Original Article

The effect of tamoxifen on the growth of *Leishmania major* promastigotes and amastigotes in vitro

Abbasi A[1], Delavari M[2], Arbabi M[2], Arj A[3], Doroodgar M[4], Taherian AA[5], Doroodgar M[4], Nikoueinejad H[6], Pourbabaee M[7], Doroodgar A[2*]

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Department of Medical Parasitology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Department of Internal Medicine, Shahid Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
4- Faculty of Medicine, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
5- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
6- Nephrology and Urology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
7- Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.,

Received September 10, 2014; Accepted February 19, 2015

Abstract:

Background: Treatment of cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony compounds, as an established drug, may have limitations, side effects and recurrence risk. For this reason, finding new and effective drugs is of great importance. In the present study, the effect of tamoxifen on the growth of *Leishmania major* promastigotes and amastigotes was evaluated in vitro.

Materials and Methods: In this experimental study, the effect of different concentrations (1, 5, 10, 20 and 50 µg/ml) of tamoxifen on *Leishmania* promastigotes and amastigotes were evaluated in three different times (24, 48 and 72h) and the inhibitory concentration 50 (IC50) was calculated by counting of the parasites. The MTT (3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5 biphenyltetrazolium bromide) assay was used to determine the percentage of live promastigotes and amastigotes after adding tamoxifen.

Results: The number of promastigotes and amastigotes were declined in the presence of various concentrations of tamoxifen after 24, 48 and 72 hours of culturing. Twenty-four hours after culturing, the number of parasites was 1.07×10^6 per ml in the control group and the parasite numbers in the concentrations of 1 and 50 µg/ml tamoxifen were 0.95×10^6 and 0.06×10^6, respectively. The IC50 value of tamoxifen was 2.64µg/ml.

Conclusion: Tamoxifen has antileishmanial effects in vitro; thus, more researches on the effect of tamoxifen in animal models are suggested.

Keywords: *Leishmania major*, Amastigote, Promastigote, Tamoxifen

*** Corresponding Author.**
Email: adoroudgar@gmail.com
Tel: 0098 913 362 3454
Fax: 0098 31 5545 1112

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2015; Vol. 19, No 1, Pages 54-59

Please cite this article as: Abbasi A, Delavari M, Arbabi M, Arj A, Doroodgar M, Taherian AA, et al. The effect of tamoxifen on the growth of *Leishmania major* promastigotes and amastigotes in vitro. ***Feyz*** 2015; 19(1): 54-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]

بررسی تاثیر تاموکسیفن بر رشد پروماستیگوت و آماستیگوت *لیشمانیا ماژور* در شرایط آزمایشگاهی

علی عباسی [۱]، مهدی دلاوری [۲]، محسن اربابی [۲]، عباس ارج [۳]، مسعود درودگر [۴]، علی اکبر طاهریان [۵]، معین درودگر [۴]، حسن نیکویی‌نژاد [۶]، محمد پوربابایی [۷]، عباس درودگر [۲*]

خلاصه:

سابقه و هدف: درمان لیشمانیازیس جلدی با ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی به‌عنوان داروی اصلی محدودیت‌ها، عوارض جانبی و خطر عود مجدد را در پی دارد. به همین دلیل یافتن داروهای جدید و موثر واجد ارزش و اهمیت بالایی است. در پژوهش حاضر اثربخشی داروی تاموکسیفن بر روی رشد پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های *لیشمانیا ماژور* در شرایط برون‌تنی سنجیده شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تاثیر غلظت‌های مختلف ۱، ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تاموکسیفن در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بر پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های لیشمانیا ارزیابی شد و با استفاده از شمارش انگل، IC50 محاسبه گردید. درصد زنده بودن انگل پس از تاثیر تاموکسیفن با روش 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) تعیین شد.

نتایج: پس از گذشت ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت از کشت انگل شمارش تعداد انگل نشان داد که در حضور غلظت‌های مختلف تاموکسیفن با گذشت زمان تعداد پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌ها کاهش یافت. ۲۴ ساعت پس از کشت، تعداد انگل در گروه کنترل $۱/۰۷\times۱۰^{۶}$ در هر میلی‌لیتر و این تعداد در غلظت‌های ۱ و ۵۰ میکروگرم تاموکسیفن به‌ترتیب $۰/۹۵\times۱۰^{۶}$ و $۰/۰۶\times۱۰^{۶}$ شمارش شد. IC50 تاموکسیفن µg/ml ۲/۶۴ محاسبه گردید.

