

[20.1001.1.20080026.1401.15.4.1.1](https://doi.org/10.1001.1.20080026.1401.15.4.1.1)

## مروری بر مسمومیت آمونیاکی در ماهی علیرضا جهانبانی

دامپزشک، دانشجوی دوره دکتری تخصصی بیوشیمی، بخش بیوشیمی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۳۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱۵

### چکیده

مسمومیت آمونیاکی یکی از مسمومیت‌های رایج در ماهی است که به شکل حاد و مزمن خود را نشان می‌دهد. آمونیاک از منابع مختلف از جمله پسماندهای صنعتی، روان‌آب‌های کشاورزی، ماحصل تجزیه میکرواورگانیزم‌های ساکن در آب و همچنین به عنوان ماده دفعی نهایی حاصل از کاتابولیسم پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه در جانوران آبی وارد آب می‌شود. مسمومیت آمونیاکی بسته به غلظت این ماده با طیف گسترده‌ای از علائم همراه است. این علائم می‌تواند شامل تغییرات ساده رفتاری تا علائم شدید عصبی و مرگ را شامل شود. ماهی‌ها استراتژی‌های مختلفی را به هنگام بروز این مسمومیت در پیش می‌گیرند؛ کاهش تغذیه، کاهش متابولیسم پروتئین‌ها، سم‌زدایی آمونیاک و تبدیل آن به موادی با سمیت کمتر از جمله آنها می‌باشد. تقریباً تمام اندام‌های ماهی به مسمومیت با آمونیاک واکنش نشان می‌دهند، اما نقش اندام‌هایی مثل کبد، آبشش، عضلات و مغز در بروز علائم، کنترل شرایط و سم‌زدایی پررنگ‌تر است. شناخت سازوکارهای بیوشیمیایی این اندام‌ها در مواجهه با مسمومیت آمونیاکی و درک پاتوفیزیولوژی این مسمومیت به جلوگیری از بروز یا مدیریت آن در صورت وقوع می‌تواند کمک شایانی کند. البته همه گونه‌های ماهی واکنش یکسانی به مسمومیت آمونیاکی نشان نمی‌دهند و برخی گونه‌ها که مقاوم‌تر هستند می‌توانند گزینه‌های مناسب‌تری برای پرورش باشند.

**واژه‌های کلیدی:** ماهی، مسمومیت آمونیاکی، علائم، سم‌زدایی، سازوکارهای بیوشیمیایی

### مقدمه

آمونیاک برای جانوران آبی ماده ای سمی محسوب می‌شود. این ماده از منابع مختلف از جمله پسماندهای صنعتی، روان‌آب‌های کشاورزی، ماحصل تجزیه میکرواورگانیزم‌های ساکن در آب (آمونیاک برون‌زاد) و همچنین به عنوان ماده دفعی نهایی حاصل از کاتابولیسم پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه در جانوران آبی (آمونیاک درون‌زاد) وارد آب می‌گردد (Tsui و Randall, ۲۰۰۲). آمونیاک به دو شکل غیر یونیزه  $\text{NH}_3$  و یونیزه  $\text{NH}_4^+$  به صورت محلول در آب یافت می‌شود. این دو شکل مرتباً در واکنش تعادلی  $\text{NH}_3 +$

$\text{H}_3\text{O}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O}$  به یکدیگر تبدیل می‌شوند. مقدار pK این واکنش بین 9-9.5 است. بنابراین اینکه کدام شکل آمونیاک غالب باشد به pH محیط بستگی دارد. با افزایش آمونیاک آب pH و دمای آب زیاد می‌شود در نتیجه خطر مسمومیت با آمونیاک در آب قلبایی و دمای بالا بیشتر است (Chew و Ip, ۲۰۱۰). بیشتر اثرات سمی آمونیاک به شکل غیر یونیزه آن نسبت داده می‌شود که محلول در چربی است و به راحتی در غشای سلولی منتشر می‌گردد (Gao و همکاران, ۲۰۲۰). آمونیاک بعد از اکسیژن و کربن دی‌اکسید سومین گاز مهم تنفسی در ماهی است (Wood و Zhang, ۲۰۰۹). هنوز مکانیسم مولکولی

\*نویسنده مسئول: a-jahanbani@stu.scu.ac.ir

دقیق مسمومیت با آمونیاک در ماهی مشخص نیست (Jin و همکاران، ۲۰۱۷) اما مسمومیت با آمونیاک در صنعت پرورش ماهی، خصوصاً در سیستم‌های پرورشی بازیافت یکپارچه (Integrated recycling systems) بسیار حائز اهمیت است، چرا که تراکم بالای تعداد ماهی یا نقص در سیستم گردش، بازیافت و تصفیه آب که منجر به تجمع آمونیاک در استخر یا تانکرهای پرورش می‌شود، می‌تواند به راحتی منجر به مسمومیت کل گله شود (Ye و همکاران، ۲۰۱۷). غلظت بالای آمونیاک محیطی می‌تواند باعث افت تولید، کاهش رشد، سرکوب دستگاه ایمنی ماهی و حساس شدن به بیماری‌های عفونی، کاهش وزن‌گیری و در نهایت تشنج، کما و تلفات گله شود (Qin و همکاران، ۲۰۱۷؛ Chew و Ip، ۲۰۱۰).

آمونیاک تولیدی حاصل از کاتابولیسم پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه در بدن ماهی به خون هدایت شده و در نهایت از طریق سلول‌های آبشش به داخل آب منتشر می‌گردد. البته در شرایطی که آمونیاک محیطی به هر دلیلی افزایش یابد، جهت انتشار آمونیاک معکوس شده و مقدار زیادی آمونیاک از طریق آبشش و البته اپیتلیوم پوست به داخل خون راه پیدا می‌کند که در نهایت منجر به افزایش آمونیاک پلاسما و در موارد حاد بروز علائم مسمومیت با آمونیاک می‌شود (Chew و Ip، ۲۰۱۰؛ Wright، ۲۰۲۰). اگر افزایش آمونیاک ملایم باشد ابتدا ماهی سعی می‌کند با انجام واکنش‌های سم‌زدایی شرایط را تحمل کند، اما اگر غلظت آمونیاک فراتر از تحمل ماهی باشد و از آنجایی که اکثر گونه‌های ماهی استخوانی چرخه ساخت اوره (ماده دفعی نیتروژن دار کم خطرتر) را ندارند، آمونیاک به سرعت به عنوان یک سم، ماهی را با چالش جدی روبه‌رو می‌کند که می‌تواند تشنج، کما و نهایتاً مرگ ماهی را به دنبال داشته باشد (Smutna،

Vorlova و Svobodova، ۲۰۰۲). این درحالی است که ماهی‌ها در کل نسبت به پستانداران تحمل و سازگاری بیشتری به افزایش غلظت آمونیاک دارند. در بین گونه‌های مختلف ماهی برخی گونه‌ها نسبت به دیگر گونه‌ها توانایی تحمل غلظت بالاتر آمونیاک را دارند مانند *Opsanus beta* و *Porichthys notatus* و البته گونه‌هایی مانند *Corydoras schwartzi* نیز به آمونیاک حساس‌ترند (Souza-Bastos، Val و Wood، ۲۰۱۷؛ Wang و Walsh، ۲۰۰۰). غلظتی از آمونیاک خون که در آن شرایط، ماهی را مبتلا به مسمومیت آمونیاکی می‌دانند در گونه‌های مختلف متفاوت است، اما اکثر محققین افزایش ۵ تا ۱۰ برابر میزان آمونیاک نسبت به مقدار طبیعی (۰/۱-۰/۵ میلی‌گرم در لیتر) آن در خون را مسمومیت‌زا می‌دانند (Smutna، Vorlova و Svobodova، ۲۰۰۲).

