

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه شهید چمران اهواز  
دانشکده دامپزشکی

۹۳۷۹۹۲۵

پایان نامه دکترای عمومی دامپزشکی

عنوان:

مطالعه اثر نیتروپروساید روی ناهنجاری زایی اسکلتی ناشی از فوروسماید  
در جنین موش صحرائی

استاد راهنما:

دکتر محمود خاکساری مهابادی

استاد مشاور:

دکتر حسین نجف زاده

نگارش:

مژگان ثابت

شهریور ماه ۱۳۹۳

بسمه تعالی

دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده دامپزشکی

(نتیجه ارزشیابی پایان نامه‌ی دکتری عمومی)

پایان‌نامه‌ی خانم مژگان ثابت دانشجوی رشته: دامپزشکی از دانشکده دامپزشکی به شماره دانشجویی: ۸۶۷۹۱۲ تحت عنوان: مطالعه اثر نیتروپروساید روی ناهنجاری زایی اسکلتی ناشی از فوروسماید در جنین موش صحرایی، جهت اخذ مدرک: دکتری عمومی دامپزشکی در تاریخ: ۱۳۹۳/۶/۳۱ توسط هیأت محترم داوران مورد ارزشیابی قرار گرفت و با درجه ممتاز به تصویب رسید.

امضا	سمت	مرتبه علمی	۱ اعضای هیأت داوران
	استاد راهنما	دانشیار	دکتر محمود خاکساری مهابادی
	استاد مشاور	استاد	دکتر حسین نجف زاده ورزی
	استاد داور	دانشیار	دکتر یزدان مظاهری
	استاد داور	استادیار	دکتر کاوه خزاییل
	استاد ناظر	استاد	دکتر مسعود رضا صیفی
	مدیر گروه	دانشیار	۲ دکتر سید رضا فاطمی
	معاون پژوهشی دانشکده	دانشیار	۳ دکتر محمد حسین راضی جلالی
	مدیر تحصیلات تکمیلی دانشگاه	استاد	۴ دکتر عبدالرحمن راسخ

## گواهی صحت و اصالت

عنوان پایان‌نامه: مطالعه اثر نیتروپروساید روی ناهنجاری زایی اسکلتی ناشی از فوروسماید در جنین موش صحرائی. اینجانب مژگان ثابت دانشجوی دکترای عمومی رشته‌ی دامپزشکی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران به شماره دانشجویی ۸۶۷۹۱۲ تحت راهنمایی دکتر محمود خاکساری مهابادی مشاوره دکتر حسین نجف زاده گواهی می‌دهم که:

۱- تحقیقات ارائه شده در این پایان‌نامه حاصل مطالعات علمی و عملی شخص اینجانب بوده و صحت و اصالت تمام مطالب مندرج در آن را تایید می‌کنم.

۲- در صورت استفاده از آثار دیگران، مشخصات کامل آن‌ها را در منابع ذکر نموده‌ام.

۳- تاکنون مطالب درج شده در این پایان‌نامه، توسط اینجانب یا شخص دیگری به منظور اخذ هر نوع مدرک یا امتیازی به هیچ مرجعی تسلیم نشده و بعد از این نیز نخواهد شد.

۴- در تدوین متن پایان‌نامه، شیوه‌نامه مصوب دانشکده را رعایت نموده‌ام.

۵- کلیه حقوق معنوی این اثر به دانشگاه شهید چمران تعلق داشته و مقالات مستخرج از آن، ذیل نام دانشگاه شهید چمران اهواز (Shahid Chamran University of Ahvaz) به چاپ خواهد رسید.

۶- حقوق معنوی تمامی افرادی که در این پایان‌نامه تاثیرگذار بوده‌اند (اساتید راهنما و مشاور) در مقالات مستخرج از آن رعایت خواهد شد.

۷- در صورت استفاده از موجودات زنده یا بافت‌های آن‌ها، کلیه ضوابط و اصول اخلاقی مندرج در منشور موازین و اصول اخلاق پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری رعایت شده است.