نتیجه‌گیری: تاموکسیفن دارای اثرات ضد لیشمانیایی در شرایط برون‌تنی است، لذا تحقیقات بیشتر در زمینه تاثیرات تاموکسیفن در مدل‌های حیوانی پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: لیشمانیا ماژور، آماستیگوت، پروماستیگوت، تاموکسیفن

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۴، صفحات ۵۹-۵۴

مقدمه

لیشمانیوز جلدی (CL) از جمله بیماری‌های انگلی شایع است که توسط پشه خاکی‌ها انتقال می‌یابد و یکی از مشکلات بهداشت عمومی و اجتماعی در سراسر جهان و در بسیاری از کشورهای در حال توسعه است. مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی سالانه ۱/۵ میلیون ابتلای جدید از این بیماری گزارش می‌شود. ۹۰ درصد این موارد در ۷ کشور افغانستان، الجزایر، برزیل، ایران، پرو، عربستان سعودی و سوریه اتفاق می‌افتد. بر اساس انتشار جغرافیایی، لیشمانیوز جلدی به دو گروه دنیای قدیم و جدید تقسیم‌بندی می‌شود. عامل بیماری در دنیای قدیم به طور عمده *لیشمانیا ماژور* است [۳-۱]. داروهای شیمیایی مختلفی از جمله میلتفوسین، پارومومایسین، آمفوتریسین ب و آلوپرینول در درمان این بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴]. ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتیموان (پنتوستام وگلوکانتیم)، پنتامیدین و آمفوتریسین ب به‌عنوان داروهای ردیف اول در درمان بیماری محسوب می‌شوند [۵،۴]. استفاده از این ترکیبات دارای محدودیت‌ها و مشکلاتی از قبیل طولانی بودن دوره درمان، گران بودن داروها، روش و مدت زمان استفاده دارو که به صورت تزریق داخل جلدی و عضلانی است، عدم پاسخ درمانی در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد و سمیت شدید بر روی قلب، کبد و کلیه‌ها می‌باشد [۶-۴]. در حال حاضر تحقیقات وسیعی بر روی روش‌های درمانی لیشمانیوز در حال انجام است. تاموکسیفن داروی معمول در درمان سرطان سینه می‌باشد و واجد اثرات آنتاگونیستی با گیرنده‌های استروژن بر سطح سلول‌ها می‌باشد. این دارو در درمان سرطان سینه، تحریک تخمک گذاری

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۲] استادیار، گروه انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۳] دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۴] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۵] دانشیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۶] استادیار، مرکز تحقیقات نفرولوژی و ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
[۷] کارشناس، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
* **نشانی نویسنده مسئول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پزشکی، گروه انگل شناسی
تلفن: ۰۹۱۳۳۶۲۳۴۵۴ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۴۵۱۱۱۲
پست الکترونیک: adoroudgar@gmail.com
تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۱۹ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۳/۱۱/۳۰

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]

در زنان و بهبود روند اسپرماتوژنز در مردان کاربرد دارد که این اثرات مربوط به قدرت تعدیل کنندگی دارو در گیرنده‌های استروژن است، اما برخی از اثرات بیولوژیک آن از قبیل تغییر در میزان کالمودولین، کاسپازها و کینازهای سلولی، اختلال در متابولیسم سرامید و ممانعت از اسیدی شدن اندامک‌های داخل سلولی مستقل از توانایی دارو در مکانیسم‌های تعدیل استروژن است [۸،۷]. تاثیرات کشندگی تاموکسیفن بر قارچ‌هایی نظیر *کاندیدا آلبیکنس*، *کریپتوکوکوس نئوفورمنس* و *کوکسیدوئیدس ایمیتیس* به اثبات رسیده است [۱۰،۹]. نشان داده شده است که تاموکسیفن دارای اثرات ضد لیشمانیایی بر *لیشمانیا برازیلینسیس* و *لیشمانیا شاگازی* است [۱۱]. محققین مصری نیز اثر تاموکسیفن بر زخم‌های ایجاد شده ناشی از *لیشمانیا ماژور* را در موش بررسی کردند و نتایج مطالعه ایشان کاهش معنی‌دار میانگین قطر زخم در گروه تحت درمان را نسبت به گروه‌های کنترل نشان داد [۷]. در تحقیق حاضر از گلوکانتیم، داروی اصلی در درمان لیشمانیوز جلدی، به‌عنوان کنترل استفاده شد. از آن‌جایی‌که تاکنون تاثیر تاموکسیفن بر روی رشد پروماستیگوت و آماستیگوت *لیشمانیا ماژور* سوش ایرانی بررسی نشده است، این مطالعه انجام شد.