ماهی‌ها در هنگام مسمومیت با آمونیاک برای دفاع از خود، استراتژی‌های مختلفی را به کار می‌گیرند. اکثر گونه‌ها از جنب و جوش خود می‌کاهند، از طرفی غذای کمتری می‌خورند تا پروتئین دریافتی خود از غذا را به حداقل برسانند، متابولیسم کلی بدن را کاهش می‌دهند تا آمونیاک تولیدی در سلول‌ها کمتر شود، همچنین سعی می‌کنند آمونیاک را به شکل موادی که سمیت کمتری دارند از جمله گلوتامین و گلوتامات تبدیل و آن را در بدن ذخیره کنند (Randall و Chew، Ip، ۲۰۰۱؛ Tsui و Randall، ۲۰۰۲). البته ماهی‌هایی که کبد آنها توانایی سنتز اوره دارد، آمونیاک خون را به اوره تبدیل و دفع کرده. اکثر ماهی‌های استخوانی فاقد این توانایی هستند اما گونه‌هایی مانند تیلپیا این توانایی را دارد (Wilkie، ۲۰۰۲).

هدف اصلی از ارائه این مقاله، فراهم آوردن منبعی منسجم به زبان فارسی در زمینه مسمومیت آمونیاکی

کمک کند. معمولاً در تحقیقاتی که قصد دارند رفتار ماهی‌ها را مطالعه کنند از دوربین‌هایی استفاده می‌شود که برای مدتی مشخص از زندگی ماهی‌ها در حوضچه پرورشی فیلم‌برداری کرده و در نهایت با استفاده از نرم افزارهای رایانه‌ای الگوی رفتار ماهی‌ها را تحلیل می‌کنند. البته برخی محققین از ردیاب‌هایی که بر روی ماهی نصب می‌شود نیز بهره می‌برند (Wood و Grobler، ۲۰۱۸). کاهش جنب و جوش، بی‌نظمی در حرکات و تغییر الگوی شنای روتین، سردرگمی در حرکت (Soler و همکاران، ۲۰۲۱)، کاهش سرعت شنا، کاهش مسافت طی شده، حرکت‌های انفجاری و حرکات عمودی به سمت سطح و عمق آب از مهمترین تغییرات در رفتار ماهی‌ها حین مسمومیت با آمونیاک است (Grobler و Wood، ۲۰۱۸؛ Hassan, Yalsuyi و Vajargah، ۲۰۱۶). علاوه بر این شنا دسته جمعی در سطح آب و سپس عصبانیت در تیلایپا (Jian-yu و همکاران، ۲۰۰۵)، حرکت به سمت سطح آب و سپس شیرجه زدن به عمق در کپور از الگوهای ثبت شده است (Kimmel و Isreali-Weinstein، ۱۹۹۸). در شرایط مسمومیت حاد با آمونیاک و یا در انتهای یک دوره طولانی تماس با آمونیاک، ساکن ماندن در نزدیکی کف استخر نیز گزارش شده است. اکثر گزارش‌ها عدم توجه ماهی به ذرات غذا و نخوردن غذا را نیز ذکر کرده‌اند (Eddy، ۲۰۰۵؛ Gesto و همکاران، ۲۰۲۰). در دوره‌های مسمومیت طولانی که رفتارهای اجتماعی مطالعه شده است، تغییر ساختارهای گروهی و عدم تشکیل سلسله مراتب اجتماعی در ماهی قزل آلابی جوان گزارش شده (Wood و Grobler، ۲۰۱۸). بعضی محققین این تغییرات رفتاری را به تغییرات هورمونی محور

در ماهی و خلاصه‌ای از سازوکارهای بیوشیمیایی و درک صحیح از پاتوفیزیولوژی این مسمومیت در اندام‌های مهم و حیاتی ماهی، برای افراد متخصصی که روزانه به شکل مستقیم درگیر امر پرورش آبزیان هستند و مطالعه منابع متعدد برای آنها زمان‌بر است و همچنین تهیه منبعی برای محققین و دانشجویان که به آخرین یافته‌های علمی در این زمینه دسترسی پیدا کنند.

### مواد و روش کار

مقالات انتخاب شده برای این منظور از سال ۱۹۷۵ میلادی تا پایان ماه آگوست ۲۰۲۱ جمع‌آوری شده و به این منظور کلمات کلیدی ammonia toxicity in fish, liver, brain, gill, skin and behavior در پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد به آدرس <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>، گوگل اسکالر به آدرس <https://scholar.google.com>، پایگاه استنادی جهان اسلام به آدرس <https://isc.ac> و اسکوپوس به آدرس <https://www.scopus.com/home.uri> جستجو شدند. حاصل این جستجو ۱۱۷ مقاله و دو کتاب بود که ۶۳ مورد از آنها برای تهیه این مقاله انتخاب شدند. عنوان و چکیده مقالات مطالعه شدند. مقالات با مطالب تکراری یا مخدوش حذف شدند. منابع انتخاب شده به‌طور کامل مطالعه و فیش برداری گردید. مطالب مهم از آن منابع اقتباس شدند. مطالب جمع‌آوری شده دسته بندی و به شکل پژوهش حاضر تنظیم گردید.

**مهمترین علائم رفتاری ماهی هنگام مسمومیت با آمونیاک:** به هنگام مسمومیت با آمونیاک تغییراتی در رفتار و الگوی شنای ماهی رخ می‌دهد که از نظر بالینی حائز اهمیت است، چراکه می‌تواند درکنار نتایج آزمایشگاهی به تشخیص مسمومیت با آمونیاک

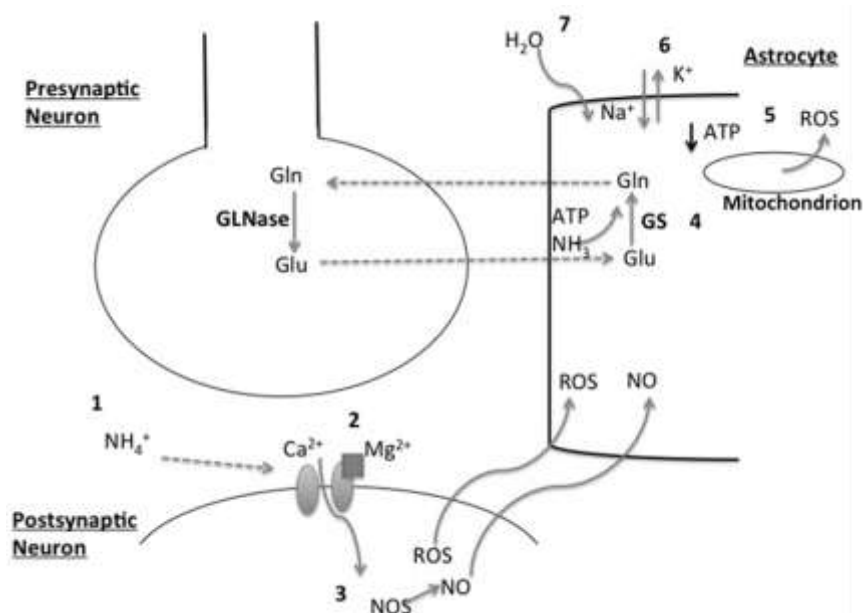
زمان گونه‌های اکسیژن واکنشگر Reactive Oxygen Species (ROS) مانند هیدروکسیل و گونه‌های نیتروژن واکنشگر Reactive Nitrogen Species (RNS) از جمله نیتریک‌اکسید در سلول زیاد می‌گردند. این عوامل استرس‌زا منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند. از طرف دیگر این رادیکال‌های آزاد به فضای بین سلولی نشت کرده و به راحتی از غشای آستروسیت‌ها گذر کرده و وارد آنها می‌شوند (Lisser و همکاران، ۲۰۱۷).

