

Beden Odaklı Tekrarlayıcı Davranış Bozuklukları: Davranış Modelleri ve Nörobiyolojik Mekanizmalar



Hande GÜNAL OKUMUŞ¹, Devrim AKDEMİR²

ÖZET

Amaç: Beden Odaklı Tekrarlayıcı Davranışlar (BOTD); bedenin bir parçasını ortadan kaldırmak amacıyla yapılan, istenmeyen, tekrarlayıcı ve işlevsellikte bozulmayla sonuçlanabilecek, Trikotillomani (TTM), Deri Yolma Bozukluğu (DYB), tırnak ısırma, yanak çiğneme, dudak ısırma, parmak emme, parmak çıtlatma ve diş gıcırdatma gibi motor aktiviteleri içeren bir şemsiye terimidir. Yetersiz farkındalık ve “zararsız” olarak tanımlanmaları nedeniyle klinisyenlere başvuru azdır. Epidemiyolojik verilerin net bir şekilde belirlenmesi, etiopatogenezin aydınlatılması ve tedavi kılavuzlarının oluşturulması için yapılan çalışmalar son yıllarda büyük bir ivme kazansa da halen yetersizdir. Bu çalışmada BOTD'nin etiyojisinin araştırılmasına yönelik çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Pubmed, Medline, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında 1992-2021 yılları arasında yayınlanan makaleler gözden geçirilmiş, konuyla ilgili alan yazınında öne çıkan araştırmalar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Bulgular: BOTD'nin etiopatogenezine yönelik çalışmaların çoğunlukla erişkin olgularla yapıldığı ve klinik heterojenite, komorbid psikiyatrik hastalık oranlarının yüksek olması, küçük örneklem gibi birçok karıştırıcı faktör barındırdığı dikkat çekmektedir. Çalışmalar BOTD'nin davranışsal modellerle açıklanmaya çalışıldığını, yüksek oranda kalıtılabilir olduğunu ve tedavisinin planlanmasında monoamin sistemleri (özellikle glutamat ve dopamin) ile bağımlılık öğelerine yönelik girişimlerin öne çıktığını göstermektedir. Aynı zamanda nörobilişsel alanda bilişsel esneklik ve motor inhibisyon kusurları, nörogörüntüleme çalışmalarında kortiko-striato-talamo-kortikal devre anormallikleri bildirilmektedir.

Sonuç: Psikiyatrik sınıflandırma sistemlerindeki yeri tartışmalı olan BOTD'nin klinik özelliklerine, yaygınlığına, etiopatogenezine ve tedavisine yönelik çalışmalar hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve aynı zamanda uygun şekilde tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Beden odaklı tekrarlayıcı davranış bozuklukları, trikotillomani, deri yolma bozukluğu, davranış modelleri, nörobiyoloji, nörogörüntüleme

ABSTRACT

Body Focused Repetitive Behavior Disorders: Behavioral Models and Neurobiological Mechanisms

Objective: Body Focused Repetitive Behaviors (BFRB) is an umbrella term for undesirable, repetitive motor activities such as Trichotillomania (TTM), Skin Picking Disorder (SPD), nail biting, cheek chewing, lip biting, finger sucking, finger cracking and teeth grinding. Such behaviors are engaged in to eliminate a part of the body and may result in impaired functionality.

The frequency of presentation to clinicians is low since BFRB are defined as harmless, although the number of studies on this condition has increased rapidly recently, including those making a clear determination of epidemiological data, those investigating the etiopathogenesis and those providing treatment guidelines, although they remain inadequate. The present study provides a review of studies investigating the etiology of BFRB to date.

Method: Articles published between 1992 and 2021 stored in the Pubmed, Medline, Scopus and Web of Science databases were reviewed, and the prominent research studies of the condition identified were included in the evaluation.

Results: Studies investigating the etiopathogenesis of BFRB were found in most cases to investigate adult populations, and were hampered by such confounding factors as clinical heterogeneity, high rates of comorbid psychiatric diseases and small sample sizes. The identified studies reveal that attempts have been made to explain BFRB based on behavioral models, and that the condition is inherited at a high rate. Treatment planning is mostly associated with monoamine systems (especially glutamate and dopamine) and interventions were directed to addiction elements. Furthermore, cognitive flexibility and motor inhibition defects in neurocognitive area and cortico-striato-thalamo-cortical cycle abnormalities in neuroimaging studies have been reported.

Conclusion: Studies investigating the clinical features, incidence, etiopathogenesis and treatment of BFRB, which holds a controversial place in psychiatric classification systems, would contribute to a better understanding of the disease and a more appropriate definition of the condition.

Keywords: Body focused repetitive behavior disorders, trichotillomania, skin picking disorder, behavior models, neurobiology, neuroimaging

Geliş Tarihi: 10.12.2020, **Kabul Tarihi:** 01.08.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 11.08.2022

¹Asis, ²Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, AD., Ankara.

Dr. Hande Günal Okumuş, e-posta: drhandegunal@gmail.com

GİRİŞ

Beden Odaklı Tekrarlayıcı Davranışlar (BOTD); bedenin bir parçasını ortadan kaldırmak amacıyla yapılan, istenmeyen, tekrarlayıcı ve işlevsellikte bozulmayla sonuçlanabilecek motor aktiviteleri içeren bir şemsiye terimidir. Trikotillomani (TTM), Deri Yolma Bozukluğu (DYB), tırnak ısırma, yanak çiğneme, dudak ısırma, parmak emme, parmak çıtlatma ve diş gıcırdatma gibi davranışlar yazında BOTD olarak geçmektedir (Stein ve ark. 2006, (92) Snorrason ve ark. 2010). BOTD arasında sık ortak değişkenlik söz konusudur ve aynı kişide birden fazla sayıda davranış görülebilir (Odlauğ ve Grant 2008). Bunun yanında aralarında fenomenolojik, nörolojik, psikososyal benzerliklerin bulunması bu davranışların alta yatan benzer mekanizmaların farklı klinik görünüşleri olabileceğini düşündürmektedir (Snorrason ve ark. 2012). Dürtü kontrolünde belirgin güçlük, kaygı veya duygu düzenlenmesini sağlamak amacıyla yapılan kompulsif davranışlar ile hastaların kendilerinde ve birinci derece akrabalarında Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) eş tanı oranlarının yüksek olması nedeniyle bazı yazarlar OKB ve BOTD'nin ortak bir genetik zemine sahip olduğu görüşünü savunmaktadır (Stein ve ark. 2016, Murphy ve ark. 2016).

BOTD, DSM-III ile birlikte "Başka Yerde Sınıflandırılmamış Dürtü Kontrol Bozukluğu" başlığı altında TTM tanısıyla psikiyatrik sınıflandırma sistemlerine giriş yapmıştır. DSM'de yapılan son değişikliklerle TTM ve DYB, "Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılırken diğer BOTD için ayrı bir bozukluk kategorisi bulunmamaktadır. ICD-10 ise TTM'yi "alışkanlık ve uyarım bozuklukları" başlığı altında sınıflandırır ancak bu gruplama içerisinde DYB'yi spesifik olarak tanımlamaz. ICD-11 ile birlikte TTM ve DYB, "Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar" içinde "Beden Odaklı Tekrarlayıcı Davranış Bozuklukları" alt başlığı kapsamında sınıflandırılırken diğer BOTD için ayrı bir bozukluk kategorisi bulunmamaktadır (Grant ve Stein 2014, Stein ve ark. 2016).