مواد و روش‌ها

به‌منظور ارزیابی اثر داروی تاموکسیفن بر روی رشد پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های لیشمانیا ماژور در شرایط برون‌تنی این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. *لیشمانیا ماژور* سویه ایرانی (MRHO-IR/75/ER) از موسسه تحقیقاتی رازی تهیه شد. ابتدا *لیشمانیا ماژور* در محیط NNN کشت داده شد و بعد پروماستیگوت‌ها در محیط RPMI-1640 محتوی پنی‌سیلین (۱۰۰u/ml)، استرپتومایسین (۱۰۰µg/ml) و سرم جنین گاوی (FBS) ۲۰ درصد کشت داده شده و به حجم انبوه رسید. ۱۰۰ میکروگرم از محیط مذکور محتوی ۲×۱۰^{۵} پروماستیگوت لیشمانیا در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای کشت شد و غلظت‌های مختلف تاموکسیفن (۱، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) به‌طور جداگانه به چاهک‌ها اضافه شد و در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از اضافه کردن دارو تعداد انگل شمارش شد. تمام این آزمایش‌ها سه بار تکرار شد و میانگین هر سه تکرار محاسبه گردید. هم‌چنین، در هر پلیت سه چاهک فقط دارای پروماستیگوت و محیط کشت بوده و فاقد تاموکسیفن بود که به‌عنوان کنترل منفی آزمون در نظر گرفته شدند [۱۲]. IC50 تاموکسیفن پس از ۲۴ ساعت با شمارش انگل واستفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism5 محاسبه شد.

تعیین درصد کشندگی به وسیله آزمایش MTT

۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت (RPMI-1640 و سرم جنین گاوی) که حاوی تعداد $۱۰^{۶}$ پروماستیگوت بود به هر چاهک در پلیت ۹۶ خانه‌ای مخصوص کشت سلول اضافه شد. به سه چاهک ۲۰۰ میکرولیتر از محیط کشت اضافه گردید و به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شد. ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت پس از افزودن غلظت‌های مختلف تاموکسیفن و گلوگانتیم به هر چاهک ۲۰ میکرولیتر از محلول با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) اضافه شد و جذب نوری چاهک‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه الایزا ریدر خوانده شد. درصد زنده بودن سلول از طریق فرمول زیر محاسبه شد: AB جذب نوری چاهک بلانک، AC جذب نوری چاهک کنترل و AT جذب نوری سلول تیمار شده با دارو است. 100×[AT-AB]/[AC-AB]=درصد سلول‌های زنده [۱۲].

بررسی رشد آماستیگوت‌ها در ماکروفاژهای موش تیمار شده با تاموکسیفن

تعداد $۱۰^{۵}$ ماکروفاژ در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای حاوی محیط کشت RPMI-1640 و سرم جنین گاوی ۲۰ درصد به همراه ۱۰۰U/mL پنی‌سیلین و 100µg/mL استرپتومایسین کشت داده شده و در دمای 37°C با 5% CO_2 انکوبه شد. برای آلوده کردن ماکروفاژها تعداد $۱۰^{۶}$ پروماستیگوت در مرحله ایستایی به چاهک حاوی ماکروفاژ افزوده شده و در دمای 37°C و 5% CO_2 انکوبه شد. ۶ ساعت بعد برای حذف ماکروفاژهای نچسبیده و پرو‌ماستیگوت وارد نشده به سلول، مایع رویی چاهک دور ریخته شده و محیط کشت تازه اضافه شد و ماکروفاژهای حاوی انگل تحت تاثیر دوزهای مختلف داروها قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از افزودن داروها تعداد آماستیگوت‌های انگل در ۱۰۰ ماکروفاژ شمارش شده و میزان اثر بخشی دوزهای مختلف دارو محاسبه شد [۱۳]. برای آنالیز و مقایسه نتایج ابتدا آزمون نرمالیته کولموگروف اسمیرنوف انجام شد. سپس از آزمون two-way anova برای مقایسه نتایج با گروه کنترل استفاده شد.