آستروسیت‌ها در این زمان خود سعی می‌کنند آمونیاک موجود را به گلوتامین تبدیل کنند. آنزیمی که این واکنش را انجام می‌دهد گلوتامین سنتاز است که برای فعالیت به ATP نیاز دارد. منبع تأمین‌کننده ATP، زنجیره انتقال‌الکترون میتوکندری است که با حضور رادیکال‌های آزاد و یون کلسیم، خود به محلی برای تولید رادیکال‌های آزاد بیشتر تبدیل شده و نمی‌تواند مقدار کافی ATP تأمین کند (Kosenko و همکاران، ۱۹۹۴؛ Marcaggi و Coles، ۲۰۰۱). حجم آمونیاک در سلول افزایش می‌یابد و از طرفی با کاهش ATP دیگر فعالیت‌های سلولی از جمله فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم ATPase نیز دچار مشکل شده و در نتیجه بالانس این دو یون (سدیم-پتاسیم) در دو طرف غشای سلول عصبی تغییر کرده و با تجمع سدیم در داخل سلول همراه است. سدیم با ایجاد فشار اسمزی آب مایع بین سلولی را به داخل آستروسیت‌ها می‌کشد که نتیجه آن تورم آستروسیت است. البته Aquaporin4 نیز به ورود بیشتر و سریع‌تر آب کمک می‌کند که در نمای بالینی خود را به شکل ادم مغزی همراه با تشنج، کما و مرگ نشان می‌دهد (Chen و همکاران، ۲۰۱۳). به شکل ۱ مراجعه شود.

هیپوتالاموس - هیپوفیز نسبت می‌دهند (Boulton و همکاران، ۲۰۱۵؛ Jones و Noakes، ۲۰۱۶).

**اختلال در سیستم عصبی در اثر مسمومیت آمونیاکی:** مکانیسم مسمومیت آمونیاکی در سطح سلولی - مولکولی در ماهی کمتر شناخته شده است، اما از محدود اندام‌هایی که سازوکار این مسمومیت در آن به خوبی مطالعه شده است مغز می‌باشد که شاید مدیون اهمیت مسمومیت آمونیاکی در پستانداران خصوصاً انسان است. تقریباً همان اتفاقاتی که به هنگام مسمومیت آمونیاکی در مغز انسان و موش صحرایی (رت) رخ می‌دهد (Braissant, Mclin و Cudalbu، ۲۰۱۳؛ Monfort و Hermenegildo، ۲۰۰۰؛ Felipo) در ماهی نیز پیشنهاد شد که بعد از تحقیقات درستی آن به اثبات رسید. رادیکال‌های آزاد در بروز علائم مسمومیت آمونیاکی مغز نقش اساسی را بازی می‌کنند (Ronan و همکاران، ۲۰۰۷).

هنگامی که غلظت آمونیاک در خون افزایش می‌یابد، با توجه به توانایی این ماده در عبور از سد خونی مغزی، مقدار آن در سیستم عصبی مرکزی زیاد می‌شود. در ابتدا سیستم عصبی طی فرآیند سم‌زدایی با تبدیل آمونیاک به اسید آمینه گلوتامین سعی می‌کند غلظت بالای آمونیاک را مدیریت کند، اما با افزایش پیوسته آن، آمونیاک در سیناپس‌های عصبی گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA) سلول‌های عصبی را بیش از حد تحریک می‌کند، تحریک زیاد این گیرنده منجر به نشت یون کلسیم به داخل این سلول‌ها شده، این حجم از کلسیم با تأثیر بر قسمت‌های مختلف سلول عصبی، به خصوص میتوکندری، سلول را وارد فاز استرس اکسیداتیو می‌کند (Wilkie و همکاران، ۲۰۱۱). در این

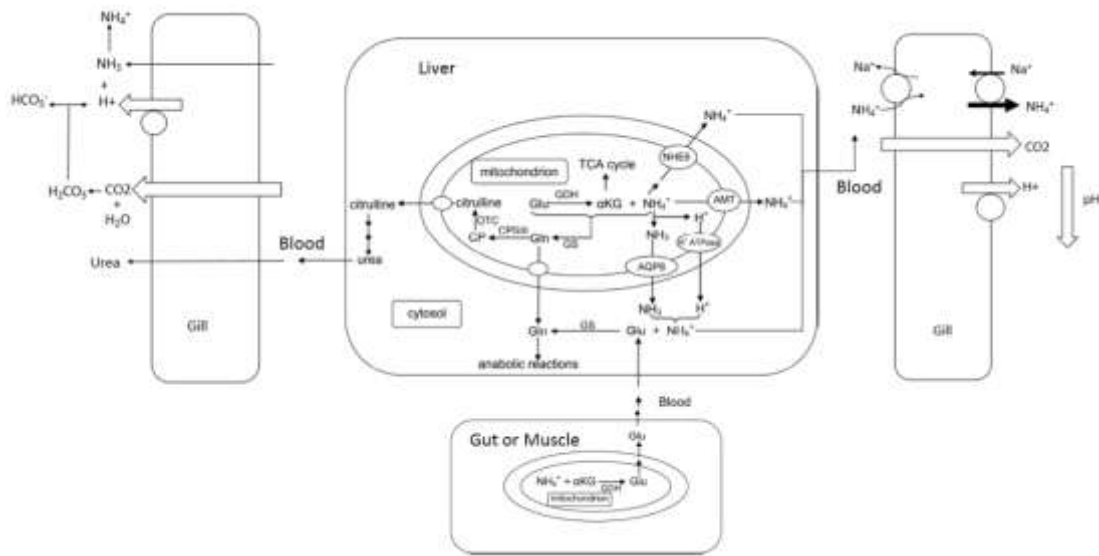


شکل ۱- مکانیسم مولکولی تاثیر آمونیاک بر سلول‌های عصبی (Sidhu, ۲۰۱۲)

کبد در شرایط عادی آمونیاکی را که در اندام‌های دیگر (مغز، عضلات، روده، کلیه و...) تولید و سپس به شکل اسید آمینه گلوتامین و آلانین تبدیل شده را از طریق خون دریافت می‌کند و با فرآیند دامیناسیون و با حضور آنزیم‌های مؤثر در ترانس آمیناسیون و دامیناسیون از جمله گلوتامات دهیدروژناز کبدی، آمونیاک آنها را استخراج کرده و به همراه آمونیاک حاصل از متابولیسم اسیدهای آمینه در خود کبد، به شکل یون آمونیوم  $\text{NH}_4^+$  تبدیل و آن را به داخل خون وارد کرده تا از طریق آبشش دفع شود (Campbell, ۱۹۹۷؛ Aster, Campbell, Vorhaben و Ip, ۱۹۸۳؛ Chew, ۲۰۱۰). از طرفی در گونه‌های معدودی از ماهیان استخوانی (مانند تیلاپیا و خانواده air-breathing fish) که توانایی انجام چرخه اوره را دارند، کبد که تنها جایگاه انجام این چرخه است، آمونیاک را به اوره، ماده سمی کم خطرتر نسبت به آمونیاک تبدیل و دفع می‌کند (Griffith, ۱۹۹۱). به شکل ۲ مراجعه شود.