Yapılan bir çalışmada klinik olarak anlamlı BOTD'nin yaşam boyu yaygınlığının %0,5-4,4 arasında değiştiği tespit edilmiştir (Duke ve ark. 2009, Grant ve ark. 2010, Odlauğ ve ark. 2010). Üniversite öğrencileri ile yapılan başka bir çalışmada ise BOTD yaygınlığı % 22 olarak belirtilmiş ve "zararsız" olarak görülme eğilimi ile düşük yardım arayışı gözönüne alındığında yazında belirtilenden çok daha fazla hastanın bu davranışları sergiliyor olabileceği vurgulanmıştır (Siddiqui ve ark. 2012). 18-44 yaşları arasında 4435 katılımcının yer aldığı güncel bir çalışmada subklinik olarak en sık yanak ısırma davranışı; klinik olarak en sık deri yolma davranışı rapor edilmiştir (Houghton ve ark. 2018). 3-21 yaş arasında 281 kişi ile yapılan başka bir çalışmada ise tırnak ısırma davranışının yaygınlığı %37 olarak tespit edilmiş ve tırnak ısırma davranışının çocuk ve ergen örnekleminde en sık bildirilen BOTD arasında

yer aldığı belirtilmiştir (Winebrake ve ark. 2018). BOTD için tanımlanmış risk etmenlerinin ileri yaş; kadın cinsiyet; ailede BOTD, OKB, Alkol/Madde Kullanım Bozukluğu öyküsü; birbirine daha az bağlı ve duygu dışavurumu zayıf aile yapısı; travmatik yaşam olayları; dürtüsellik; yüksek nörotisizm ve düşük dışadönüklük ile ilişkili kişilik özellikleri olduğu görülmektedir (Grant ve ark. 2011, Panza ve ark. 2013, Yalçın ve ark. 2014, Redden ve ark. 2016, Ricketts ve ark. 2018, Peris ve ark. 2019, Grant ve ark. 2021).

Alan yazını incelendiğinde BOTD'nin yaygınlığını belirleyen toplum temelli ve geniş ölçekli araştırmaların yetersiz olduğu ve mevcut çalışmaların çoğunun erişkin olgularla yapıldığı göze çarpmaktadır. BOTD yüzyılı aşkın bir süredir tıp literatüründe yer almasına rağmen psikiyatrik sınıflandırma sistemlerine görece geç girmiştir. Bu davranışların fenomenolojisi, etiyopatolojisi ve tedavisi hakkında yapılan çalışmaların özellikle son on yılda önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Buna rağmen halen konuyla ilgili özellikle çocuk ve ergen örneklemindeki bilgilerimiz kısıtlıdır. Bu çalışmada BOTD'nin etiyolojisinin araştırılmasına yönelik çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma için Pubmed, Medline, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında elektronik arama yapılmıştır. 1992-2021 yılları arasında yayınlanan makalelerden yararlanılmış, özellikle son yıllardaki araştırma ve gözden geçirme çalışmalarının incelenmesine ağırlık verilmiştir. Anahtar sözcükler olarak "beden odaklı tekrarlayıcı davranış bozuklukları," "trikotillomani," "deri yolma bozukluğu," "davranış modelleri," "nörobiyoloji," "nörogörüntüleme" kullanılmıştır.

Davranışsal Modelleme Çalışmaları

Davranışsal modeller BOTD'nin işlevini göz önünde bulundurarak davranışın etiyopatogenezine yönelik bilgi edinmemizi sağlamaktadır. BOTD gelişimini ve devamlılığını açıklamak için bu zamana kadar birçok davranışsal model geliştirilmiştir. Bu başlık altında uyarın düzenleme, duyu işleme, duygu düzenleme, engellenmiş eylem ve davranışsal bağımlılık modellerinin anlatılması hedeflenmiştir. Davranışsal bağımlılık ile BOTD arasındaki ilişkiye artan ilgi nedeniyle bu alt başlık geniş tutulmuş, bağımlılık davranışının biyolojik yönü ile bu alana yönelik psikofarmakolojik tedavi yaklaşımlarına da değinilmiştir.

Uyarın düzenleme modeline göre BOTD, içsel duyuusal dengelessizlik durumunu dışsal olarak düzenleme çabasıdır. Penzel, BOTD'yi kişilerin aşırı uyarıldıklarında dikkatlerini dağıtmak veya yetersiz uyarıldıklarında kendilerini uyarmak için sergilediği bir davranış modeli olarak tariflemektedir. Penzel'e göre BOTD gelişmesinin olası nedenleri; saç, deri ve tırnağın

bol miktarda var olup her zaman ulaşılabilir olmaları; davranışların oluştuğu beden bölgelerinin sinir uçları açısından zengin ve iyi bir uyarım kaynağı olmaları; saç, cilt ve tırnakların dokunmak için oldukça uyarıcı olmaları; davranışların evrimsel süreçte ‘tumar’ davranışının genetik kalıntısı olarak görülmeleri ve zevk verici / ödüllendirici olmalarıdır (Penzel 2002).

Dunn’ın duyu işleme modeli ise nörolojik eşik ve davranışsal yanıt arasındaki etkileşimin davranış örüntülerini oluşturduğuna vurgu yapmaktadır (Dunn 1997). Düşük nörolojik eşik (duyusal hassasiyet) kişinin duyu uyaranları kolayca ve hızlı bir şekilde tanıyıp tepki vermesi anlamına gelir. Tersine yüksek nörolojik eşik (düşük kayıt) kişinin var olan uyaranlara yanıt vermesinin daha uzun sürmesi veya uyaranları kaçırmasını ifade eder. Karşıt davranışlar (duyusal kaçınma ya da duyu arayış) ise kişinin sahip olduğu nörolojik eşik tersine tepki verdiğini gösterir. Dunn’ın duyu işleme modeli temel alınarak yapılan bazı çalışmalarda BOTD sergileyen bireylerde artan interoseptif duyumlar, duyu intolerans, algısal ve dokusal hassasiyet bildirilmektedir (Houghton ve ark. 2018, Houghton ve ark. 2019). Saç çekme, deri yolma ve benzeri davranışların hem zevk verici duyu uyaranları güçlendirme hem de stres ve gerginlik gibi rahatsız edici duyu durumlardan uzaklaşma işlevi vardır. Bu çelişkili durum ise bağımlılık modeli üzerinden açıklanmaktadır. Bireyler başlangıçta belli bir duyum elde etmek için olumlu pekiştirici olarak bu davranışları yaparken, sonraları daha sık ve yoğun olarak yapılan davranışlar rahatsız edici duyumlardan kaçınma işlevi kazanıp olumsuz pekiştirici olarak görev yapar (Houghton ve ark. 2018).

Son yıllarda duyu düzenleme güçlükleri ile BOTD arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda artış dikkat çekmektedir. Duygu düzenleme; kimi yazarlar tarafından “olumsuz duyguları azaltma ve kontrol etme ile uyarılmayı azaltma” şeklinde kavramsallaştırılırken, diğerleri tarafından “tüm duyguları deneyimleme, ayırt etme ve tepki verme” olarak tanımlanır. Bu bağlamda BOTD’nin temel işlevinin olumsuz duyguları hafifletmek veya onlardan kurtulmak olduğu, oluşan rahatlamanın davranışı güçlendirerek sürdürdüğü belirtilmektedir (Roberts ve ark. 2013). BOTD sergileyen bireylerde uyumsuz duyu tepkisellik ve duyguları tanıma, anlama veya kabul etme zorluğu ön plana çıkmaktadır (Gratz ve Roemer 2004). Bir çalışmada; klinik olarak BOTD sergileyen bireylerin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde uyumsuz duyu tepkisellik ve yaşantısal kaçınma bildirdiği tespit edilmiş, duyu düzenleme güçlüklerinin BOTD’nin merkezi bir bileşeni olduğu vurgulanmıştır (Alexander ve ark. 2018). Kronik duyu tepkiselliğin duyu düzenleme güçlüğü ile birleşmesiyle BOTD gibi uyumsuz duyu düzenleme stratejilerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir (Snorrason ve ark. 2010). Başka bir çalışmada ise duyguları tanıma ve anlama

zorluğunun TTM şiddetinin önemli bir yordayıcısı olduğu bulunmuştur (Rufert ve ark. 2014).

