



Köle Caliban, ıssız bir adaya sürgüne gönderilir.  
Soytarı Trinculo, Caliban'ı görünce ağzından şu sözler dökülür:  
"Burada neyiz var? Bir adam veya bir balık?

Ölü veya diri? Bir balık mı? Balık gibi kokuyor, çok eski ve balık-benzeri bir koku, yenice değil".

Bu sözler William Shakespeare'in 1611 tarihli Fırtına oyunundan.

MÖ 1000 yıllarına ait Hint ve MS 1000 yıllarına ait Tai kaynaklarında da balık gibi kokan adamlardan bahsedilir.  
Balık gibi kokan insanlar bazı toplumlarda soyutlanır, insan ilişkileri zedelenir hatta psikolojik sorunlara maruz kalır.

Peki, Caliban neden balık gibi kokuyordu?  
Antik çağlardan beri bilinen bu hastalık nasıl bir şey?  
Koku hakkında bize neler söylüyor?

**Ç**ok şanslıyız. Besinlerin ve ilaçların sindirimi sonucu oluşan kötü kokular vücudumuzdaki sistemler sayesinde yok ediliyor. Eve alınan et, buzdolabına konulmazsa hemen kokmaya başlar. Et ve kemikten oluşan canlılar, vücut sıcaklığı olan 36,5 derecede neden kokmuyor? Yediğimiz besinlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan kokular nereye gidiyor? Aslında kokmamız gerekiyor, ama hoş olmayan kokulara neden olan maddeler vücudumuzdaki bazı enzimler aracılığı ile kokmayan başka maddelere dönüştürülüyor. Aksi halde vücudumuzdan yayılan kötü kokular yüzünden eşimiz dostumuz bizden kaçır, sosyal ilişkilerimizde sorunlar yaşardık. Belki okula devam edemez, işe gidemez ve bir adaya sığınır Caliban gibi kendimizi toplumdan soyutlardık.

## İçimizdeki balık kokusu

Bir günde 50 milyar hücremiz ölüyor. Ölenlerin yerine yenileri geliyor. Hücreleri beslemek için besinler alıyoruz. İlaçlar kullanıyoruz. Besinlerin, hücrelerin ve ilaçların atıkları, parçalanmış ürünleri ve öldürülen mikroplar vücudumuzdan uzaklaştırıyor. Bunlar parçalanırken kötü kokular da ortaya çıkıyor. Aslında vücudumuz bir koku fabrikası. Vücudumuzda kötü koku yayan maddelerin koku yaymayan başka kimyasal maddeler haline dönüştürülmesi için genetik mekanizmalar var. Örneğin kromozomlarımızın üzerine yerleşmiş, vücudumuzdaki binlerce genden biri olan FMO3 geninin (flavin-içeren mono-oksijenaz) ürettiği enzim, sıhhiye memurları gibi temizlik işlerinde çalışıyor. Bu genin şu an 5 tipi biliniyor. FMO1, anne karnında üretilir. Doğumdan sonra üretimine son verilir. FMO2, akciğerlerde üretilir. FMO3, FMO4 ve FMO5 hakkında daha az şey biliyoruz. FMO'ların görevleri henüz tam olarak açıklanabilmiş değil. İnsanın kokmasını önleyen esas enzim tavuklarda ve tavşanlarda da bulunan, karaciğerimizdeki FMO3 enzimi. Eğer FMO3 geni olmasaydı veya genetik bir hastalıktan dolayı kusurlu olsaydı ne olurdu? Etkilenen bireyin nefesi, teri ve idrarı ağır kokardı. Çünkü sindirim ve zehirsizleştirme sonucu kokulu ürünler, örneğin trimetilamini (C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>N-TMA) oluşur. TMA kokulu bir kimyasal maddedir. FMO3 geni kusurlu olan kişilere, nadir bir metabolik hastalık olan "trimetil aminüri" tanısı konur. Bu hastalığa balık kokusu sendromu da denir. Balık kokusu sendromu dışında insanın balık gibi kokmasına yol açan başka durumlar da olabilir, örneğin viral hepatit ve karaciğer hastalıkları.