علاوه بر مکانیسم فوق تغییر در تولید پیامبرهای عصبی و متابولیت‌های دفعی آنها نیز گزارش شده است. کاهش پیش‌ساز سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتوفان) و به دنبال آن کاهش ترشح سروتونین و در عین حال افزایش فعالیت آنزیم مونوآمین اکسیداز که تبدیل سروتونین به ۵- هیدروکسی اندول استیک اسید را کاتالیز می‌کند، ذکر کرده‌اند. در واقع افزایش آمونیاک منجر به کاهش ساخت سروتونین و همزمان افزایش تجزیه سروتونین‌های موجود می‌شود. این‌ها را زمینه‌ساز تغییرات رفتاری برآورد کرده‌اند (Ronan و همکاران، ۲۰۰۷). قابل ذکر است مسمومیت آمونیاکی منجر به تجمع پراکسید هیدروژن و مالون دی-آلدئید در مغز می‌گردد که مغز پاسخ چندانی به این عوامل اکسیدانی نمی‌دهد و آسیب اکسیدانی تشدید می‌گردد (Lisser و همکاران، ۲۰۱۷؛ Sinha و همکاران، ۲۰۱۵).

واکنش کبد در مسمومیت با آمونیاک: ۵۰ تا ۷۰ درصد آمونیاک بدن ماهی توسط کبد تولید می‌شود می‌دانند (Svobodova و Vorlova, Smutna, ۲۰۰۲).



شکل ۲- نمای کلی متابولیسم آمونیاک در اندام‌های مختلف ماهی (Ip و Chew، ۲۰۱۰؛ Chew و همکاران، ۲۰۰۵)

انرژی نیاز دارد (Liming و Buckley, Whitmore، ۱۹۷۹؛ Jin و همکاران، ۲۰۱۷؛ Moraes و همکاران، ۲۰۱۶). به همین دلیل بعد از بر طرف شدن شرایط مسمومیت آمونیاکی، سلول‌های کبدی با کاهش چشم‌گیر ذخایر گلیکوژن روبه‌رو می‌شوند که مشاهدات بافت‌شناسی آن را تأیید می‌کند (Ozkul و Benli, Koks، ۲۰۰۸). از طرف دیگر استرس افزایش آمونیاک محیطی در میان‌مدت، منجر به افزایش ترشح کورتیزول و آدرنالین شده، افزایش این هورمون‌ها موجب تخریب و تجزیه پروتئین‌ها در عضلات و دیگر اندام‌ها می‌شود، مسئله‌ای که باعث افزایش آمونیاک ناشی از کاتابولیسم اسیدهای آمینه شده، بنابراین کبد با مقادیر بیشتر آمونیاک یا حاملین آن روبه‌رو می‌گردد (Bernier و Williams, Bonhar، ۲۰۱۷). افزایش آمونیاک استرسی است که به شدت ذخایر آنتی‌اکسیدانی را کاهش و به دنبال آن فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد (Sinha و همکاران، ۲۰۱۵). کبد در حالت طبیعی یکی از مهمترین اندام‌های مقابله‌کننده با اکسیدان‌هاست. کبد در زمان مسمومیت آمونیاکی نقش پررنگ‌تری برعهده

هنگام مسمومیت آمونیاکی کبد در واقع یک اندام پشتیبان است که فرآیند سم‌زدایی که در اندام‌های دیگر شروع شده است را تکمیل می‌کند. علاوه بر این هنگامی که غلظت آمونیاک درون‌زاد خون بالا می‌رود کبد مقدار زیادی از آمونیاک خون را برداشته و به اشکال گلوتامات، گلوتامین و اسپاراتات در خود ذخیره می‌کند (Chew و همکاران، ۲۰۰۵؛ Tsui و Randall، ۲۰۰۲)، افزایش بیان ژن و افزایش فعالیت آنزیم‌های گلوتامات دهیدروژناز کبدی، گلوتامین سنتاز و اسپاراتات آمینوترانسفراز شاهد این ادعا است. هنگام مسمومیت آمونیاکی، کبد علاوه بر آنکه تولید و دفع آمونیاک خود را، با کاهش متابولیسم پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه به حداقل می‌رساند، مقداری از آمونیاک خون را نیز برمی‌دارد و در خود به شکل اسیدهای آمینه ذخیره می‌کند تا غلظت آمونیاک خون کاهش یابد (Guo و همکاران، ۲۰۲۰؛ Toh, Chew, Ip و Toh، ۲۰۱۱). کبد هنگام مسمومیت آمونیاکی با فعال کردن روند گلیکوژنولیز سعی می‌کند گلوکز خون را در سطح طبیعی حفظ کند. در شرایط مسمومیت بدن با بحران انرژی مواجه است و البته فرآیند سم‌زدایی نیز به

می‌گیرد که از جمله می‌توان به: کاهش مقدار گلوکاتایون احیاء، NADPH و مقدار کلی اسیدآسکوربیک سلول‌های کبدی و افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز اشاره کرد (Cheng و همکاران، ۲۰۱۵؛ Sinha و همکاران، ۲۰۱۵).

#### نقش آبشش در مقابله با مسمومیت آمونیاکی:

آبشش‌ها مهمترین اندام دفع آمونیاک محسوب شده که آمونیاک را از طریق انتشار به داخل آب دفع می‌کنند. البته نباید فراموش کرد که آبشش‌ها خود به تنهایی ۲۵ درصد آمونیاک کل بدن ماهی را نیز تولید می‌کنند (Evans, Piermarini و Choe، ۲۰۰۵). مقدار ناچیزی آمونیاک و اوره از طریق کلیه و پوست ماهی نیز دفع می‌گردد (Wood و Evans، ۱۹۹۳). در شرایطی که تولید آمونیاک در داخل بدن ماهی به هر دلیلی افزایش پیدا کند و یا تعادل بین تولید و دفع آمونیاک برهم خورد، در پاسخ به این اتفاق، سرعت انتشار آمونیاک که به راحتی از غشای سلول‌های آبششی عبور می‌کنند بیشتر می‌شود (Chew و Ip، ۲۰۱۰؛ Wood و Evans، ۱۹۹۳). علاوه بر انتشار، عبور کنارسلولی، عبور از طریق ۱ Aquaporin و همچنین دفع آمونیاک به کمک تبادلگرهای  $NH_4/Na$  و  $NH_4/H$ ، عبور به روش وزیکولی و دفع فعال آمونیاک به کاهش غلظت آن در خون کمک می‌کند (Evans, Piermarini, Choe و Ip، ۲۰۰۵؛ Chew و Ip، ۲۰۱۰). نقش گلیکوپروتئین‌های رزوس (Rhesus glycoproteins (Rh proteins) در دفع آمونیاک که در هنگام افزایش آمونیاک خون، هم تعداد و هم mRNA آنها در سلول‌های آبشش به شکل معناداری زیاد می‌شود (Edwards و همکاران، ۲۰۱۵؛ Wood و همکاران، ۲۰۱۳) بسیار مهم است.