در صورت اثبات تخلف از مندرجات فوق، مسئولیت هر گونه پاسخگویی به اشخاص حقیقی و حقوقی و مراجع ذیصلاح بر عهده اینجانب بوده و دانشگاه شهید چمران هیچ مسئولیتی بر عهده نخواهد داشت. همچنین در صورت تضییع حقوق و منافع دانشگاه، حق پیگیری موضوع در مراجع ذیصلاح و اعمال قوانین مربوطه برای دانشگاه شهید چمران در حال و آینده محفوظ بوده و اینجانب مسئول پرداخت کلیه خسارات وارده خواهم بود.

۱۳۹۳/۶/۳۱

مژگان ثابت

### مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) به دانشگاه شهید چمران تعلق داشته و بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه قابل واگذاری به غیر نیست. استفاده از اطلاعات و نتایج این پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نیست.

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی  
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان  
که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان است  
این مجموعه را به عزیزترینانم پدر و مادر بزرگواریم تقدیم می‌کنم.

خواهر و برادر عزیزم مهسان و امیر عباس

چشمانتان آسمانی است (صاف) نه ابرآلود  
قلبتان دریایی است در(عمق) نه درکف،  
شما فراتر از آنید که باطبیعت درترازوی مقایسه درآید

همسرم ، امیر عزیز

تقدیم به کسی که سایبان عشق و آرامش و تکیه‌گاه امن و آسایش من است  
به پاس محبت و زحمات بی دریغش که هرگز فروکش نمی‌کند.

باسپاس فراوان از ...

جناب آقای دکتر محمود خاکساری، استاد راهنمای عزیزم که با دقت نظر و صبر و حوصله مرا در به ثمر رسیدن این پایان نامه یاری کردند

جناب آقای دکتر نجف زاده، استاد مشاور عزیزم که با دلسوزی بینهایت و سعه صدر نه تنها در به بارنشستن این پایان نامه بلکه در تمام مراحل تحصیلم در این دانشکده مرا حمایت نمودند.

جناب آقای دکتر مظاهری و جناب آقای دکتر خزائیل که زحمت داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند

جناب آقای دکتر صیفی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی که نظارت بر حسن اجرای جلسه را بر عهده گرفتند.

	چکیده	۱
	فصل اول: مقدمه و هدف	۳
	فصل دوم: مروری بر منابع	۷
	الف-تراتولوژی	۸
	الف-۱-تراتوژن ها	۱۰
	الف-۲- چگونگی عمل تراتوژن ها	۱۰
	الف-۳- شناخت عمل تراتوژن ها	۱۲
	الف-۴- اثرات ژنتیک و محیط	۱۳
	ب- هیستوژنز غضروف و استخوان	۱۴.
	ب-۱- روند تشکیل غضروف	۱۵
۱۶	ب-۲- روند تشکیل استخوان از طریق داخل غشایی و داخل غضروفی	
	ب-۳- استخوانی شدن داخل غشایی	۱۷
	ب-۴- استخوانی شدن داخل غضروفی	۱۸
	ج- برخی از ناهنجاری‌های جنین	۱۹
	د- دسته بندی داروها	۲۱
	د-۱- عبور دارو از جفت	۲۳

	د-۲- عوامل موثر بر انتقال مواد از پرده‌های جفت	۲۴
	ه- داروهایی که تعادل سدیم و آب را تغییر می‌دهند	۲۴
	ه-۱- مکانیسم‌های عمل و اثرات همودینامیک مدرها	۲۵
	ه-۲- استفاده از مدرها	۲۶
	ه-۳- سمیت مدرها	۲۶



- و- مدرهای موثر بر قوس هنله ۲۷
- و-۱- فارماکوکینتیک ۲۸
- و-۲- فارماکودینامیک ۲۸
- و-۳- کاربردهای بالینی ۲۹
- و-۳-۱- سمیت ۳۰
- و-۴- موارد منع مصرف ۳۱
- ز- فوروسماید ۳۲
- ز-۱- مکانیسم عمل ۳۲
- ز-۲- فارماکوکینتیک ۳۳
- ز-۳- موارد منع مصرف ۳۳
- ز-۴- عوارض جانبی ۳۴