نتایج

پس از گذشت ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت از کشت انگل در حضور غلظت‌های مختلف تاموکسیفن با گذشت زمان تعداد پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌ها کاهش یافت. نتایج در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) (جداول شماره ۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]

و ۲). نتایج آزمون MTT نیز در جدول شماره ۳ نشان ارائه شده است.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار تعداد پروماستیگوت‌ها پس از اضافه کردن تاموکسیفن و گلوکانتیم

دارو (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	تعداد پروماستیگوت ($\times 10^6$)		
	۲۴ساعت	۴۸ساعت	۷۲ساعت
تاموکسیفن ۱	۰/۹۵±۰/۰۸	۰/۵۶±۰/۰۷	۰/۲۷±۰/۰۱
تاموکسیفن ۵	۰/۲۸±۰/۰۲	۰/۰۶±۰/۰۴	۰/۰۵±۰/۰۱
تاموکسیفن ۱۰	۰/۲۶±۰/۰۱	۰/۰۱±۰/۰۲	۰
تاموکسیفن ۲۰	۰/۱۴±۰/۰۳	۰/۰۱±۰/۰۲	۰
تاموکسیفن ۵۰	۰/۰۶±۰/۰۲	۰	۰
گلوگانتیم ۵۰	۰/۷۴±۰/۰۵	۰/۴±۰/۰۵	۰/۲۲±۰/۱
گلوگانتیم ۱۰۰	۰/۵۴±۰/۰۹	۰/۳۱±۰/۰۵	۰/۱۷±۰/۰۹
گلوگانتیم ۲۰۰	۰/۵۱±۰/۰۳	۰/۲۸±۰/۰۵	۰/۱±۰/۰۱
گلوگانتیم ۴۰۰	۰/۱۲±۰/۰۱	۰/۰۸±۰/۰۵	۰
کنترل	۱/۰۷±۰/۱	۱/۱±۰/۰۶	۱/۲۸±۰/۰۴

نتایج فوق میانگین سه بار تکرار است. اختلاف بین تعداد انگل در گروه تست با گروه کنترل (واجد انگل و فاقد تاموکسیفن) معنی‌دار بود ($P<0/05$).

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار تعداد پروماستیگوت‌ها پس از اضافه کردن تاموکسیفن و گلوکانتیم

دارو (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	آماستیگوت در ماکروفاژ	
	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
تاموکسیفن ۱	۴/۲±۰/۱۴	۳/۵±۰/۱۳
تاموکسیفن ۵	۳/۳±۰/۱۵	۲/۲±۰/۱۲
تاموکسیفن ۱۰	۲/۱±۰/۱۲	۱/۱±۰/۱۵
تاموکسیفن ۲۰	۰/۵±۰/۲۱	۰/۲±۰/۱۸
تاموکسیفن ۵۰	۰	۰
گلوگانتیم ۵۰	۴/۵±۰/۰۹	۳/۱±۰/۱۶
گلوگانتیم ۱۰۰	۳/۲±۰/۱۸	۲/۶±۰/۱۷
گلوگانتیم ۲۰۰	۱/۳±۰/۱۵	۰/۷۸±۰/۱۱
گلوگانتیم ۴۰۰	۰/۳۵±۰/۱۰	۰/۲±۰/۲۲
کنترل	۶/۲±۱/۴	۶/۸±۱/۱

نتایج فوق میانگین سه بار تکرار است. اختلاف بین تعداد انگل در گروه تست با گروه کنترل (واجد انگل و فاقد تاموکسیفن) معنی‌دار است ($P<0/05$). IC50 تاموکسیفن پس از ۲۴ ساعت ۲/۶۴ میکروگرم بر میلی لیتر محاسبه شد.