آمونیاک دفع شده در محیط اسیدی مجاور بدن ماهی بلافاصله یک هیدروژن دریافت می‌کند و به

شکل یون آمونیوم تبدیل شده که بازگشت آنها از طریق غشای سلول‌های اپیتلیوم آبشش‌ها سخت می‌گردد (به شکل ۲ مراجعه شود) این محیط اسیدی اطراف بدن ماهی با کمک ترشح هیدروژن توسط غدد موجود در سر، سطح بدن و پمپ‌های هیدروژن سلول‌های آبشش ماهی فراهم می‌شود (Wilkie، ۲۰۰۲). اما زمانی که غلظت آمونیاک محیطی بسیار زیاد افزایش یابد، این لایه اسیدی چندان مؤثر نیست و آمونیاک محلول در آب به آبشش‌ها می‌رسد و با توجه به قوانین انتشار وارد سلول‌های آبشش و سپس خون می‌شود (Wood و همکاران، ۲۰۱۳؛ Zhang و Wood، ۲۰۰۹). (قابل ذکر است، مکانیسم‌های مولکولی دقیق دفع آمونیاک در آبشش ماهی دریایی با ماهی آب‌شیرین و ماهی‌های *air-breathing fish* تفاوت دارند و در اینجا کلیت بخش‌های مشترک آنها در نظر گرفته شده است) (Wehrauch, Wilkie و Walsh، ۲۰۰۹). بنابراین آبشش‌ها در آلودگی محیطی با آمونیاک، محل اصلی ورود این سم به داخل بدن هستند. سلول‌های اپیتلیوم آبشش با بازآرایی چربی‌های غشای خود (کلسترول و فسفولیپیدها) و تغییر سیالیت و نفوذپذیری سعی می‌کنند تا حدی در مقابل هجوم آمونیاک به داخل بدن مقاومت کنند، البته این تغییرات جزئی از روند سازگاری با شرایط جدید نیز محسوب می‌شوند و نیز تا حدی مفید هستند اما در غلظت‌های بسیار بالای آمونیاک محیطی، تأثیر چندان‌ی ندارند (Ip و همکاران، ۲۰۰۴). همراه با ورود غلظت بالای آمونیاک به آبشش‌ها که یک استرس است، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی در این اندام نیز اوج گرفته و سطح فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکناز افزایش می‌یابد (Ching و همکاران، ۲۰۰۹). در هر حال، در شرایطی که غلظت آمونیاک بالا رود و سیستم‌های دفاعی ماهی از جمله سیستم آنتی‌اکسیدانی آبشش‌ها

اسیدهای چرب اشباع فسفولیپیدهای غشا بیشتر است (Ip و همکاران، ۲۰۰۴؛ Wright، ۲۰۲۰).

### تغییرات متابولیکی عضلات به هنگام مسمومیت

آمونیاکی: عضلات حدود ۶۰ درصد کل توده بدن ماهی را به خود اختصاص داده‌اند، بنابراین متابولیسم، مواد مصرفی و دفعی آنها نقش مهمی در هموستاز کلی بدن ماهی دارد (Chew و همکاران، ۲۰۰۹؛ Miramontes و همکاران، ۲۰۲۰). عضله یکی از مهمترین منابع تولیدکننده آمونیاک است. از طرفی از آنجا که این بافت آنزیم‌های گلوتامات دهیدروژناز عضلانی و آنزیم گلوتامین سنتاز دارد، در سم‌زدایی و کنترل غلظت آمونیاک نقش مهمی دارد (Miramontes و همکاران، ۲۰۲۰؛ Saha, Dutta و Bhattacharjee، ۲۰۰۲). عضلات با تبدیل آمونیاک به اسیدهای آمینه گلوتامات و گلوتامین، در واقع حجم زیادی از آمونیاک را در خود ذخیره کرده و به تدریج با آزاد کردن گلوتامات به خون که مقصد آن کبد است از این حجم می‌کاهند. بنابراین نقش عضلات در هنگام مسمومیت آمونیاکی در ماهی مهمتر از نقش آن در پستانداران و پرندگان است. عضلات ماهی در مقایسه با عضلات پستانداران و پرندگان آسیب‌پذیری کمتری نسبت به آمونیاک دارند (Miramontes و همکاران، ۲۰۲۰).

اما آنچه که نقش عضلات را در زمان مسمومیت آمونیاکی برجسته‌تر می‌کند بحران انرژی است. آمونیاک سبب‌هایپوکسی شده که منجر می‌گردد عضلات با کمبود اکسیژن و به تبع آن با کمبود ATP مواجه شوند. در چنین شرایطی عضلات برای جبران این کمبود به سراغ منابعی مانند فسفاژن‌ها می‌روند (Chezhian و Senthamilselvan، ۲۰۱۴). مسـیر گلیکولیز به منظور جبران کمبود ATP فعال شده و به دنبال آن مصرف ATP افزایش می‌یابد. با مصرف ATP مقدار زیادی AMP تولید شده و این حجم از

نتواند از اثرات مضر آمونیاک بکاهد، آبخش‌ها ابتدا دچار ادم شده، سپس تیره و سیاه می‌شوند و در نهایت نکرور رخ می‌دهد (Kovacs-Gayer، ۱۹۸۴).

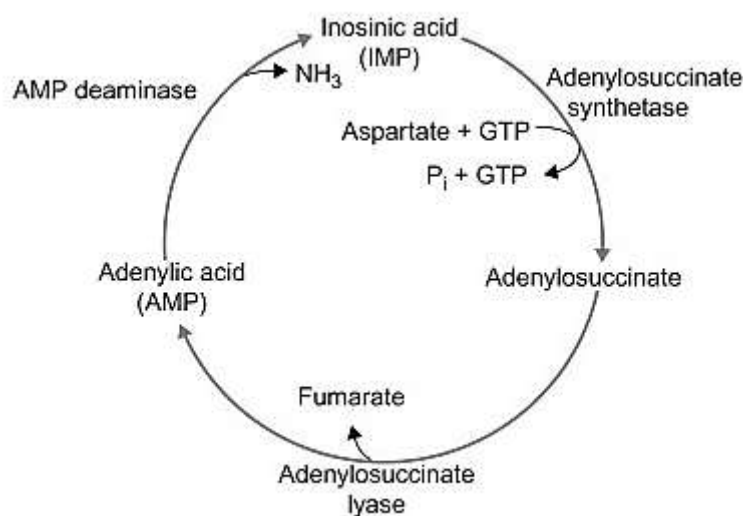
**نقش پوست در مقابله با مسمومیت آمونیاکی:** پوست علاوه بر نقش حفاظتی خود در دفع مواد دفعی نیتروژن‌دار از جمله آمونیاک، خصوصاً در air-breathing fish و lungfish or amphibious fish نقش مهمی ایفا می‌کند (Wood و Glover, Bucking، ۲۰۱۳). با افزایش غلظت آمونیاک درون‌زاد، بیان ژن و به دنبال آن تعداد (Rh proteins) هم در غشای سمت داخلی و هم در غشای سمت خارجی سلول‌های اپیتلیوم پوست که در تماس با محیط خارج هستند، افزایش می‌یابد تا دفع آمونیاک از طریق آنها سرعت گیرد (Michele Nawata و همکاران، ۲۰۱۰).