صفحه

### فهرست مطالب

### عنوان

- ز-۵- بی خطری فوروسماید در دوران بارداری ۳۵
- ز-۶- سمیت ۳۵
- ز-۷- تداخل دارویی ۳۶
- ز-۸- میزان مصرف ۳۷
- ز-۸-۱- سگ‌ها و گربه‌ها ۳۷
- ز-۸-۱-۱- به عنوان یک مدر عمومی ۳۷
- ز-۸-۱-۲- برای ادم ریوی یا کاردیوژنیک ۳۷
- ز-۸-۱-۳- خرگوش‌ها، جونده‌ها و پستانداران کوچک ۳۸
- ز-۸-۱-۴- گاو ۳۸
- ز-۸-۱-۵- اسب‌ها ۳۹

ز-۸-۱-۵-۱- به عنوان مدر ۳۹

ز-۸-۱-۵-۲- برای پیشگیری از خون دماغ ۳۹

ز-۹- نگهداری ۴۰

ز-۱۰- شکل دارویی ۴۰

ز-۱۰-۱- دامپزشکی ۴۰

ز-۱۰-۲- انسانی ۴۰

صفحه

فهرست مطالب

عنوان

ح-نیتروپروساید ۴۱

ح-۱- فارماکودینامیک و مقدار مصرف ۴۱

ح-۲- مکانیسم عمل ۴۲

ح-۳- موارد منع مصرف ۴۲

ح-۴- عوارض جانبی ۴۳

ح-۵- میزان مصرف ۴۳

ح-۵-۱- سگها ۴۳

ح-۵-۲- گربهها ۴۴

ح-۶- نگهداری ۴۶

ح-۷- شکل دارویی ۴۶

فصل سوم: مواد و روش کار ۴۷

الف- موارد مورد استفاده ۴۸

ب- وسایل مورد استفاده ۴۹

ج- روش کار ۵۱

ج-۱- تجویز داروها ۵۱

ج-۲- طرز تهیه نمونه‌های جنین موش‌های صحرائی ۵۲

ج-۳- مطالعه استخوان جنین‌ها با روش شفاف کردن ۵۳

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
		فصل چهارم: نتایج ۵۶
		الف- نتایج استحصال جنین‌ها و تعیین وزن و طول آن‌ها ۵۷
		الف-۱- نتایج وزن جنین‌ها ۵۹
		الف-۲- نتایج طول جنین‌ها ۶۰
		ب- نتایج ارزیابی نقایص اسکلتی جنین‌ها در موش‌های دریافت کننده دارو ۶۳
		ب-۱- نتایج ماکروسکوپی و میکروسکوپی ناهنجاری‌ها ۶۳
		فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری ۷۲
		پیشنهادات ۸۳
		منابع ۸۴
		چکیده انگلیسی ۹۲

صفحه	فهرست جداول	جدول
------	-------------	------

۴-۱: تعداد موش‌های صحرائی آبستن، تعداد جنین‌های زنده و تعداد جنین‌های جذب شده در گروه‌های مختلف مورد

مطالعه..... ۵۸

۲-۴: تعداد و درصد ناهنجاری‌های مشاهده شده در جنین‌های گروه‌های مختلف ۶۴

نمودار	فهرست نمودار	صفحه
۱-۴	مقایسه میانگین $\pm$ خطای استاندارد وزن (گرم) در جنین‌های گروه‌های مختلف تحت مطالعه	۶۰
۲-۴	مقایسه میانگین $\pm$ خطای استاندارد طول (میلی متر) در جنین‌های گروه‌های مختلف تحت مطالعه	۶۲

صفحه	فهرست تصاویر	تصویر
	۶۵	۱-۴: جنین نوزده روزه موش صحرایی
	۶۵	۲-۴: جنین ناهنجار نوزده روزه موش صحرایی
	۶۶	۳-۴: جنین‌های نوزده روزه ناهنجار و سالم موش صحرایی
	۶۶	۴-۴: جنین‌های جذب شده موش صحرایی
		۵-۴: تصویر استریومیکروسکوپی سطح شکمی مجموعه جنین نوزده روزه موش صحرایی پس از برداشتن فک پایین (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی) ۶۷
		۶-۴: تصویر استریومیکروسکوپی سطح شکمی دنده و ستون مهره‌های جنین نوزده روزه موش صحرایی (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی) ۶۸
	۶۸	۷-۴: تصویر استریومیکروسکوپی دنده‌های جنین ناهنجار نوزده روزه موش صحرایی (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی)
	۶۹	۸-۴: تصویر استریومیکروسکوپی دنده‌های جنین ناهنجار نوزده روزه موش صحرایی (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی)
		۹-۴: تصویر استریومیکروسکوپی نمای جانبی اندام قدامی جنین نوزده روزه موش صحرایی (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی) ۷۰
۷۱		۱۰-۴: تصویر استریومیکروسکوپی نمای جانبی اندام خلفی جنین نوزده روزه موش صحرایی (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز- آلسین آبی)