جدول شماره ۳- درصد زنده ماندن پروماستیگوت‌ها پس از تیمار با تاموکسیفن

تاموکسیفن (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	درصد زنده ماندن پروماستیگوت		
	۲۴ساعت	۴۸ساعت	۷۲ ساعت
۱	۷۶	۵۳	۳۳
۵	۵۸	۴۷	۲۴
۱۰	۴۵	۳۶	۲۶
۲۰	۳۸	۲۱	۱۶/۸
۵۰	۲۴/۲	۲۰/۳	۱۵/۹

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که داروی تاموکسیفن واجد اثر ممانعت‌کنندگی بر رشد پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های *لیشمانیا ماژور* سوش ایرانی در داخل سلول ماکروفاژ حیوان آزمایشگاهی است. میزان این تاثیر وابسته به دوز دارو و زمان اثربخشی است؛ به‌نحوی‌که با افزایش دوز دارو و مدت زمان تاثیر، میزان رشد انگل کاهش می‌یابد. درصد زنده ماندن انگل نیز وابسته به دوز دارو و مدت زمان تاثیر دارو است و با افزایش غلظت دارو میزان زنده ماندن پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های داخل سلول کاهش می‌یابد. به علاوه، نتایج نشان داد که بیشترین تاثیر بر کاهش رشد در دوز ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۴۸ ساعت پس از کشت بود. تنها تحقیق انجام شده بر روی *لیشمانیا ماژور* با استفاده از تاموکسیفن توسط محققین مصری است که نشان دادند این دارو اثر مطلوبی در مهار و درمان زخم لیشمانیایی دارد [۷]. نتایج تحقیق انجام شده بر روی *لیشمانیا ماژور* توسط اکسید روی نیز موید تاثیر مثبت و وابسته به غلظت و زمان این دارو بر پروماستیگوت‌های *لیشمانیا ماژور* سوش ایرانی است [۱۴]. در مطالعه حاضر IC50 تاموکسیفن پس از ۲۴ ساعت ۲/۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد و در مطالعه Miguel و همکارانش IC50 دارو بر روی فرم آماستیگوت انگل در *لیشمانیا برازیلینسیس* و *لیشمانیا شاگازی* به‌ترتیب ۱/۹ و ۲/۴ میکرومول بود [۱۱]. مطالعات فراوانی با استفاده از عصاره‌های گیاهی و داروهای شیمیایی بر روی پروماستیگوت و آماستیگوت انگل لیشمانیا انجام شده است. از جمله این داروها می‌توان به درمنه کوهی، آنقوزه، و آلوئه‌ورا اشاره کرد [۱۹-۱۵]. هم‌چنین، داروی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]

میلتفوسین نیز واجد اثرات مثبت بر روی انگل لیشمانیاست [۲۰] نتایج مطالعات انجام شده بر روی سایر گونه‌های لیشمانیا مثل *برازیلینسیس*، *شاگازی* و *آمازونسیس* نیز حاکی از اثرات ضد لیشمانیایی تاموکسیفن است [۲۱،۱۱]. تاموکسیفن داروی معمول در درمان سرطان سینه است و واجد اثرات آنتاگونیستی با گیرنده‌های استروژن در سطح سلول‌ها می‌باشد [۸]. علاوه بر این تاموکسیفن باعث افزایش تولید و فعال شدن برخی آنزیم‌های دخیل در کنترل *لیشمانیا ماژور* از قبیل کالمودولین، کاسپازها و کینازهای سلولی می‌شود. اختلال در متابولیسم سرامید و ممانعت از اسیدی شدن اندامک‌های داخل سلولی از دیگر فعالیت‌های زیستی این دارو است [۹،۸].

نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات ضد لیشمانیایی تاموکسیفن در شرایط برون‌تنی، انجام مطالعات درون‌تنی در حیوان آزمایشگاهی می‌تواند در دست‌یابی و معرفی دارو یا ترکیب دارویی مناسب در درمان لیشمانیازیس جلدی مفید واقع شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق همکاری نموده‌اند، به‌خصوص از مدیر عامل محترم کارخانه داروسازی ایران هورمون به دلیل اهدا تاموکسیفن تشکر و قدردانی نمایند. این تحقیق بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد رشته انگل شناسی می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، طرح شماره ۹۱۱۳۱ انجام شده است.

References:

[1] World Health Organization. Control of the leishmaniases. Geneva: World Health Organization; 2010.
Available at: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf

[2] Doroodgar A, Sayyah M, Doroodgar M, Mahbobi S, Nemetian M, Rafizadeh S, et al. Progressive increasing of cutaneous leishmaniasis in Kashan district, central of Iran. ***Asian Pacific J Tropical Dis*** 2012; 2(4): 260-3.