در اکثر گونه‌ها آمونیاک حاصل از متابولیسم این بافت، از طریق خود پوست دفع می‌شود و وارد جریان عمومی خون نمی‌گردد (Giacomin و همکاران، ۲۰۲۱). وقتی غلظت آمونیاک محیطی بالا رود، از تعداد ناقلین آمونیاک موجود در سطح بیرونی سلول‌های اپیتلیوم پوست کاسته می‌شود تا از ورود آمونیاک محیطی جلوگیری کنند (Nawata, Wood و O'Donnell، ۲۰۱۰). علاوه بر آن در پژوهشی که بر Giant mudskipper انجام شده، ثابت شده است که مقدار کلسترول غشاء افزایش می‌یابد که نفوذپذیری و سیالیت غشاء را کاهش می‌دهد که به نوعی عملی تدافعی در برابر غلظت بالای آمونیاک محیطی است. تغییر دیگر در غشاء تغییر ترکیب شیمیایی فسفولیپیدهای غشایی است. کاهش مقدار فسفاتیدیل اتانول آمین و در مقابل افزایش فسفاتیدیل سرین که منجر به پایداری بیشتر غشاء می‌گردد، از جمله این تغییرهاست. در ماهی‌هایی که تحمل بیشتری نسبت به غلظت بالای آمونیاک دارند دیده شده است که، نسبت



بخشند. بنابراین سلول‌های عضلانی در شرایط مسمومیت با آمونیاک هم در جایگاه تولیدکننده و هم خنثی‌کننده آمونیاک قرار می‌گیرند. البته سلول‌های عضلانی برخی از گونه‌های ماهی مانند *Alcolapia grahami* با داشتن آنزیم کرباموئیل فسفات سنتاز III (Campbell, ۱۹۹۷؛ Lindley و همکاران، ۱۹۹۹).

AMP توسط آنزیم AMP Deaminase به Inosine monophosphate (IMP) تبدیل می‌شود. ضمن انجام این واکنش آمونیاک آزاد شده که در کنار آمونیاک محیطی شرایط سلول را سخت‌تر می‌کند (Lushchak, Bahnjukova و Storey، ۱۹۹۸). (به شکل ۳ مراجعه شود) سلول‌های عضلانی با به کارگیری آنزیم‌های گلوتامات دهیدروژناز و سپس گلوتامین سنتاز سعی می‌کنند با کم کردن غلظت آمونیاک شرایط را بهبود



شکل ۳- چرخه فعالیت آنزیم AMP Deaminase در عضله (Bhagavan و Ha، ۲۰۱۵)

منشا می‌گیرند. شدیدترین و کشنده‌ترین علائم مسمومیت با آمونیاک از جمله تشنج و کما نیز مربوط به این دستگاه است. عوارضی که به دلیل تجمع رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهند، بر اهمیت ضرورت وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در جیره غذایی ماهی را یادآوری می‌کند. علاوه بر دستگاه عصبی، آنتی‌اکسیدان‌ها به کبد و آبشش‌ها نیز در مقابله با مسمومیت آمونیاکی کمک شایانی می‌کنند. کبد به عنوان یک اندام کلیدی در متابولیسم پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه در کنار عضلات که حجم بزرگی از پروتئین‌ها را دربر دارند و آبشش که کار اصلی دفع آمونیاک را انجام می‌دهد، نقش مهمی بازی می‌کند.

### جمع‌بندی

افزایش آمونیاک در استخرها و مخازن پرورش ماهی در ابتدا می‌تواند منجر به ایجاد استرس در ماهی شود و در صورتی که غلظت آن بالاتر رود می‌تواند سبب مسمومیت و عوارض ناشی از آن گردد. با توجه به شناختی که از منابع آمونیاک وجود دارد می‌توان با مدیریت صحیح از وقوع چنین مسمومیتی جلوگیری کرد، اما در صورت وقوع آن با توجه به سازوکار بیوشیمیایی و پاتوفیزیولوژی این مسمومیت که تا حدی در این پژوهش به تفکیک اندام‌ها بحث شد، می‌توان از بروز علائم شدیدتر جلوگیری کرد. بسیاری از علائم ظاهری و تغییر در رفتار ماهی‌های مسموم شده با آمونیاک احتمالاً از تغییرات در دستگاه عصبی

گونه‌هایی برای پرورش که به طور طبیعی تحمل بیشتری به مسمومیت آمونیاکی دارند نکته مهم دیگری است که از این پژوهش برداشت می‌گردد. گستردگی تغییرات مولکولی و وجود نقاط مبهم که ضمن مسمومیت آمونیاکی در اندام‌های مختلف مشاهده می‌شود، ضرورت انجام تحقیقات بیشتر در ارتباط با این مسمومیت را یادآوری می‌کنند.

توجه به سلامت کبد و آبشش‌ها در مدیریت شرایط احتمالی مسمومیت آمونیاکی اهمیت دارد. شاید در مسمومیت حاد علائم به سرعت پیش‌روند و خسارت رخ دهد، اما در مسمومیت‌های مزمن سلامت کبد و آبشش می‌تواند از خسارت و تلفات زیاد جلوگیری کند. با توجه به اینکه محصول نهایی متابولیسم پروتئین‌ها آمونیاک است، بنابراین تنظیم میزان این ماده در جیره غذایی اهمیت دوچندان دارد. انتخاب

### منابع

- Benli, A.Ç.K., Köksal, G., Özkul, A., 2008. Sublethal ammonia exposure of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.): Effects on gill, liver and kidney histology. *Chemosphere* 72 (9), 1355-1358.
- Bhagavan, N.V., Chung-Eun, Ha., 2015. *Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases* (Academic Press).
- Boulton, K., Couto, E., Grimmer, A.J., Earley, R.L., Canario, A.V.M., Wilson, A.J., Walling, C.A., 2015. How integrated are behavioral and endocrine stress response traits? A repeated measures approach to testing the stress-coping style model. *Ecology and Evolution* 5, 33-618.
- Braissant, O., McLin, V.A., Cudalbu, C., 2013. Ammonia toxicity to the brain. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 36, 595-612.
- Buckley, J.A., Whitmore, C.M., Liming, B.D., 1979. Effects of prolonged exposure to ammonia on the blood and liver glycogen of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology* 63, 297-303.
- Campbell, J.W., 1997. Mitochondrial ammonia metabolism and the proton-neutral theory of hepatic ammonia detoxication. *Journal of Experimental Zoology* 21, 278-308.
- Campbell, J.W., Aster, P.L., Vorhaben, J.E., 1983. Mitochondrial ammoniogenesis in liver of the channel catfish *Ictalurus punctatus*. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 244(5), 709-717.
- Chen, X.L., Wee, N.L., Hiong, K.C., Ong, J.L., Chng, Y.R., Ching, B., Wong, W.P., Chew, S.F., Ip, Y.K., 2013. Properties and expression of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ -subunit isoforms in the brain of the swamp eel, *Monopterus albus*, which has unusually high brain ammonia tolerance. *PLoS One* 8(12), p.e84298.
- Cheng, C.H., Yang, F.F., Ling, R.Z., Liao, S.A., Miao, Y.T., Ye, C.X., Wang, A.L., 2015. Effects of ammonia exposure on apoptosis, oxidative stress and immune response in pufferfish (*Takifugu obscurus*). *Aquatic Toxicology* 164, 61-71.
- Chew, S.F., Tng, Y.Y., Wee, N.L., Wilson, J.M., Ip, Y.K., 2009. Nitrogen metabolism and branchial osmoregulatory acclimation in the juvenile marble goby, *Oxyeleotris marmorata*, exposed to seawater. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 154(3), 360-369.
- Chew, S.F., Wilson, J.M., Ip, Y.K., Randall, D.J., 2005. Nitrogen excretion and defense against ammonia toxicity. *Fish Physiology* 21, 307-395.
- Ching, B., Chew, S.F., Wong, W.P., Ip, Y.K., 2009. Environmental ammonia exposure induces oxidative stress in gills and brain of *Boleophthalmus boddarti* (mudskipper). *Aquatic Toxicology* 95(3), 203-212.
- Eddy, F.B., 2005. Ammonia in estuaries and effects on fish. *Journal of Fish Biology*, 67(6), 1495-1513.
- Edwards, S.L., Arnold, J., Blair, S.D., Pray, M., Bradley, R., Erikson, O., Walsh, P.J., 2015. Ammonia excretion in the Atlantic hagfish (*Myxine glutinosa*) and responses of an Rhc glycoprotein. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 308(9), 769-778.
- Evans, D.H., Piermarini, P.M., Choe, K.P., 2005. The multifunctional fish gill: dominant site of gas exchange, osmoregulation, acid-base regulation, and excretion of nitrogenous waste. *Physiological Reviews* 85(1), 97-177.