چکیده

نام خانوادگی: ثابت	نام: مژگان	شماره دانشجویی: ۸۶۷۹۱۲
عنوان پایان نامه: مطالعه اثر نیتروپروساید روی ناهنجاری زایی اسکلتی ناشی از فوروسماید در جنین موش صحرایی		
استاد راهنما: دکتر محمود خاکساری مهابادی		
اساتید مشاور: دکتر حسین نجف زاده		
درجه تحصیلی: دکترای حرفه‌ای	رشته: دامپزشکی	
دانشگاه: شهید چمران اهواز	دانشکده: دامپزشکی	
تاریخ فراغت از تحصیل: ۱۳۹۳/۶/۳۱	تعداد صفحه: ۹۱ صفحه	
کلید واژه‌ها: فوروسماید، نیتروپروساید، ناهنجاری‌های اسکلتی جنین، موش صحرایی.		
<p>فوروسماید به عنوان یک مدر دیورتیک و موثر بر قوس هنله بوده و در درمان فشارخون بالا، نارسایی کلیوی، نارسایی قلبی و سیروز که احتباس سدیم قابل توجه است، استفاده شده و موجب ناهنجاری‌های مادرزادی در انسان و حیوانات می‌شود. نیتروپروساید به عنوان دهنده نیتریک اکساید با اتساع عروق جفت و بهبود خون رسانی به جنین می‌تواند اختلالات خون رسانی و انقباضی جفت و رحم را کاهش دهد. هدف مطالعه حاضر پیشگیری یا کاهش ناهنجاری‌های ناشی از فوروسماید در جنین موش صحرایی به وسیله نیتروپروساید سدیم بود. این مطالعه بر روی ۲۸ سر موش صحرایی آبستن در ۴ گروه انجام شد که گروه‌ها شامل کنترل، فوروسماید، نیتروپروساید سدیم و فوروسماید به همراه نیتروپروساید بود. داروها در روزهای چهاردهم و شانزدهم آبستنی تجویز شدند. فوروسماید با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی و نیتروپروساید با دوز ۵/ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی استفاده شد. در روز نوزدهم آبستنی موش‌ها آسان کشی شدند و پس از استحصال جنین‌ها، قد و وزن آن‌ها تعیین شد و با روش رنگ آمیزی آلزین قرمز- آلیسین آبی رنگ آمیزی شدند. سپس اسکلت جنین‌های رنگ آمیزی شده با استفاده از دستگاه استریومیکروسکوپ از نظر ناهنجاری‌ها مورد مطالعه قرار گرفت.</p> <p>نتایج نشان داد درصد ناهنجاری‌های شکاف کام، دنده موج‌دار و کاهش استخوانی شدن اندام قدامی و خلفی در گروه دریافت کننده فوروسماید به ترتیب ۱۱/۱۱، ۸/۸۸ و ۲۰ درصد بود در حالی که درصد این ناهنجاری‌ها در گروه دریافت کننده فوروسماید به همراه نیتروپروساید سدیم به ترتیب ۷/۳۱، ۲۱/۹۵ و ۱۲/۱۹ درصد کاهش یافت.</p> <p>بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نیتروپروساید سدیم به طور معنی‌داری وقوع ناهنجاری‌های ناشی از فوروسماید را کاهش می‌دهد.</p>		

