa sahiptir. İlk olarak, tüm deneyler yalnızca *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmiştir. Gözlenen yara iyileşme etkilerinin altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmanın bir sınırlılığı, evde bağımsız STR profillemeye yapmamış olmamızdır; ancak, tüm hücreler doğrudan ATCC'den elde edilmiş olup, dağıtım öncesi hücre hatlarını autentik hale getirir ve değişkenliği minimize etmek için yalnızca erken pasajlarda 12-15 kullanılmıştır. Ayrıca, FCL'nin bağımsız fitokimyasal profillemesinin yapılmadığını not ederiz, bu bir sınırlılık olup gelecek çalışmalarda ele alınacaktır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı, hücre görüntülerinin 0, 24 ve 48 saatlerde yakalanmasıdır. Yaraların 48 saatte tam kapanması, yara iyileşmesinin daha erken aşamalarda meydana geldiğini gösterir. Ancak, çalışmamızda daha erken zaman noktalarında görüntü alınmadığı için, yara kapanmasının tam zamanlaması daha fazla hassasiyetle belirlenememiştir. Bu, çalışmamızın sınırlılıklarından birini temsil eder. Ayrıca, SH-SY5Y hücre hattı insan nöronal hücrelerine benzese de, gözlenen sitotoksik etkinin gerçek insan beyin hücrelerinde de meydana gelip gelmeyeceği belirsizdir. Bu belirsizlik, FCL'nin güvenli kullanımını sağlamak için daha fazla araştırma ihtiyacını vurgular.

SONUÇ

Bu çalışmada, FCL'nin L929 fibroblast hücrelerinde 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda bile istatistiksel olarak anlamlı yara iyileşmesini teşvik ettiği gösterilmiş olup, bu etki hücre proliferasyonundaki artışla desteklenmiştir. Öte yandan, SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerindeki değerlendirmeler, FCL'nin 1000 µg/mL konsantrasyonunda önemli sitotoksik etkiler gösterdiğini, 100 µg/mL konsantrasyonunda antiproliferatif etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgular, FCL'nin yara iyileşmesini artıran bir tedavi seçeneği olarak etkili olabileceğini önermekte olup, ancak nöroblastom gibi kanser hücreleri üzerinde kullanımı dikkatli doz kontrollü olmalıdır. Ayrıca, FCL'nin L929 gibi sağlıklı bir hücrede

proliferatif özellikleri ve 100 µg/mL konsantrasyonunda SH-SY5Y kanser hücrelerinde antiproliferatif özellikleri, belirli konsantrasyonlarda normal hücrelere zarar vermeden antikanser özellikler sergileyebileceğini önermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmada herhangi bir canlıdan elde edilen hücre bulunmamaktadır. Hücreler ticari olarak satın alınmıştır. Kullanılan aktif bileşenler bitkilerden elde edilmemiş, satın alınmıştır. Bu nedenle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Hasta Onayı: Katılımcının onayına gerek yoktur.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., R.A.U., Dizayn: B.A., Veri Toplama veya İşleme: B.A., A.A., Analiz veya Yorumlama: A.A., R.A.U., Literatür Arama: B.A., Yazan: B.A., R.A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yiallourous M, Berthold F, Eggert A, Simon T. Nöroblastom (Kısa Bilgiler). 2013.
2. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2081-91.
3. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*. 1996;78:532-41.
4. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:428-32.
5. Frodin DG. History and concepts of big plant genera. *Taxon*. 2004;53:753-76.
6. Cook JM, Rasplus J-Y. Mutualists with attitude: coevolving fig wasps and figs. *Trends in Ecology & Evolution*. 2003;18:241-8.
7. Mawa S, Husain K, Jantan I. *Ficus carica* L. (moraceae): phytochemistry, traditional uses and biological activities. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:974256.
8. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH, Mahajan RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: a review. *Pharm Biol*. 2014;52:1487-503.
9. Gonashvili S.G. Proteolytic properties of the latex from the fig tree (*Ficus carica* L.). *Voprosy Pitaniia*. 1964;23:26-30.
10. Mohammad H, Alzweiri M. Phytochemistry and pharmacological activities of *Ficus carica* latex: a systematic review. *J Chin Pharm Sci*. 2022;31:81-96.
11. Dinu M, Tatu AL, Cocos DI, Nwabudike LC, Chirilov AM, Stefan CS, et al. Natural sources of therapeutic agents used in skin conditions. *Life (Basel)*. 2024;14:492.
12. Ayar A, Karacaoğlu Ç. İncir sütü-fisin-lateks. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*. 2019;5:12-20.