- Gao, J., Zhu, Y., Guo, Z., Xu, G., Xu, P., 2020. Transcriptomic analysis reveals different responses to ammonia stress and subsequent recovery between *Coilia nasus* larvae and juveniles. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 230, p.108710.
- Gesto, M., Zupa, W., Alfonso, S., Spedicato, M.T., Lembo, G., Carbonara, P., 2020. Using acoustic telemetry to assess behavioral responses to acute hypoxia and ammonia exposure in farmed rainbow trout of different competitive ability. *Applied Animal Behaviour Science* 230, p.105084.
- Glover, C.N., Bucking, C., Wood, C.M., 2013. The skin of fish as a transport epithelium: a review. *Journal of Comparative Physiology B* 183(7), 877-891.
- Griffith, R.W., 1991. Guppies, toadfish, lungfish, coelacanths and frogs: a scenario for the evolution of urea retention in fishes. In *The biology of *Latimeria chalumnae* and evolution of coelacanths* (pp. 199-218). Springer, Dordrecht.
- Grobler, J.M., Wood, C.M., 2018. The effects of high environmental ammonia on the structure of rainbow trout hierarchies and the physiology of the individuals therein. *Aquatic Toxicology* 195, 77-87.
- Guo, H., Lin, W., Wu, X., Wang, L., Zhang, D., Li, L., Li, D., Tang, R., Yang, L., Qiu, Y., 2020. Survival strategies of Wuchang bream (*Megalobrama amblycephala*) juveniles for chronic ammonia exposure: Antioxidant defense and the synthesis of urea and glutamine. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 230, p.108707.
- Ha, C.E., Bhagavan, N.V., 2011. *Essentials of medical biochemistry: with clinical cases*. Academic Press.
- Hassan, R., Yalsuyi, A.M. and Vajargah, M.F., 2016. Behavioral Responses of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) in the Face of Some Environmental Factors (Temperature and Dissolved Ammonia). *Environmental Science Indian Journal* 12(12), p.128.
- Hermenegildo, C., Monfort, P., Felipo, V., 2000. Activation of N-methyl-D-aspartate receptors in rat brain in vivo following acute ammonia intoxication: Characterization by in vivo brain microdialysis. *Hepatology* 31(3), 709-715.
- Ip, A.Y., Chew, S.F., 2010. Ammonia production, excretion, toxicity, and defense in fish: a review. *Frontiers in Physiology* 1, p.134.
- Ip, Y.K., Chew, S.F., Randall, D.J., 2001. Ammonia toxicity, tolerance, and excretion. *Fish Physiology* 20, 109-148.
- Ip, Y.K., Randall, D.J., Kok, T.K., Barzaghi, C., Wright, P.A., Ballantyne, J.S., Wilson, J.M., Chew, S.F., 2004. The giant mudskipper *Periophthalmodon schlosseri* facilitates active NH<sub>4</sub><sup>+</sup> excretion by increasing acid excretion and decreasing NH<sub>3</sub> permeability in the skin. *Journal of Experimental Biology* 207(5), 787-801.
- Israeli-Weinstein, D., Kimmel, E., 1998. Behavioral response of carp (*Cyprinus carpio*) to ammonia stress. *Aquaculture* 165(1-2), 81-93.
- Jian-yu, X., Xiang-wen, M., Ying, L., Shao-rong, C., 2005. Behavioral response of tilapia (*Oreochromis niloticus*) to acute ammonia stress monitored by computer vision. *Journal of Zhejiang University Science B*, 6(8), 812-816.
- Jin, J., Wang, Y., Wu, Z., Hergazy, A., Lan, J., Zhao, L., Liu, X., Chen, N., Lin, L., 2017. Transcriptomic analysis of liver from grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) exposed to high environmental ammonia reveals the activation of antioxidant and apoptosis pathways. *Fish & Shellfish Immunology* 63, 444-451.
- Kosenko, E., Kaminsky, Y., Grau, E., Miñana, M.D., Marcaida, G., Grisolia, S., Felipo, V., 1994. Brain ATP depletion induced by acute ammonia intoxication in rats is mediated by activation of the NMDA receptor and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. *Journal of Neurochemistry*, 63(6), 2172-2178.
- Kovacs-Gayer, E., 1984. Histopathological differential diagnosis of gill changes with special regard to gill necrosis. In *Symposia Biologica Hungarica*.
- Lindley, T.E., Scheiderer, C.L., Walsh, P.J., Wood, C.M., Bergman, H.L., Bergman, A.L., Laurent, P., Wilson, P., Anderson, P.M., 1999. Muscle as the primary site of urea cycle enzyme activity in an alkaline lake-adapted tilapia, *Oreochromis alcalicus grahami*. *Journal of Biological Chemistry* 274(42), 29858-29861.
- Lisser, D.F., Lister, Z.M., Pham-Ho, P.Q., Scott, G.R., Wilkie, M.P., 2017. Relationship between oxidative stress and brain swelling in goldfish (*Carassius auratus*) exposed to high environmental ammonia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 312(1), 114-124.
- Lushchak, V.I., Bahnjukova, T.V., Storey, K.B., 1998. Effect of hypoxia on the activity and binding of glycolytic and associated enzymes in sea scorpion tissues. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 31, 1059-1067.