O’Connor ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Engellenmiş Eylem Modeli” ne göre BOTD gelişimi ve devamlılığında mükemmeliyetçilik ve öz eleştiriye yatkınlık ile utanç duygusu önemli bir rol oynar (O’Connor ve ark. 2003, Dunkley ve ark. 2006). BOTD sergileyen bireyler gerçekçi olmayan beklentilerin ve kişisel standartları karşılayamamanın bir sonucu olarak can sıkıntısı, sabırsızlık, hayal kırıklığı ve memnuniyetsizlik gibi rahatsız edici duygular deneyimleme eğilimindedir (Duke ve ark. 2010). Bir çalışmada; utanç duygusunun ve uyumsuz duyu düzenleme stratejilerinin BOTD şiddetini önemli ölçüde yordadığı, utanç duygusunun mükemmeliyetçilik ile BOTD arasındaki ilişkiye aracılık ettiği tespit edilmiştir (Houazene ve ark. 2020). Uyumsuz duyu düzenleme stratejileri, mükemmeliyetçilik ve utanç duygusunun BOTD üzerine etkisini araştıran çalışmalar daha etkili bilişsel davranışçı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Yineleyici ve kompulsif bir şekilde davranışın sürmesi, davranış öncesinde görülen aşerme, davranış sırasında hissedilen heyecan ve haz duygusu, özellikle TTM ve DYB tanısı almış kişilerin birinci derece akrabalarında alkol ve madde kullanım bozukluğu oranlarının yüksek olması gibi nedenlerle bazı araştırmacılar BOTD’nin “davranışsal bağımlılık” olarak kavramsallaştırılması gerektiğini savunurlar (Konkan ve ark. 2011). Ödül işleme; bağımlılıkla ilişkili bilişsel ve davranışsal süreçlerde yer alan önemli bir nöral mekanizma olarak kabul edilmektedir. Ventral tegmental alan (VTA)’dan ventral striatum (VS)’a uzanan dopaminerjik nöronlar, anterior singulat korteks (ACC), ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) ve orbitofrontal korteks (OFK) gibi beyin bölgelerini içeren frontostriatal nöral devre ödül işlemede önemli bir rol oynar (Berridge ve Kringelbach 2008). Yazarlar ödül işleme süreçlerinde meydana gelen değişimlerin bağımlılık davranışının gelişimi ve sürmesinde anahtar bir rol oynadığını öne sürmektedir. Bu bağlamda bağımlılık davranışının açıklanmasında sık kullanılan teorilerden biri “Teşvik Duyarlılık Modeli”dir (Incentive sensitization model). Bu model; beğenmek/istemek arasındaki ayrıma ve aşermeye yol açabilecek öğrenilmiş ipuçları konularına vurgu yapar. “İstemek”, ödül arama motivasyonunun altında yatan bir süreç olup aşermek gibi beklentisel duygularla yakından ilişkilidir ve mezokortikolimbik yolları içine alan dopamin bağımlı nöronal devreler ile modüle edilir (Berridge ve Robinson 2016). “Beğenmek” ise bir ödül alındığında ortaya çıkan hedonik tepkiyi ifade eder ve nukleus akumbens (NAcc) ile Ventral Pallidum’u (VP) içeren dopamin bağımlı olmayan nöronal devreler tarafından düzenlenir (Berridge ve Kringelbach 2015). Çalışmalarda “patolojik isteme” madde bağımlılığı, kumar bağımlılığı ve tıknircasına yeme bozukluğu ile yakından ilişkilendirilmiştir (Berridge ve ark. 2010, Linnet 2014). TTM’de “istemek” ve “beğenmek” bileşenlerinin etkisini karşılaştıran bir çalışmada; “istemek”

TTM'nin şiddeti, dürtüsellik, psikiyatrik belirtiler ve uyku bozukluğu ile pozitif korelasyon göstermiştir (Snorrason ve ark. 2019). Bu çalışmayı destekler nitelikte Deri Yolma Ödül Ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirliğinin yapıldığı başka bir çalışmada ise "istemek" alt ölçeği; yolma dürtüsü, ipucu reaktivitesi ve yolma davranışıyla ilişkili rutinler/alışkanlıklar ile yakından ilişkilendirilmiştir (Snorrason ve ark. 2015). Ödül eksikliği sendromunda ise (reward deficiency syndrome) ödül işlemlerde rol oynayan devrelerde özgül bir duyarsızlaşma söz konusudur. Bu duyarsızlaşma zevk verici duyum arayışı veya yenilik arayışı davranışına yol açarak bağımlılık davranışının gelişimine zemin hazırlamaktadır (Yao ve ark. 2020). Benzer şekilde TTM'de ödül işleme ve dinlenme durumunda fonksiyonel bağlantıların araştırıldığı bir çalışmada, anormal NAcc aktivasyonu (ödül beklentisi olduğunda görece azalmış NAcc aktivasyonu, kazanç ve kayıp sonuçlarına göre görece NAcc hiperaktivasyonu), dorsal ACC-NAcc ile bazolateral amigdala-NAcc fonksiyonel bağlantısında belirgin zayıflık saptanmıştır. NAcc seviyesinde düzensiz ödül işleme ile dorsal ACC ve bazolateral amigdaladan NAcc'ye düşük modülatör girdinin TTM patofizyolojisindeki rolünün araştırılması gerektiği belirtilmiştir (White ve ark. 2013). Diğer taraftan ergenlik dönemi psikopatolojiden bağımsız olarak dürtüsellik ve ödül odaklı davranış sıklığında artış ile karakterize bir gelişim dönemidir. BOTD'nin ergenlik döneminde görülme sıklığının arttığı göz önüne alındığında, bu teorilerin belirli bağımlılık yapıcı davranışlarla ne ölçüde ilişkili olduğu belirsizliğini korumaktadır.

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışların tedavi sürecinin planlanmasında da bağımlılık öğelerine yönelik girişimlerin artışı dikkat çekmektedir. Bu bağlamda en çok araştırılan psikofarmakolojik tedavi yaklaşımı dopamin bağımlı mezokortikolimbik yolağın düzenlenmesinde görev alan opioid reseptör antagonistleridir (özellikle naltrekson). TTM tanısı alan 14 çocukla yapılan açık etiketli bir çalışmada; 10 hafta boyunca 100 mg/gün naltrekson kullanımı sonrasında 11 hastanın belirti şiddetinde %50'den fazla azalma bildirilmiştir (De Sousa 2008). Bir olgu bildiriminde ise Prader Willi Sendromu tanısı alan 13 yaşındaki erkek hastada bir ay boyunca 50 mg/gün naltrekson kullanımı sonrasında DYB belirtilerinde tam iyileşme tespit edilmiştir (Banga ve Connor 2012). Ancak altta yatan nöral mekanizmaların çeşitliliği, klinik heterojenite, yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmanın olmaması ve çalışmaların erişkin olgularla yapılmış olması nedeniyle bulguların tekrar edilmesi için çok sayıda çalışmaya gereksinim duyulmaktadır

Genetik Çalışmalar

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler BOTD'nin önemli bir genetik bileşene sahip olduğuna işaret etmektedir. TTM için monozigotik ikizlerin dizigotik ikizlere göre daha yüksek konkordans oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir

(Novak ve ark. 2009). DYB tanısı alanlarla yapılan başka bir ikiz çalışmasında ise -paylaşılmayan çevresel etmenlerin de analize dahil edilmesiyle- genetik faktörlerin %40 oranında etkili olduğu saptanmıştır (Monzani ve ark. 2012). Genetik etkilere atfedilen toplam fenotipik varyans oranı parmak emme için erkeklerde %66, kadınlarda %50; tırnak ısırma için her iki cinsiyette % 50 olarak bulunmuştur (Ooki 2005). Aile çalışmalarında ise sağlıklı kontrollere kıyasla TTM tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında TTM ve OKB oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (Keuthen ve ark. 2014). BOTD'de aile öyküsünü araştıran başka bir çalışmada katılımcıların %29,1'inde TTM veya DYB, %22,3'ünde "Madde Kullanım Bozukluğu" tanısı alan en az bir birinci derece akraba tespit edilmiştir. Bu çalışmada çekme ve yolma davranışının; madde bağımlılığı olan ailelerin duygusal kaosa verilen bir tepki ve öz-düzenleme mekanizması olabileceği üzerinde durulmuştur (Redden ve ark. 2016). Bir ailenin dört neslinde TTM, DYB, tırnak ısırma ve akne ekskoriyasyonu gibi olgu bildirimleri bulunmaktadır (Khumalo ve ark. 2016). Diğer taraftan aile öyküsü varlığının özgül klinik belirtiler ve tedaviye yanıt ile ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Yazında kemirgenlerdeki anormal ve yoğun tımar davranışının, davranışsal eylemlerin aşırı tekrarlanmasıyla karakterize OKB spektrumunu taklit ettiği hipotezini destekleyen araştırmaların sayısı gittikçe artmaktadır (Zire ve ark. 2017). Tımar davranışı birçok hayvan taksonunda gözlenen önemli ve evrimsel olarak eski bir davranıştır. Bu davranışın birincil amacı hijyen olmakla birlikte termoregülasyon, sosyal etkileşim, kimyasal iletişim, uyarılma ve stresi azaltma gibi işlevleri vardır (Spruijt ve ark. 1992). Hayvanlardaki tımar davranışı üzerine yapılan araştırmalar karmaşık davranışların beyin tarafından organize edilmesi ve bu davranışları etkileyen faktörler hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Tımar davranışı ile ilişkilendirilen nöral devreleri, moleküler yolları ve aday genleri belirlemek tekrarlayıcı davranışlarla kendini gösteren nöropsikiyatrik hastalıkların anlaşılmasında yol gösterici olacaktır (Kalueff ve ark. 2007). BOTD ve onun eşdeğeri olabilecek anormal tımar davranışı ile ilişkilendirilen ve kanıt düzeyi en yüksek olan aday genler SAPAP3 ve HOXB8'dir. SLITRK1, SLITRK5, serotonerjik (özellikle 5HT-2A) ve dopaminerjik (DRD1 gibi) genler de çalışılan diğer genlerdir (Hemmings ve ark. 2006, Zuchner ve ark. 2006, Shmelkov ve ark. 2010). SAPAP3 geni; birincil olarak striatumda ifade edilir ve post-sinaptik bölgedeki iyonotropik glutamat reseptörlerinin sinyal modülasyonunda görev alır (Wan ve ark. 2014). SAPAP3 delesyonu olan kemirgenlerde tımar davranışında artma ile birlikte artan anksiyete benzeri davranışların, tekrarlanan fluoksetin enjeksiyonları ile azalma gösterdiği saptanmıştır (Welch ve ark. 2007). SAPAP3 geninin insanlardaki karşılığı DLGAP3 genidir ve uyarıcı sinapsların gücünü değiştirme dahil olmak üzere çoklu nöronal süreçlerde işlevi vardır (Wu ve

ark. 2012). DLGAP1-4, TTM ve OKB dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Rasmussen ve ark. 2017). SAPAP3 delesyonu olan farelerde medial OFK'nin optogenetik aracılı tekrarlanan uyarımı ile tımar davranışında azalma tespit edilmiştir (Burguiere ve ark. 2013). SLITRK1 proteini ise nöronal büyüme ve hücre dışı sinyal iletiminde görevli bir transmembran proteindir. SLITRK1 delesyonu olan farelerde anksiyete benzeri davranışlarda artışın yanı sıra nörokimyasal olarak noradrenalin ve metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinde yükselme tespit edilmiş, SLITRK1 disfonksiyonunun TTM ve Tourette Sendromu gibi nöropsikiyatrik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Katayama ve ark. 2010). HOXB8 büyüme ilgili bir transkripsiyon faktörü olup hayvan çalışmalarında HOXB8 mutant farelerde tımar davranışında artış gözlenmiştir (Chen ve ark. 2010). Oldukça güncel bir çalışmada ise PlexinA1 (PlxnA1- sinir sistemi gelişimi sırasında aksonal büyümeye öncülük eden ve geniş bir protein ailesi olan semaforinler için bir transmembran reseptörü) delesyonu olan farelerde tımar davranışında artış ve dürtü kontrolünde belirgin azalma gösterilmiştir. Yazarlar, PlxnA1 delesyonu olan farelerin birçok nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukta görülen tekrarlayıcı davranışları ve bilgi işleme eksikliklerini araştırmak için değerli bir model olabileceğini belirtmiştir (Jahan ve ark. 2020).

Nörokimyasal Bulgular

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışların patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmaların odak noktasında "serotonin disfonksiyonu" hipotezinin yer aldığı görülmektedir. Bu hipotez OKB tedavisinde klomipramin ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile başarılı sonuçlar elde edilmesi sonucunda geliştirilmiştir. Diğer taraftan SSGİ'lerin ve klomipraminin belirtilerde istenilen düzeyde iyileşme sağlamaması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle etiopatogeneizde rolü olabilecek farklı sistemler araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmalar glutamaterjik ve dopaminerjik sistem anormallikleri üzerine odaklanmıştır ve nörokimyasal bulguların çoğunlukla psiko-farmakolojik tedavi yanıtına göre ortaya çıktığı görülmektedir (Barroso ve ark. 2017, Kara ve Akaltun 2018).

Glutamat ve γ -aminobütirik asit (GABA) tarafından düzenlenen kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devrelerdeki uyarıcı ve inhibitör sinyalizasyonunda dengesizlik en çok araştırılan alanlardan biridir. Direkt yolun aşırı aktivitesi ile ilişkili glutamaterjik hiperaktivitenin bu dengesizlik durumuna neden olduğu öne sürülmüştür (Wu ve ark. 2012). Bu bilgiyle uyumlu olacak şekilde TTM tanısı almış çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; TTM ile ilişkilendirilen beyin bölgelerindeki glutamat ve GABA düzeyleri ile belirtiler şiddeti ve alışkanlığı tersine çevirme terapisine yanıt arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta pregenual ACC (pACC) ve talamustaki daha yüksek glutamat seviyeleri TTM şiddetinde

belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda alışkanlığı tersine çevirme terapısından sonra putamendeki GABA seviyelerinin tedavi öncesine göre anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiş, birden fazla beyin bölgesinde (kaudat, putamen, talamus ve pACC) tedavi öncesindeki yüksek glutamat düzeylerinin tedavi yanıtını önemli ölçüde öngördüğü saptanmıştır. Yazarlar pACC ve talamustaki uyarıcı sinyalizasyon artışının TTM patofizyolojisinde önemli bir unsur olduğunu, davranışçı tedavilerin KSTK devrelerdeki direkt yol aktivitesini baskılayarak belirti iyileşmesini sağladığını belirtmişlerdir (Peris ve ark. 2020). Bir hayvan çalışmasında da glutamat klirensinden sorumlu olan astrosit glutamat taşıyıcı protein (GLT-1) delesyonu olan farelerde tımar davranışı ve stereotipik hareketlerde belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Jia ve ark. 2021). Glutamaterjik bir ajan olan N-Asetil Sistein (NAC)'in birçok psikodermatolojik hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılması, NMDA reseptör antagonisti fensiklidin (PCP) gibi ajanların kemirgenlerde stereotipik davranışları indüklediğinin gösterilmesi "glutamat disfonksiyonu" modelini destekler niteliktedir (Williams ve ark. 2006). Diğer taraftan eşlik eden DYB tanısı olan OKB hastalarında, DYB tanısı olmayan veya sağlıklı kontrol grubuna göre, pregenual ACC'de anlamlı derecede düşük glutamat düzeyi tespit edilmiş, bu durumun farklı bir OKB alt kümesinin olası biyobelirteci olabileceği belirtilmiştir (Zheng ve ark. 2020). Karıştırıcı faktörlerin dikkate alınması ve biyobelirteç düzeyinin doğrudan ölçümüne yönelik çalışmalar yapılması sonuçların genellenbilmesi için önem arz etmektedir.

Nigrostriatal ve mezolimbik sistemler için önemli bir modülatör olan dopamin; lokomotor fonksiyon, tımar ve kompulsif davranışlar için kritik bir role sahiptir. Hayvan modelinde; dopamin D2 reseptör antagonisti olan haloperidolün D1 agonisti ilacın indüklediği sıralı süperstereotipi önlediği görülmüştür (Berridge ve ark. 2005). Başka bir hayvan çalışmasında ise tek taraflı dopaminerjik nöron hasarında tımar davranışında asimetri ortaya çıkmış, L-Dopa enjeksiyonu sonrasında asimetri düzelmiştir (Pelosi ve ark. 2015). Hayvan çalışmalarıyla tutarlı olarak klinik örneklemede olanzapin ve aripiprazol başta olmak üzere çeşitli dopamin reseptör blokörleri ile BOTD tedavisinde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (Türen ve ark. 2014, Okumuş ve Hocaoglu 2018).