## FMO3 kötü koku ajanı mı?

İlaçlardaki ve besinlerdeki kimyasal maddeler zehirsizleştirme tepkimeleri ile karaciğerde zararsız hale getirilir. Zararlı atıklar ve yan ürünler ise idrar ve ter yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Vücudumuzda çok faydalı temizleme mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar sayesinde ilaçlar ve ksenobiyotikler, besinlerdeki nitrojen ve sülfür gibi kimyasal maddeler değişime uğrar. Vücudumuza zararlı olacak maddeler böylelikle etkisiz hale getirilir veya daha az zararlı bir forma dönüştürülür. P450 (sitokrom mono-oksijenaz) ve FMO3 bu sistemlerden ikisidir. P450 genellikle zehirsizleştirmede, FMO3 de koku-suzlaştırmada çalışır. Karaciğer bu sistemin beynidir. Yumurta, et, fasulye gibi besinler ve aldığımız ilaçlar sindirilirken kötü kokulu maddeler (örneğin aseton) ortaya çıkar. Uçucu ve suda erime özelliği olan bu maddeler kötü ve ağır bir koku yayar. Karaciğerde üretilen FMO3 enzimi kükürt, fosfor ve nitrojen içeren besinlerin parçalanması sonucu ortaya çıkan ve normal koşullarda ağır kokulu bir protein olan TMA'yı kimyasal olarak oksitler ve koksuz N-oksit trimetilamine (N-TMAO) dönüştürür. Aslında burada kimyasal olarak TMO'ya bir oksijen molekülü eklenir. Biyokimyasal bir tepkime olur ve proteinin tiyol grubu oksitlenir. TMA, tuzlu sudaki balıklarda bol bulunur.

## Kokuyu nasıl algılarız?

Kaliteli ve sağlıklı bir hayat için koku hissi çok önemli. Kokunun canlıların beslenmesi, iletişimi ve üremesi gibi birçok durumda pozitif ve negatif etkileri var. Birçok hayvanla karşılaştırıldığında insanın koku alma yeteneği çok daha zayıf. İnsan yemek, bozulmuş gıda, zehir, gaz, duman ve polen kokuları gibi sınırlı sayıda kokuyu hissedebilir. Tüm bilimsel gelişmelere rağmen koku alma mekanizması hâlâ tam olarak çözülememiştir. 2004 Nobel Tıp Ödülü'nü alan iki bilim insanı, koku alıcılarının mekanizmasını çözmeye başladı. Koku alma yeteneği köpeklerinkinin 40'ta 1'i kadar olan insanda 1000'den fazla genin koku almada görev aldığı biliniyor. Bu-

run deliklerinden yaklaşık yedi santimetre yukarıda, birkaç milimetrik bir koku alanında milyonlarca koku hücresi var. 10 binlerce farklı kokuyu ayırt edebilen koku alıcıları, gramın trilyonda biri ağırlığındaki bir koku molekülünü hissedebilme özelliğine sahip. Nefes aldığımızda havadaki uçucu, suda ve yağda erime özelliği olan koku molekülleri koku alanındaki sinir hücrelerine bağlanır. Sinir hücreleri bağlanma sırasında oluşan etkileşimi beyne elektrik akımı olarak ulaştırır. Aynı kokuyu, iki insan farklı algılar. Beyinde işlenen koku bazen bizi çocukluğumuzdaki bir hatıraya götürürken bazen de hoş olmayan bir koku olumsuz hatıraları akla getirebilir.

Balıklar arası bir haberleşme aracı olduğu ve tuzlu suda ozmotik basıncın ayarlanmasında rol aldığı belirtiliyor. Ayrıca bağırsakta bakteriler tarafından deniz ürünleri, yumurta, soya, süt, ilaçlar, kolin ve lesitin içeren besinlerin sindirimi sırasında üretilmesi de ilginçtir.

## Balık kokan adam sendromu ve tedavisi

Çekinik geçişli balık kokusu sendromunda, kişinin hem annesinde hem babasında kusurlu gen olmalı ve çocuk bu iki kusurlu geni aynı anda taşımaktadır. Yani bu durumda anne ve baba taşıyıcı ise çocuğun hasta olma ihtimali %25'tir. Klinik genetikte, kusurlu genin iki kopyasını taşıyanlara "homozigot hasta", kusurlu genin bir kopyasını taşıyanlara da heterozigot taşıyıcı denir. Taşıyıcılarda bir sağlam bir kusurlu gen bulunur. Taşıyıcılar hastalık belirtisi göstermez veya çok hafif belirti verirler. Çünkü sağlam genin ürünü enzim durumu idare edebilir. Çekinik bazı hastalıklar için evlilik öncesi taşıyıcı taraması yaptırmak bu yüzden önemlidir.