- Lushchak, V.I., Smirnova, Y.D., Storey, K.B., 1998. AMP-deaminase from sea scorpion white muscle: properties and redistribution under hypoxia. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 119(3), 611-618.
- Marcaggi, P., Coles, J.A., 2001. Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells, and role in signalling. *Progress in Neurobiology* 64(2), 157-183.
- Marina, G., Glover, C.N., Goss, G.G., Zimmer, A.M., 2021. The skin of adult rainbow trout is not a significant site of ammonia clearance from the blood. *Journal of Fish Biology* 99(4), 1529-1534.
- Michele Nawata, C., Hirose, S., Nakada, T., Wood, C.M., Kato, A., 2010. Rh glycoprotein expression is modulated in pufferfish (*Takifugu rubripes*) during high environmental ammonia exposure. *Journal of Experimental Biology* 213(18), 3150-3160.
- Miramontes, E., Mozdziaik, P., N Petitte, J., Kulus, M., Wiczorkiewicz, M., Kempisty, B., 2020. Skeletal muscle and the effects of ammonia toxicity in fish, mammalian, and avian species: A comparative review based on molecular research. *International Journal of Molecular Sciences* 21(13), p.4641.
- Moraes, F.D., Rossi, P.A., Figueiredo, J.S., Venturini, F.P., Cortella, L.R., Moraes, G., 2016. Metabolic responses of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) exposed to phenol and post-exposure recovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 88, 865-875.
- Nawata, C.M., Wood, C.M., O'Donnell, M.J., 2010. Functional characterization of Rhesus glycoproteins from an ammoniotelic teleost, the rainbow trout, using oocyte expression and SIET analysis. *Journal of Experimental Biology*, 213(7), 1049-1059.
- Noakes, D.L., Jones, K.M., 2016. Cognition, learning, and behavior. In *Fish physiology* (Vol. 35, pp. 333-364). Academic Press.
- Qin, C.J., Shao, T., Wang, Y.M., Yang, Q., Bu, P., 2017. Effect of ammonia-N on histology and expression of immunoglobulin M and component C3 in the spleen and head kidney of *Pelteobagrus vachellii*. *Aquaculture Reports* 8, 16-20.
- Randall, D.J., Tsui, T.K.N., 2002. Ammonia toxicity in fish. *Marine Pollution Bulletin* 45(1-12), 17-23.
- Ronan, P.J., Gaikowski, M.P., Hamilton, S.J., Buhl, K.J., Summers, C.H., 2007. Ammonia causes decreased brain monoamines in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Brain Research* 1147, 184-191.
- Saha, N., Dutta, S., Bhattacharjee, A., 2002. Role of amino acid metabolism in an air-breathing catfish, *Clarias batrachus* in response to exposure to a high concentration of exogenous ammonia. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 133(2), 235-250.
- Senthamilselvan, D., Chezian, A., 2014. Ammonia Induced Biochemical Changes on the Muscle Tissues of the Fish *Cyprinus carpio* FT-IR Study. *Research Journal of Environmental Toxicology* 8(3), p.117.
- Sidhu, S., 2012. Physiological & Cellular Mechanisms of Ammonia Tolerance in the Goldfish (*Carassius auratus*). Theses and Dissertations (Comprehensive). 1400. <https://scholars.wlu.ca/etd/1400>.
- Sinha, A.K., Zinta, G., AbdElgawad, H., Asard, H., Blust, R., De Boeck, G., 2015. High environmental ammonia elicits differential oxidative stress and antioxidant responses in five different organs of a model estuarine teleost (*Dicentrarchus labrax*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 174, 21-31.
- Smutna, M., Vorlova, L., Svobodova, Z., 2002. Pathobiochemistry of ammonia in the internal environment of fish. *Acta Veterinaria Brno* 71(2), 169-181.
- Soler, P., Faria, M., Barata, C., García-Galea, E., Lorente, B., Vinyoles, D., 2021. Improving water quality does not guarantee fish health: Effects of ammonia pollution on the behaviour of wild-caught pre-exposed fish. *Plos one*, 16(8), p.e0243404.
- Souza-Bastos, L.R., Val, A.L., Wood, C.M., 2017. Are Amazonian fish more sensitive to ammonia? Toxicity of ammonia to eleven native species. *Hydrobiologia* 789(1), 143-155.
- Toh, C.Y., Chew, S.F., Ip, A.Y., 2011. Gene cloning and mRNA expression of glutamate dehydrogenase in the liver, brain, and intestine of the swamp eel, *Monopterus albus* (Zuiew), exposed to freshwater, terrestrial conditions, environmental ammonia, or salinity stress. *Frontiers in Physiology* 2, p.100.
- Wang, Y., Walsh, P.J., 2000. High ammonia tolerance in fishes of the family Batrachoididae (Toadfish and Midshipmen). *Aquatic Toxicology* 50(3), 205-219.
- Weihrauch, D., Wilkie, M.P., Walsh, P.J., 2009. Ammonia and urea transporters in gills of fish and aquatic crustaceans. *Journal of Experimental Biology* 212(11), 1716-1730.
- Wilkie, M.P., 2002. Ammonia excretion and urea handling by fish gills: present understanding and future research challenges. *Journal of Experimental Zoology*, 293(3), 284-301.

- Wilkie, M.P., Pamenter, M.E., Duquette, S., Dhiyebi, H., Sangha, N., Skelton, G., Smith, M.D., Buck, L.T., 2011. The relationship between NMDA receptor function and the high ammonia tolerance of anoxia-tolerant goldfish. *Journal of Experimental Biology* 214(24), 4107-4120.
- Williams, T.A., Bonham, L.A., Bernier, N.J., 2017. High environmental ammonia exposure has developmental-stage specific and long-term consequences on the cortisol stress response in zebrafish. *General and Comparative Endocrinology* 254, 97-106.
- Wood, C., Evans, D., 1993. Ammonia and urea metabolism and excretion [in fish]. *CRC Marine Science Series* 379-426.
- Wood, C.M., Nawata, C.M., Wilson, J.M., Laurent, P., Chevalier, C., Bergman, H.L., Bianchini, A., Maina, J.N., Johannsson, O.E., Bianchini, L.F., Kavembe, G.D., 2013. Rh proteins and NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-activated Na<sup>+</sup>-ATPase in the Magadi tilapia (*Alcolapia grahami*), a 100% ureotelic teleost fish. *Journal of Experimental Biology* 216(16), 2998-3007.
- Wright, P.A., 2021. Cutaneous respiration and osmoregulation in amphibious fishes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 253, p.110866.
- Ye, Z., Wang, S., Gao, W., Li, H., Pei, L., Shen, M., Zhu, S., 2017. Synergistic effects of micro-electrolysis-photocatalysis on water treatment and fish performance in saline recirculating aquaculture system. *Scientific Reports* 7(1), 1-12.
- Zhang, L., Wood, C.M., 2009. Ammonia as a stimulant to ventilation in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 168(3), 261-271.

## **A review on ammonia toxicity in fish**

**Alireza Jahanbani** 

DVM .PhD Candidate in Biochemistry, Department of Biochemistry, Group of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

---

### **Abstract**

Ammonia toxicity is one of the most common types of poisoning in fish, which sometimes manifests itself in acute and sometimes chronic forms. Ammonia enters the water from various sources such as industrial wastes, agricultural runoff, and decomposition of microorganisms living in water and as the final excreta resulting from the catabolism of proteins and amino acids in aquatic animals. Ammonia poisoning is associated with a wide range of symptoms due to the concentration of this substance. These symptoms can range from simple behavioral changes to severe neurological symptoms and death. Fish adopt different strategies when this poisoning occurs; these include reducing nutrition, reducing protein metabolism, detoxifying ammonia and turning it into less toxic substances. Almost all fish organs respond to ammonia poisoning, but organs such as the liver, gills, muscles, and brain play a more prominent role in the development of symptoms, condition control, and detoxification. Understanding the biochemical mechanisms of these organs in the face of ammonia toxicity and understanding the pathophysiology of this toxicity can help prevent or manage this poisoning if it occurs. Of course, not all fish species respond the same way to ammonia toxicity, and some species that are more resistant may be better breeding options.

**Keywords:** Fish, Ammonia toxicity, Symptoms, Detoxification, Biochemical mechanisms

---

\*Corresponding author; a-jahanbani@stu.scu.ac.ir