Son dönemde TTM patofizyolojisinde endokannabinoid sistemin rolünü araştıran çok sayıda çalışma karşımıza çıkmaktadır. Kannabinoid reseptörleri (özellikle CB1), motor aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürecek şekilde özellikle globus pallidus ve substantia nigra pars retikulata gibi bazal gangliyonlarda yoğun olarak bulunur. Kannabinoid iletimi; bazal gangliyonlarda modülatör işlevi görüp GABAerjik iletimi artırır, glutamat salınımını azaltır ve hücrelere dopamin alımını düzenler. CB-1 reseptör agonisti dronabinol gibi aşırı glutamaterjik aktiviteyi hedefleyen farmakoterapiler ile başarılı sonuçların elde edilmesi ve glutamat

disfonksiyonu modeli gözönüne alındığında endokannabinoid sistemin TTM ile ilişkisine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (Grant ve ark. 2015).

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışların etiyojisinde immün disregülasyonun rolüne dikkat çeken iki araştırmaya rastlanmıştır. Bir çalışmada, TTM olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre tükürükte daha düşük düzeyde inflamatuvar sitokin tespit edilmiş ve bu bulgunun tipik olarak inflamasyon artışı ile ilişkilendirilen OKB, şizofreni ve depresyon gibi bozukluklar ile TTM'nin ayırımında yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür (Grant ve Chamberlain 2017). 2-18 yaş arasındaki 77 TTM olgusu ile yapılan başka bir çalışmada ise TTM grubunun daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerine (TNF- α , IL-6, IL-17) sahip olduğu saptanmıştır (Kütük ve ark. 2020). Sitokinlerin bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nöral gelişim ve farklılaşma, sinaps oluşumu ve nöral plastisite üzerindeki etkileri gözönüne alındığında "immün disregülasyon teorisi" yeni tedavilerin geliştirilmesinde umut vaat eden bir araştırma alanı olabilir.

Çalışmalara bakıldığında BOTD ile ilgili nörokimyasal bulguların çoğunlukla monoamin sistemleri ile ilişkili olduğu görülmektedir. Sonuçların tekrarlanması, TTM dışındaki BOTD ile çalışılması, etiyopatogenez ile ilişkili olabilecek farklı sistemlerin araştırılması ve klinik örneklem içeren çalışmalar yapılması yazına katkı sağlayacaktır.

Nörobilişsel Bulgular

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışlarda nörobilişsel süreçleri inceleyen çalışmalar bilişsel esneklik ve inhibitör motor kontrol yetersizliklerini ön plana çıkarmaktadır. Bilişsel esneklik, organizmaların değişen çevresel koşullar karşısında davranışlarıyla ilişkili kayıpları en aza indirmek ve kazanımları optimize etmek için davranışlarını hızla değiştirme yeteneği olarak tanımlanır (Izquierdo ve Jentsch 2012, Izquierdo ve ark. 2017). Bilişsel esnekliğin en yaygın kullanılan ölçütlerinden biri "tersine öğrenme"dir. BOTD tanısı alan genç erişkinler ile yapılan bir çalışmada bilişsel esneklik, çalışma belleği, dikkati kaydırma, planlama, organizasyon gibi birçok nörobilişsel alan incelenmiş; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan alanın bilişsel esneklik olduğu tespit edilmiştir (Flessner ve ark. 2015). Tersine öğrenme ile ilgili çocuk ve ergen örneklemleri ile yapılmış yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre TTM tanısı alan grupta tersine öğrenme, planlama ve organizasyon gibi yürütücü işlevlerde bozukluk tespit edilmiştir (Flessner ve ark. 2016). Diğer taraftan OKB tanısı alan hastalar ve SAPAP3 delesyonu olan fareler ile yapılmış bir çalışmada; tersine öğrenme görevi sonucunda her iki grupta da bilişsel esneklik ile kompulsif davranışlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış, belirli alt grupların bilişsel esneklikle ilgili sorunlara sahip olabileceği vurgulanmıştır (Benzina ve ark. 2021). Klinik alt tiplerin ve bu alt tiplere özgü nörobilişsel

eksikliklerin belirlenmesine yönelik yapılacak çalışmalar psikofarmakolojik ve psikososyal tedavi yaklaşımlarına da ışık tutacaktır. Tersine öğrenmenin başka bir kavramsallaştırılması ise beklenmedik durum değişiminden sonra devam eden davranıştan ayrılma zorluğu, kompulsif tepki eğilimidir. Bu bilgiyle tutarlı olacak şekilde, OFK lezyonuna sahip kemirgenler ile yapılan çalışmalarda tersine öğrenmede bozulmaya bağlı olarak daha önce ödüllendirilmiş yanıtta perseveratif tepki görülmüş, tersine öğrenmede esnek olmayan tepki genetik olarak dürtüsellikle ilişkilendirilmiştir (Man ve ark. 2008, Fineberg ve ark. 2010).

Bozulmuş yanıt inhibisyonu ise yukarıdan aşağıya (top-down) inhibitör motor kontrolde yetersizlik olarak tanımlanır. Yazında çocuk ve ergen örnekleminde yetersiz motor yanıt inhibisyonunun değerlendirildiği iki çalışmaya rastlanmış olup çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Bir çalışmada TTM grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre dur sinyali tepki süresi testinde daha iyi performans sergilediği tespit edilmiştir. Yazarlar yanıt inhibisyonu defisitlerinin erişkin başlangıçlı olgularla ilişkili olabileceğini belirtse de motor inhibisyonun değerlendirilmesi için yalnızca dur sinyali tepki süresi testinin kullanılmasını çalışmanın önemli bir sınırlılığı olarak ifade etmektedir (Brennan ve ark. 2016). Diğer taraftan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'nin çekirdek belirtilerinden birinin "dürtüsel davranışları durdurmada başarısızlık" olduğu göz önüne alındığında, DEHB olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinin karıştırıcı bir faktör olduğunu söylemek mümkündür. Diğer çalışmada ise 9-17 yaş arasındaki 22 TTM olgusunda sekiz seanslık bilgisayarlı yanıt inhibisyonu eğitiminin etkinliği değerlendirilmiş, eğitim almış grupta bekleme listesine alınan gruba göre belirti şiddetinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır (Lee ve ark. 2018). Motor kontrolle ilişkili nöral devrelerin modülasyonunu sağlayan norepinefrin sistemidir. Bu bilgiyle tutarlı olacak şekilde translasyonel araştırmalarda bir seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin uygulaması sonrasında dur sinyali tepki süresi testinde iyileşme bildirilmiş olup serotonerjik ajanların bu konuda etkisiz kaldığı gösterilmiştir (ByMaster ve ark. 2002). BOTD sergileyen bireylerde farmakolojik/psikososyal tedavilerin ve frontostriatal devrelerdeki nörokimyasal modülasyonun inhibitör motor kontrol üzerindeki etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Son yıllarda BOTD sergileyen bireylerde dürtüsellik ölçümü için "gecikme indirimi"nin kullanıldığı çalışmalara rastlanmaktadır. Gecikme indiriminde bir ödülün verilmesi geciktiğinde öznel olarak değerini kaybetmesi söz konusu olup dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödülün seçimi olarak tanımlanır (Chamberlain ve Sahakian 2007). Subklinik BOTD (turnak ısırma, deri yolma ile komorbid turnak ısırma ve deri yolma) sergileyen genç erişkinler ile yapılan bir çalışmada çoklu BOTD bozulmuş yanıt inhibisyonu ile ilişkilendirilmiş, turnak ısırma davranışının şiddeti ile gecikme

indirimi arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Yazarlar BOTD’de yanıt inhibisyonundan çok gecikme indiriminin önemli olabileceğini ve araştırılması gerektiğini savunmaktadır (Murphy ve Flessner 2016).