13. Shiraishi S-i, Kawakami K, Widodo SE, Shiraishi M, Kitazaki M. Organic acid profiles in the juice of fig fruits. 1996.
14. Hashemi SA, Abediankenari S, Ghasemi M, Azadbakht M, Yousefzadeh Y, Dehpour AA. The effect of fig tree latex (*figus carica*) on stomach cancer line. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13:272-5.
15. Wang J, Wang X, Jiang S, Lin P, Zhang J, Lu Y, et al. Cytotoxicity of fig fruit latex against human cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:1025-33.
16. Ghanbari A, Le Gresley A, Naughton D, Kuhnert N, Sirbu D, Ashrafi GH. Biological activities of *figus carica* latex for potential therapeutics in human papillomavirus (HPV) related cervical cancers. *Sci Rep*. 2019;9:1013.
17. Abdel-Aty AM, Hamed MB, Salama WH, Ali MM, Fahmy AS, Mohamed SA. *Ficus carica*, *figus sycomorus* and *euphorbia tirucalli* latex extracts: phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic properties. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2019;20:101199.
18. Boyacıoğlu O, Kara B, Tecimen S, Kılıç M, Delibaş M, Erdoğan R, Özdemir E, Bahadır A, Örenay-Boyacıoğlu S. Antiproliferative effect of *figus carica* latex on cancer cell lines is not solely linked to peroxidase-like activity of ficin. *European Journal of Integrative Medicine*. 2021;45:101348.
19. Atasever S, Aydın A, Uğan RA. Investigation of the antiproliferative effects of thiocolchicoside on a549 lung cancer cells. *Curr Res Health Sci*. 2025;2:61-6.
20. Huang CX, Siwan E, Fox SL, Longfield M, Twigg SM, Min D. Comparison of digital and traditional skin wound closure assessment methods in mice. *Lab Anim Res*. 2023;39:25.
21. Arziman S, Tanriverdi O, Kucukvardar S, Citil N, Yildiz A. Salicylidene acylhydrazides attenuate survival of SH-SY5Y neuroblastoma cells through affecting mitotic regulator Speedy/RINGO and ERK/MAPK-PI3K/AKT signaling. *Med Oncol*. 2020;37:65.
22. Kara M. Evaluation of the effect of zoledronic acid exposure on nerve cell in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Turk J Osteoporos*. 2022;28:153-7.
23. Yuksel TN, Yayla M, Halici Z, Cadirci E, Polat B, Kose D. Protective effect of 5-HT7 receptor activation against glutamate-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via antioxidative and antiapoptotic pathways. *Neurotoxicol Teratol*. 2019;72:22-8.
24. Seçme M, Eroğlu C, Dodurga Y, Bağcı G. Investigation of anticancer mechanism of oleuropein via cell cycle and apoptotic pathways in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Gene*. 2016;585:93-9.
25. Obalı İ. *Dracaena cinnabari* ejder kanı) ekstraktının, nöroblastom ve prostat kanseri hücre hatlarında proliferasyon ve apoptoz etkisi. 2023.
26. Salah M, Badr G, Hetta HF, Khalifa WA, Shoreit AA. Fig latex inhibits the growth of pathogenic bacteria invading human diabetic wounds and accelerates wound closure in diabetic mice. *Sci Rep*. 2022;12:21852.
27. Abid T, Ali KA. Proteolytic versus surgical removal: the therapeutic effect of fig tree latex (*figus carica* L) on cutaneous and diphtheric forms of avian pox in pigeons (*columba domestica*). *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2014;28:49-53.
28. Tenguria M, Sharma N, Singh HC, Yadav S. Natural bioactive compounds: an alternate strategy for glioblastoma multiforme diagnosis and therapy. *Food & Pharma International*. 2025.
29. AlGhalban FM, Khan AA, Khattak MNK. Comparative anticancer activities of *figus carica* and *figus salicifolia* latex in MDA-MB-231 cells. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28:3225-34.
30. Aysin F, Özek NŞ, Acet N, Koc K. The anti-proliferative effects of *figus carica* latex on cancer and normal cells. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*. 2024;9:145-51.
31. Boyacıoğlu O, Tecimen S, Örenay Boyacıoğlu S. Liposomal *figus carica* latex and ficin effects on human colon cancer cell line. *J Sci Food Agric*. 2025;105:5540-9.
32. Ghandehari F, Fatemi M. The effect of *figus carica* latex on 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced breast cancer in rats. *Avicenna J Phytomed*. 2018;8:286-95.
33. Soltana H, Pinon A, Limami Y, Zaid Y, Khalki L, Zaid N, et al. Antitumoral activity of *figus carica* L. on colorectal cancer cell lines. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019;65:6-11.
34. Khodarahmi GA, Ghasemi N, Hassanzadeh F, Safaie M. Cytotoxic effects of different extracts and latex of *figus carica* L. on HeLa cell Line. *Iran J Pharm Res*. 2011;10:273-7.