# فصل اول

## مقدمه و هدف

## فصل اول: مقدمه و هدف

فوروسماید<sup>۱</sup> یکی از قوی‌ترین و کاربردی‌ترین دیورتیک‌ها در پزشکی و دامپزشکی است و جزء مدرهای مؤثر بر قوس هنله محسوب می‌شود که برای درمان ادم، فشارخون بالا، افزایش کلسیم خون<sup>۲</sup>، افزایش پتاسیم خون<sup>۳</sup>، نارسایی حاد کلیوی و مصرف بیش از حد آنیون‌ها به کار می‌رود. فوروسماید دفع کلیوی آب، سدیم، پتاسیم، کلسیم، منیزیم، هیدروژن، آلومینیوم و بیکربنات را افزایش می‌دهد که اثرات ناهنجاری‌زایی آن در حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است، ولی اطلاعات اندکی در مورد ناهنجاری‌زایی آن در جنین انسان وجود دارد (Pulomb, ۲۰۰۸).

فوروسماید سبب ناهنجاری‌زایی جنینی در خرگوش، موش صحرایی و موش سوری می‌شود. فوروسماید با میزان ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن خرگوش‌ها سبب مرگ مادران و سقط جنین‌ها می‌شود.

فوروسماید موجب ناهنجاری‌زایی از جمله دنده موج‌دار کشنده<sup>۴</sup> در جنین‌ها می‌شود که آلکالوز متابولیک مادر در ایجاد این ناهنجاری نقش مهمی دارد (Nakatsuka و همکاران، ۱۹۹۳). گفته می‌شود که محدودیت جنین و تحت فشار قرار گرفتن آن در رحم می‌تواند در ایجاد دنده موج‌دار ناشی از فوروسماید دخالت داشته باشد (Nakatsuka, ۱۹۸۸).

از طرفی تجویز داروهای دهنده نیتریک اکساید می‌توانند با اتساع عروق جفت و بهبود خون‌رسانی به جنین برخی از اختلالات از جمله فشار خون را کاهش دهند (Payne و همکاران، ۲۰۰۳).

سدیم نیتروپروساید<sup>۵</sup> یک گشادکننده عروقی قوی بوده که به صورت تزریقی تجویز می‌شود و در درمان اورژانس-های فشار خون بالا و نیز نارسایی قلبی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد (متقی نژاد، ۱۳۹۱). سدیم نیتروپروساید عروق‌ها را گشاد کرده و به کاهش مقاومت عروق محیطی و بازگشت سیاهرگی می‌انجامد.

---

<sup>۱</sup> - Furosemide

<sup>۲</sup> - Hypercalcemia

<sup>۳</sup> - Hyperkalemia

<sup>۴</sup> - Wavy ribs

<sup>۵</sup> - Sodium nitroprosside (SNP)



با توجه به اینکه فوروسماید با تحت فشار قراردادن جنین و کاهش احتمال خون رسانی به جنین و سایر مکانیسم-ها موجب ناهنجاری‌های زایی از قبیل دنده موج‌دار می‌شود و نیتروپروساید با تأمین نیتریک اکسید سبب شلی رحم و اتساع عروق خونی جفت و احتمالاً خون رسانی بیشتر به جنین می‌شود، لذا در این مطالعه نقش نیتروپروساید روی ناهنجاری‌های اسکلتی ناشی از فوروسماید در جنین موش صحرایی ارزیابی شد.

## فصل دوم

### مروری بر منابع

## فصل دوم: مروری بر منابع

### الف - تراولوژی<sup>۶</sup>

تراولوژی شاخه‌ای از علم جنین شناسی و سم شناسی است که به تأثیر عوامل مختلف از جمله سموم بر روی جنین توجه دارد (نجف زاده ورزی و جوزایی، ۱۳۹۰).

ناهنجاری‌های مادرزادی، نقایص هنگام تولد و بد شکلی‌های مادرزادی همگی الفاظی هستند که با به کار بردن آن‌ها می‌توان اختلالات ساختمانی، رفتاری، عملکردی و متابولیکی را شرح داد. علم مطالعه‌ی این اختلالات، تراولوژی نام دارد. در ۲ تا ۳ درصد نوزادانی که زنده به دنیا می‌آیند، ناهنجاری‌های عمده‌ی ساختمانی وجود دارد و در ۲ تا ۳ درصد دیگر هم تا پایان سال پنجم تولد این ناهنجاری‌ها تشخیص داده می‌شوند که در مجموع ۴ تا ۶ درصد را تشکیل