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışlar ile ilgili nörobilişsel çalışmalar incelendiğinde çalışma sayısının sınırlı, çalışma sonuçlarının tutarsız ve genellenabilirlikten uzak olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle geniş örneklem içeren ve karıştırıcı faktörlerden uzak çalışmalarla sonuçların tekrarlanması, başta gecikme indirimi olmak üzere farklı nörobilişsel özelliklerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Görüntüleme Çalışmaları

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışlar ile yapılan nörogörüntüleme çalışmaları fronto-kortiko-striatal devre anormalliklerine dikkat çekmektedir. Çalışmaların sonuçları oldukça karmaşık ve genellenabilirlikten uzak olsa da prefrontal korteks, bazal gangliyon, amigdala ve parietal lob ön plana çıkan beyin bölgeleridir.

OFK, karar verme ve planlama gibi yürütücü işlevler için çekirdek bir merkez olup amaca yönelik davranışa aracılık etmede kritik bir role sahiptir (Torregrossa ve ark. 2008). Bir çalışmada; DYB tanısı alan hastalarda yanıt inhibisyonu, hareketin izlemi ve alışkanlık oluşturma ile ilişkilendirilen OFK, sağ frontal bölgeler, ACC ve striatumda hipoaktivasyon tespit edilmiştir (Schienle ve ark. 2018a, Schienle ve ark. 2018b). Başka bir çalışmada ise DYB grubunda OFK’de gri madde hacminde azalma gösterilmiştir (Schienle ve ark. 2018c). DYB örneğinde Suplementer Motor Alanın (SMA) OFK ile dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısındaki zayıflık belirti şiddeti ile yakından ilişkilendirilmiştir (Huggins ve ark. 2020). TTM tanısı alan hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise çelişkilidir. TTM tanısı alan hastalarda sağ inferior frontal girusta aşırı kortikal kalınlık tespit edilmiş ve bu bulgunun TTM’nin etiopatogenezinde önemli bir işlevi olabileceği belirtilmiştir (Chamberlain ve ark. 2018). ACC ile OFK arasında beyaz madde bütünlüğünde bozulma ile birlikte ACC’de gri madde artışının TTM patofizyolojisinde anahtar rolü olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (Chamberlain ve ark. 2008, Chamberlain ve ark. 2010). Bunun yanında OFK ve ACC’de herhangi bir yapısal ve işlevsel farklılık saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (Roos ve ark. 2013). Putamen, motor kontrolün temel bileşeni olup alışkanlık oluşumu ve yanıt inhibisyonunda önemli iken kaudat çekirdek, karmaşık planlama veya esnek öğrenme gibi yönlendirilmiş öğrenmede ön plana çıkar (Grahn ve ark. 2008). Bir çalışmada TTM tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre sol putamen ve sağ amigdalada belirgin hacim azalması gösterilmiş, bu bulgunun belirgin olarak bozulan yanıt inhibisyonuna karşılık kurulumu değiştirme ve yürütücü işlevlerin görece korunmuş olması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (Isobe ve ark. 2018). Oldukça güncel bir çalışmada ise TTM

tanısı alan hastalarda hastalık şiddeti ve süresinden bağımsız olarak parahipokampal girus ve serebellumun beyaz madde hacimlerinde belirgin bir artış tespit edilmiş, bu yapılarıdaki hacimsel değişimler saç yolma davranışını kontrol etme yeteneğinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (Uhlmann ve ark. 2020). Diğer taraftan TTM ve sağlıklı kontrol grubu arasında subkortikal yapıların hacimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Chamberlain ve ark. 2008). DYB olan kişiler ile yapılan başka bir çalışmada da kaudat çekirdek ve putamen hacimlerinde belirgin bir fark bulunamamıştır (Harries ve ark. 2017). Ancak yazında duygu düzenleme ve davranış kontrolündeki rolü iyi bilinen subkortikal yapıların zayıf ve değişken sinyal yoğunluğu nedeniyle görüntülenmesinin zor olduğu ve nörogörüntüleme yöntemlerinin subkortikal yapılardan çok kortikal alanları belirleme amacıyla dizayn edildiği vurgulanmaktadır.

Yakın zamanlı çalışmalar amigdalanın uyarılma, dikkat, değer temsili ve karar verme süreçlerindeki rolüne odaklanmaktadır. Bir çalışmada TTM tanısı alan hastalarda özellikle sağ bazolateral amigdala ile OFK bağlantısında zayıflık gösterilmiştir (White ve ark. 2013). Başka bir çalışmada ise TTM örneğinde sağlıklı kontrol grubuna göre sol amigdalada daha fazla gri madde yoğunluğu bulunmuştur (Chamberlain ve ark. 2008). TTM’de sol primer somatosensoriyel kortekste beyaz madde bütünlüğünün bozulduğu ve prekuneusta kortikal kalınlığın arttığı tespit edilmiştir (Chamberlain ve ark. 2010, Odlaug ve ark. 2014). DYB olan hastalar ile yapılan bir çalışmada ise SMA-angular girus bağlantısındaki zayıflık belirti şiddeti ile ilişkilendirilmiş, angular girusun deri yolma davranışı sırasında duyusal bilginin (dokunsal) motor hareketle ilişkilendirilmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (Huggins ve ark. 2020).

SONUÇ

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışlar, düşünüldüğünden daha sık görülmesine karşın yetersiz farkındalık ve “zararsız” olarak tanımlanmaları nedeniyle klinisyenlere başvurunun az olduğu, birçok işlevsellik alanında belirgin hasarlanma ile ilişkilendirilen ve kronik seyir gösteren davranışları içerir. Epidemiyolojik verilerin net bir şekilde belirlenmesi, etiopatogenezin aydınlatılması ve tedavi kılavuzlarının oluşturulması için yapılan çalışmalar son yıllarda büyük bir ivme kazansa da halen yetersizdir. Yazın incelendiğinde bu alandaki araştırmaların çoğunun erişkin örneklem ile yapıldığı görülmektedir ve elde edilen sonuçların çoğunun tutarsız olması nedeniyle tekrar edilme gereksinimi bulunmaktadır.

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışların etiopatogenezine ilişkin kısıtlı ve çelişkili sonuçlar hastalığın psikiyatrik sınıflandırma sistemlerindeki yerini de tartışmalı duruma sokmaktadır. Saç çekmeye/deri yolmaya yönelik karşı konulamaz dürtüler ve bunun sonucunda artan gerilim hissi, sergilenen davranış sonrası rahatlama veya memnuniyet bildirilmesi, ailede

alkol/madde kullanım bozukluğu oranlarının yüksek olması gibi nedenlerle kimi yazarlar bu davranışları “dürtü kontrol bozuklukları” başlığı altında sınıflandırmaktadır (Spiegel ve Finklea 2009). Kimi yazarlar ise fenomenolojik (kaygı giderme veya aşırı uyarılma halinin yatıştırılması, tekrarlayıcı ve ritüelistik özellikler) ve nörobiyolojik (frontostriatal devre anormallikleri ve inhibitör motor kontrol yetersizlikleri) benzerliklerinden ötürü bu davranışları “Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında değerlendirmektedir (Stein ve ark. 2016). Diğer taraftan BOTD’de OKB’den farklı olarak davranış öncüllerinin girici düşünceler, obsesyonlar ve zihinsel meşguliyet gibi bilişsel fenomenlerden ziyade duyuşsal deneyimler olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda BOTD, SSGİ ile tedaviye görece daha az yanıt vermekte ve tedavide glutamaterjik modülatörler ile dopamin reseptör blokörleri ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle yazarlar bu davranışların “Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında, “Beden Odaklı Tekrarlayıcı Davranış Bozuklukları” alt başlığı kapsamında sınıflandırılması gerektiğini belirtmektedir (Grant ve Stein 2014). Hatta TTM’nin OKB’ye göre tik bozuklukları ile daha yakından ilişkili olduğunu ve TTM’nin “kompleks tik” olarak kavramsallaştırılabileceğini savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (Lamothe ve ark. 2020). BOTD’nin klinik özelliklerine, yaygınlığına, etiopatogenezine ve tedavisine yönelik çalışmalar hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve aynı zamanda uygun şekilde tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışlarda nörobilişsel süreçleri inceleyen çalışmalar ön planda bilişsel esneklik ve inhibitör motor kontrol yetersizliklerini ortaya çıkarırken, nörogörüntüleme çalışmaları fronto-kortiko-striatal devrelerin patofizyolojideki önemine dikkat çekmektedir. Burada öne çıkan soru “farklı patofizyolojik mekanizmaların aynı davranışsal ifadeyle mi sonuçlandığı yoksa farklı davranışsal ifadelerle sonuçlanan ve farklı hastalıklar olarak sınıflandırılan tek bir patofizyolojik anormallik mi olduğu”dur. BOTD bozukluklarının fonksiyonel anatomisini anlamak bu soruların yanıtlanmasına ve hastalığın etiopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Beden odaklı tekrarlayıcı davranışların etiopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar kanıta dayalı tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır. Kompulsif davranışların patofizyolojisinde glutamat başta olmak üzere dopaminerjik ve serotonerjik disfonksiyon önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda klomipramin ve SSGİ gibi serotonerjik ajanların, NAC gibi glutamaterjik modülatörlerin, olanzapin ve aripiprazol başta olmak üzere dopamin reseptör blokörlerinin tedavideki etkinlikleri değerlendirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler ışığında BOTD tedavisinde kullanılabilecek kanıt düzeyi en yüksek olan ilaçlar NAC, klomipramin ve olanzapindir (Sani ve ark. 2019). Benzodiazepinler ve allopregnanolon gibi GABAerjik