[3] Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. ***Com Immunol Microbiol Infect Dis*** 2004; 27(5): 305-18.

[4] Croft SL, Coombs GH. Leishmaniasis–current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. ***Trends Parasitol*** 2003; 19(11): 502-8.

[5] Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. ***Curr Pharm Des*** 2002; 8(4): 319–42.

[6] Doroodgar A, Arbabi M, Razavi MR, Mohebali M, Sadr F. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Murine Model by Hydro-alcoholic Essence of Artemisia sieberi. ***Iran J Arthropod-Borne Dis*** 2008; 2(2): 42-7.

[7] Eissa MM, Amer EI, El Sawy SM. *Leishmania major*: Activity of tamoxifen against experimental cutaneous leishmaniasis. ***Exp Parasitol*** 2011; 128(4): 382-90.

[8] Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. ***Nat Rev Drug Discov*** 2003; 2(3): 205–13.

[9] Dolan K, Montgomery S, Buchheit B, DiDone L, Wellington M, Krysan DJ. Antifungal Activity of Tamoxifen: In Vitro and In Vivo Activities and Mechanistic Characterization. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2009; 53(8): 3337–46.

[10] Drutz DJ, Huppert M, Sun SH, McGuire WL. Human sex hormones stimulate the growth and maturation of *Coccidioides immitis*. ***Infect Immun*** 1981; 32(2): 897–907.

[11] Miguel DC, Katz S, Barbiéri Clara L, Bortolin Uliana SR. "Tamoxifen as a potential antileishmanial agent: efficacy in the treatment of *Leishmania braziliensis* and *Leishmania chagasi* infections." ***J Antimicrobial Chemotherapy*** 2009; 63(2): 365-8.

[12] Ebrahimi sadr P, Ghaffarifar F, Hassan ZM, Beheshti N. The effect of artemether-induced apoptosis in promastigotes of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) under in-vitro conditions. ***Modares J Med Sci Pathol*** 2012; 15(2): 1-10. [in Persian]

[13] Verma NK, Singh G, Dey CS. Miltefosin induces apoptosis in arsenite-resistant *Leishmania donovani* promastigotes through mitochondrial dysfunction. ***Exp Parasitol*** 2007; 116(1): 1-13.

[14] Delavari M, Dalimi A, Ghaffarifar F, Sadraei J. In Vitro Study on Cytotoxic Effects of ZnO Nanoparticles on Promastigote and Amastigote Forms of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). ***Iran J Parasitol*** 2014; 9(1) 6-13.

[15] Marufi Y, Ghaffarifar F, Dalimi A, Sharifi Z, Hassan ZM. Cantharidin-induced apoptosis in *Leishmania major* promastigotes and macrophages infected by *Leishmania major* amastigotes in-vitro. ***J Mazandaran Univ Med Sci*** 2012; 22(87): 33-40. [in Persian]

[16] Rocha LG, Almeida JR, Macêdo RO, Barbosa-Filho JM. A review of natural products with antileishmanial activity." ***Phytomedicine*** 2005; 12(6): 514-35.

[17] Nari Y, Chan-Ho L, Sun-Mee L. Protective effect of Aloe vera on polymicrobial sepsis in mice. ***Food Chem Toxicol*** 2009; 47(6): 1341–8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]

[18] Dutta A, Mandal G, Mandal C, Chatterjee M. In vitro antileishmanial activity of Aloe vera leaf exudate: a potential herbal therapy in leishmaniasis. ***Glycoconj J*** 2007; 24(1): 81-6.
[19] Choi SW, Son BW, Son YS, Park YI, Lee SK, Chung MH. The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. ***Br J Dermatol*** 2001; 145(4): 535–45.
[20] Paris C, Loiseau PM, Bories C, Bréard J. Miltefosine Induces Apoptosis-Like Death in *Leishmania donovani* Promastigotes. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2004; 48(3): 852–9.
[21] Miguel DC, Yokoyama-Yasunaka JK, Uliana SR. Tamoxifen is effective in the treatment of Leishmania amazonensis infections in mice. ***PLoS Negl Trop Dis*** 2008; 2(6): e249.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-11]