Bu sendromun İngiltere'de görülme sıklığı 40 binde 1 iken taşıyıcı sıklığı %1 civarındadır. Ekvador'da taşıyıcı sıklığı %11, hastalık görülme sıklığı 3 binde 1'dir. Philadelphia'da bir hastaneye koku şikâyeti ile başvuranların %35'inde bu sendrom görülmüştür. Bu kişiler başka klinik belirti göstermeseler bile toplumdan erken yaşlarda dışlanabilir. İş bulmakta zorlanırlar. Etkilenen bireyler depresyona ve başka psikolojik bozukluklara sürüklenebilir. Koku oluşturacak maddeleri bol bulunduran besinler az tüketilirse ve temizliğe dikkat edilirse rahatsız edici kokudan kurtulmak mümkün olabilir. Dünyada 300'den fazla kişide tespit edilen ve nadir bir metabolik hastalık olan trimetil aminürinin tedavisi henüz yok. Bazı besinlerin alımının azaltılması, sabun kullanımı ve antibiyotik tedavisi ile koku azaltılabiliyor. Özellikle pH değeri, insan derisinin pH değeri olan 5,5-6,5 aralığındaki sabunlar tercih edilmelidir. TMA, güçlü bir baz. Nötr sabunlar TMA'nın uçucu gaz haline geçmesini engelleyebilir. Hekim kontrolünde yapılan tedaviler başarılı sonuçlar vermiştir. Deniz ürünleri ve kolin içeren, proteince zengin besinlerin kısıtlanması öneriliyor. Ancak kolin, hücreler ve beyin için hayati öneme sahip olduğundan her adımın doktor kontrolünde atılması gerekir. Genetik testler ve genetik danışma da önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Güzel kokmayı herkes ister.

Hayvanlarda TMA'nın feromon olarak kullanıldığı düşünülüyor. Âdet dönemindeki kadınlarda TMA'nın arttığı bulunmuş. Bu dönemdeki hormonal değişikliğin FMO3 enzim miktarında düşüşe yol açacağı belirtilmiş. Japonya'da yapılan bir araştırmada âdet dönemlerinde FMO3 etkinliğinde %60'a varan düşüşler olduğu gösterilmiş. Bu düşüş, erkek hayvanların eş bulma etkinliklerini bir süre ertelemesine neden oluyor. Erkeklerde ise erkeklik hormonlarının azlığı ile karakterize olan Kallmann sendromu vakalarında FMO3 etkinliğinin düşük olduğu bulunmuş. Yine bu kişilerde koku alma duyusu azalmış veya iyice yok olmuş. Farklı coğrafyalarda yaşayan insanların FMO3 gen ifadelerinin de farklı olduğu bulunmuş. Bazı toplumlarda gendeki mutasyonlar daha fazladır, bazı toplumlarda ise genin zararlı etkileri daha azdır. FMO3 geninde, balık kokusu sendromuna yol açan 30'dan fazla genetik kusur (mutasyon) tanımlanmış.

Tarih boyunca insanlar güzel kokmak için birçok yola başvurmuş, çeşit çeşit kokular kullanmıştır. Koku hissinin olmadığı Kallmann sendromu gibi hastalıkları düşününce kokunun önemini daha iyi anlıyoruz. Koku hissi yoksa tat almamız da bozulur. Ağır sinüzit sonucu bir hafta koku almadan yaşayanlara konunun önemini sorsak, herhalde anlatacakları çok şey olacaktır.

TMA ve FMO3 konusunda bilinmeyen birçok nokta var. Bu sebeple balıklar ve fareler üzerinde genetik çalışmalar yapılıyor. Çalışmaların bize ne faydası var? Koku ve koku mekanizmaları aydınlatılacak, bilgilerimiz artacak. İleride belki de parfümler ve güzel kokular yerine marketlerden güzel koku geni alacağız. Son yıllardaki bazı çalışmalara göre -köpeklerin yaptığı gibi- kanserin ve bazı hastalıkların kokusunu alan elektronik burunlarla bazı hastalıklar teşhis edilebilecek. Çoraplarımıza koyacağımız sentetik genlerle ileride belki de ayak kokusuna son verilecek. Kim bilir?

Çizimler: Ersan Yağız

#### Kaynaklar

- Shephard, E. A., "Clinical utility gene card for: Trimethylaminuria", *European Journal of Human Genetics*, 2012. doi:10.1038/ejhg.2011.214
- Mackay, R. J., "Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition", *Clinical Biochemistry Review*, Cilt 32, Sayı 1, s. 33-43, Şubat 2011.
- Dolphin, C. T., "The fish-odor syndrome", *Nature Genetics*, Sayı 17, s. 491-494, 1997.