---

<sup>6</sup> - Teratology

می‌دهند. نقایص زمان تولد اولین عامل مرگ و میر شیرخواران و مسئول مرگ حدود ۲۱ درصد از شیرخواران است. ضمناً پنجمین علت اصلی کاهش طول عمر بالقوه قبل از ۶۵ سالگی و یکی از علل اصلی معلولیت‌ها نیز محسوب می‌شوند. به علاوه به نژاد یا گروه خاصی وابستگی ندارند و میزان مرگ و میر ناشی از این نقایص برای آسیایی‌ها، سیاه پوستان آمریکایی، مردمان آمریکای لاتین، سفید پوستان و بومیان آمریکای شمالی یکسان می‌باشد (ابوالحسنی و همکاران، ۱۳۸۸).

با این که اغلب نقایص مادرزادی ساختمانی بوده و به طور ماکروسکوپی قابل تشخیص می‌باشند، نقایص آنزیمی و شیمیایی غیر قابل رؤیت، ممکن است وجود داشته باشد که این نقایص باعث اختلال اعمال شیمیایی و فیزیولوژیک می‌گردند.

آنومالی متابولیسم ممکن است مربوط به پروتئین‌ها، چربی‌ها و یا مواد رنگی باشد. محصول ناقص این متابولیسم-های غیر طبیعی یا در بدن جمع می‌شوند و باعث اختلال اعمال اعضای مختلف می‌گردند و یا دفع می‌شوند. آنومالی‌های فیزیکی و شیمیایی ممکن است ارثی باشند و یا در دوره‌ی زندگی داخل رحمی به وجود آمده باشند.

نقایصی را که جنین در موقع تولد دارد نقایص مادرزادی می‌گویند و نقایصی را که بعد از تولد به علت عوامل فیزیکی و شیمیایی و بیولوژیک کسب می‌کند، نقایص اکتسابی می‌نامند.

## الف-۱- تراژن‌ها<sup>۷</sup>

تراژن ماده یا عاملی است که برخورد جنین با آن تغییری دایمی در شکل یا عمل اعضای جنین به وجود آورد (Cunningham و همکاران، ۱۹۹۳).

براساس تعریف برای آنکه یک ماده یا فرایند، تراژن محسوب شود، می‌بایست:

<sup>7</sup>- Teratogen

۱. منجر به مجموعه‌ای مشخص از ناهنجاری‌ها شود، حاکی از آنکه جهت برخی از اعضای هدف انتخابی می‌باشد.

۲. اثرات خود را در مرحله‌ی خاصی از نمو جنین اعمال نماید، یعنی در طی دوره‌ی زمانی محدود اندام زایی یا ارگانوژنز اعضای هدف.

۳. میزان وقوع وابسته به دوز را نشان دهد (متقی نژاد، ۱۳۹۱).

## الف-۲- چگونگی عمل تراژن‌ها

ساکسن<sup>۸</sup> در سال ۱۹۷۶ در مورد عمل تراژن‌ها چنین بیان کرد که، تراژن‌ها از دو نظر باید مورد بررسی قرار گیرند تا چگونگی عمل آن‌ها در موجود زنده شناخته شود، که عبارتند از:

### ۱- محلی که تراژن‌ها عمل می‌کنند

برای عمل یک تراژن چهار منطقه اساسی وجود دارد:

**الف- جزء داخل سلولی:** یک تراژن می‌تواند بر زنجیره فعل و انفعالات متقابل میان هسته و سیتوپلاسم سلول که منجر به تولید متابولیت‌های خاصی می‌شود، اثر خود را اعمال نماید.

**ب- سطح سلول:** آزمایشات متعدد نشان داده است که سطح سلول در بسیاری از روندهای تکامل از قبیل شناسایی و مهاجرت اهمیت خاصی دارد.

**ج- ماتریکس خارج سلولی:** در بسیاری از بافت‌ها، ساختمان و عمل آن‌ها توسط ماتریکس خارج سلولی معین می‌شود و هر ماتریکسی ترکیب منحصر به بافت اختصاصی خود را داراست. بنابراین یک تراژن می‌تواند با دخالت در تولید یا بلوغ ماتریکس خارج سلولی روی عمل بافت اثر بگذارد.