tonu arttıran ilaçların genellikle sedatif olmayan dozlarda kemirgenlerdeki tumar davranışında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Nin ve ark. 2012). GABAerjik sistemin stres ve kaygı ile ilgili davranışların önemli bir düzenleyicisi olduğu gözönüne alındığında, GABAerjik etkinliği arttıran ilaçların BOTD tedavisinde güçlendirici ajan olarak kullanımı faydalı olabilir. Diğer taraftan özellikle çocuk ve ergenlerde, nörobilişsel mekanizmaların önemini ortaya koyacak şekilde, bilişsel davranışçı terapinin farmakolojik tedavilere göre etkinliğinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca aile üyeleri arasında sıcaklığın ve bağlılığın teşviki, aile içi problemlerin iş birliğine dayalı çözümü, duyguların yapıcı ve uyumlu bir şekilde ifade edilmesi ve uygun duygu düzenleme stratejilerinin geliştirilmesi gibi alanları içeren aile odaklı müdahaleler potansiyel olarak etkili olabilecek tedavi stratejileridir (Woods ve Houghton 2016).

Sonuç olarak, BOTD’nin etiolojisi ile ilgili çok farklı beyin bölgelerinin yapısal ve işlevsel özellikleri araştırılmış olsa da genel olarak bu çalışmalarda örneklem sayısının küçük olduğu ve karıştırıcı birçok etkenin göz ardı edildiği görülmektedir. Örneklem sayısının küçük olması sınırlı istatistiksel güce neden olarak yanlış pozitif bulgu riskini arttırmaktadır. Sonuçların genellenebilirliğini sağlamak için eş tanıların dikkate alındığı, geniş örneklem içeren ve özellikle çocuk ergen yaş grubunda olan hastalar ile yapılmış çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Alexander JR, Houghton DC, Bauer CC ve ark. (2018) Emotion regulation deficits in persons with body-focused repetitive behavior disorders. *J Affect Disord* 227: 463-70.
- Banga A, Connor DF (2012) Effectiveness of naltrexone for treating pathologic skin picking behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22: 396-8.
- Barroso L, Sternberg F, Souza M ve ark. (2017) Trichotillomania: A good response to treatment with N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol* 92: 537-9.
- Benzina N, N’Diaye K, Pelissolo A ve ark. (2021) A cross-species assessment of behavioral flexibility in compulsive disorders. *Communications Biology* 4: 96.
- Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR ve ark. (2005) Sequential superstereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette’s. *BMC Biol* 3: 4.
- Berridge KC, Ho CY, Richard JM ve ark. (2010) The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res* 1350: 43-64.
- Berridge KC, Kringelbach ML (2008) Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)* 199: 457-80.
- Berridge KC, Kringelbach ML (2015) Pleasure systems in the brain. *Neuron* 86: 646-64.
- Berridge KC, Robinson TE (2016) Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol* 71: 670-9.
- Brennan E, Francazio S, Gunstad J ve ark. (2016) Inhibitory Control in Pediatric Trichotillomania (Hair Pulling Disorder): The Importance of Controlling for Age and Symptoms of Inattention and Hyperactivity. *Child Psychiatry Hum Dev* 47: 173-82.
- Burguière E, Monteiro P, Feng G ve ark. (2013) Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors. *Science* 340: 1243-6.

- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL ve ark. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711.
- Chamberlain S, Sahakian B (2007) The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry* 20: 255-261.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Menzies LA ve ark. (2010) Reduced brain white matter integrity in trichotillomania: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 67: 965-71.
- Chamberlain SR, Harries M, Redden SA ve ark. (2018) Cortical thickness abnormalities in trichotillomania: international multi-site analysis. *Brain Imaging Behav* 12: 823-8.
- Chamberlain SR, Menzies LA, Fineberg NA ve ark. (2008) Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 193: 216-21.
- Chen SK, Tvrdik P, Peden E ve ark. (2010) Hematopoietic Origin of Pathological Grooming in Hoxb8 Mutant Mice. *Cell* 141: 775-85.
- De Sousa A (2008) An open-label pilot study of naltrexone in childhood-onset trichotillomania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18: 30-3.
- Duke DC, Bodzin DK, Tavares P ve ark. (2009) The phenomenology of hairpulling in a community sample. *J Anxiety Disord* 23: 1118-25.
- Duke DC, Keeley ML, Geffken GR ve ark. (2010) Trichotillomania: A current review. *Clin Psychol Rev* 30: 181-93.
- Dunkley D, Zuroff D, Blankstein K (2006) Specific perfectionism components versus self-criticism in predicting maladjustment. *Pers Individ Dif* 40: 665-76.
- Dunn W (1997) The Impact of Sensory Processing Abilities on the Daily Lives of Young Children and Their Families: A Conceptual Model. *Infants & Young Children* 9.
- Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR ve ark. (2010) Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 35: 591-604.
- Flessner CA, Brennan E, Murphy YE ve ark. (2016) Impaired executive functioning in pediatric trichotillomania (Hair pulling disorder). *Depress Anxiety* 33: 219-28.
- Flessner CA, Francazio S, Murphy YE ve ark. (2015) An Examination of Executive Functioning in Young Adults Exhibiting Body-Focused Repetitive Behaviors. *J Nerv Ment Dis* 203: 555-8.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM (2008) The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol* 86: 141-55.
- Grant J, Odlaug B, Chamberlain S (2011) Cognitive comparison of pathological skin picking and trichotillomania. *Journal of psychiatric research* 45: 1634-8.
- Grant J, Odlaug B, Chamberlain S (2015) The endocannabinoid system and trichotillomania. *s.* 415-23.
- Grant JE, Aslan IH, Chamberlain SR (2021) Statistical predictors of psychosocial impairment in body-focused repetitive behaviors. *CNS Spectr* 1-5.
- Grant JE, Chamberlain SR (2017) Salivary Inflammatory Markers in Trichotillomania: A Pilot Study. *Neuropsychobiology* 76: 182-6.
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW (2010) A clinical comparison of pathologic skin picking and obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 51: 347-52.
- Grant JE, Stein DJ (2014) Body-focused repetitive behavior disorders in ICD-11. *Braz J Psychiatry* 36 (Suppl 1): 59-64.
- Gratz K, Roemer L (2004) Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 26: 41-54.
- Harries MD, Chamberlain SR, Redden SA ve ark. (2017) A structural MRI study of excoriation (skin-picking) disorder and its relationship to clinical severity. *Psychiatry Res Neuroimaging* 269: 26-30.
- Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C ve ark. (2006) Genetic correlates in trichotillomania A case-control association study in the South African Caucasian population. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 43: 93-101.
- Houazene S, Aardema F, Leclerc J ve ark. (2020) The Role of Self-Criticism and Shame in Body-Focused Repetitive Behaviour Symptoms. *Behav Change*.
- Houghton DC, Alexander JR, Bauer CC ve ark. (2018) Body-focused repetitive behaviors: More prevalent than once thought? *Psychiatry Res* 270: 389-93.
- Houghton DC, Tommerdahl M, Woods DW (2019) Increased tactile sensitivity and deficient feed-forward inhibition in pathological hair pulling and skin picking. *Behav Res Ther* 120: 103-433.
- Huggins AA, Harvey AM, Miskovich TA ve ark. (2020) Resting-state functional connectivity of supplementary motor area associated with skin-picking symptom severity. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 26: 100551.
- Isobe M, Redden SA, Keuthen NJ ve ark. (2018) Striatal abnormalities in trichotillomania: a multi-site MRI analysis. *Neuroimage Clin* 17: 893-898.
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK ve ark. (2017) The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 345: 12-26.
- Izquierdo A, Jentsch JD (2012) Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 607-20.
- Jahan MS, Ito T, Ichihashi S ve ark. (2020) PlexinA1 deficiency in BALB/cAJ mice leads to excessive self-grooming and reduced prepulse inhibition. *IBRO Reports* 9: 276-89.
- Jia YF, Winger K, Peyton L ve ark. (2021) Astrocytic glutamate transporter 1 (GLT1) deficient mice exhibit repetitive behaviors. *Behav Brain Res* 396: 112-906.
- Kaluff AV, Aldridge JW, LaPorte JL ve ark. (2007) Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nat Protoc* 2: 2538-44.
- Kara T, Akaltun İ (2018) Newly Developed Skin Picking After Methylphenidate Treatment in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Possible Mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 41: 28-30.
- Katayama K, Yamada K, Ornthanalai VG ve ark. (2010) Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Mol Psychiatry* 15: 177-84.
- Keuthen NJ, Altenburger EM, Pauls D (2014) A family study of trichotillomania and chronic hair pulling. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165b: 167-74.
- Khumalo N, Shaboodien G, Hemmings S ve ark. (2016) Pathologic grooming (acne excoriee, trichotillomania, and nail biting) in 4 generations of a single family. *JAAD Case Reports* 2: 51-3.
- Konkan R, Senormanç O, Sungur M (2011) Trichotillomania: diagnosis, pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 21:265-74.
- Kütük MÖ, Tufan AE, Kılıçaslan F ve ark. (2020) Novel inflammatory targets for immunotherapies in pediatric patients with trichotillomania. *Immunobiology* 225: 151-913.
- Lamothe H, Baleyte JM, Mallet L ve ark. (2020) Trichotillomania is more related to Tourette disorder than to obsessive-compulsive disorder. *Braz J Psychiatry* 42: 87-104.
- Lee HJ, Espil FM, Bauer CC ve ark. (2018) Computerized response inhibition training for children with trichotillomania. *Psychiatry Res* 262: 20-7.
- Linnet J (2014) Neurobiological underpinnings of reward anticipation and outcome evaluation in gambling disorder. *Front Behav Neurosci* 8: 100.
- Man M-S, Clarke H, Roberts A (2008) The Role of the Orbitofrontal Cortex and Medial Striatum in the Regulation of Prepotent Responses to Food Rewards. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 19: 899-906.
- Monzani B, Rijdsdijk F, Cherkas L ve ark. (2012) Prevalence and heritability of skin picking in an adult community sample: A twin study. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 159B: 605-10.
- Murphy Y, Flessner C (2016) An Investigation of Impulsivity in Young Adults Exhibiting Body-Focused Repetitive Behaviors. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 12.
- Murphy Y, Flessner C, Smith A (2016) Relationship of Body-Focused Repetitive Behavior Disorders to OCD. *Curr Treat Options Psychiatry* 3.
- Nin MS, Couto-Pereira NS, Souza MF ve ark. (2012) Anxiolytic effect of clonazepam in female rats: grooming microstructure and elevated plus maze tests. *Eur J Pharmacol* 684: 95-101.
- Novak CE, Keuthen NJ, Stewart SE ve ark. (2009) A twin concordance study of trichotillomania. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B: 944-9.

- O'Connor K, Brisebois H, Brault M ve ark. (2003) Behavioral activity associated with onset in chronic tic and habit disorder. *Behav Res Ther* 41: 241-9.
- Odlaug BL, Chamberlain SR, Derbyshire KL ve ark. (2014) Impaired response inhibition and excess cortical thickness as candidate endophenotypes for trichotillomania. *J Psychiatr Res* 59: 167-73.
- Odlaug BL, Grant JE (2008) Trichotillomania and Pathologic Skin Picking: clinical comparison with an examination of comorbidity. *Ann Clin Psychiatry* 20: 57-63.
- Odlaug BL, Kim SW, Grant JE (2010) Quality of life and clinical severity in pathological skin picking and trichotillomania. *J Anxiety Disord* 24: 823-9.
- Okumuş B, Hocaoglu Ç (2018) 'Skin Picking Disorder': A case report. *Klin. Psikiyat. Derg.* 21: 193-199.
- Ooki S (2005) Genetic and environmental influences on finger-sucking and nail-biting in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet* 8: 320-7.
- Panza KE, Pittenger C, Bloch M (2013) Age and gender correlates of pulling in pediatric trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52: 241-9.
- Penzel F (2002). A stimulus regulation model of trichotillomania. In *Touch* 3, 12-4
- Pelosi A, Girault JA, Hervé D (2015) Unilateral Lesion of Dopamine Neurons Induces Grooming Asymmetry in the Mouse. *PLoS One* 10: e0137185.
- Peris TS, Piacentini J, Vreeland A ve ark. (2020) Neurochemical correlates of behavioral treatment of pediatric trichotillomania. *J Affect Disord* 273: 552-61.
- Peris TS, Rozenman M, Gonzalez A ve ark. (2019) Family functioning in pediatric trichotillomania, obsessive compulsive disorder, and healthy comparison youth. *Psychiatry Res* 281: 112-578.
- Rasmussen AH, Rasmussen HB, Silaharoglu A (2017) The DLGAP family: neuronal expression, function and role in brain disorders. *Mol Brain* 10: 43.
- Redden SA, Leppink EW, Grant JE (2016) Body focused repetitive behavior disorders: Significance of family history. *Compr Psychiatry* 66: 187-92.
- Ricketts E, Snorrason Í, Kircanski K ve ark. (2018) A latent profile analysis of age of onset in pathological skin picking. *Compr Psychiatry* 87.
- Roberts S, O'Connor K, Belanger C (2013) Emotion regulation and other psychological models for body-focused repetitive behaviors. *Clin Psychol Rev* 33: 745-62.
- Roos A, Fouché JP, Stein DJ ve ark. (2013) White matter integrity in hair-pulling disorder (trichotillomania). *Psychiatry Res* 211: 246-50.
- Rufer M, Bamert T, Klaghofer R ve ark. (2014) Trichotillomania and emotion regulation: Is symptom severity related to alexithymia? *Psychiatry Res* 218: 161-5.
- Sani G, Gualtieri I, Paolini M ve ark. (2019) Drug Treatment of Trichotillomania (Hair-Pulling Disorder), Excoriation (Skin-picking) Disorder and Nail-biting (Onychophagia). *Curr Neuropharmacol* 17: 775-86.
- Schienze A, Übel S, Wabnegger A (2018a) Neuronal responses to the scratching and caressing of one's own skin in patients with skin-picking disorder. *Hum Brain Mapp* 39: 1263-9.
- Schienze A, Übel S, Wabnegger A (2018b) Visual symptom provocation in skin picking disorder: an fMRI study. *Brain Imaging Behav* 12: 1504-12.
- Schienze A, Pothoff J, Wabnegger A (2018c) Voxel-based morphometry analysis of structural brain scans in skin-picking disorder. *Compr Psychiatry* 84: 82-6.
- Shmelkov S, Hormigo A, Jing D ve ark. (2010) Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nature medicine* 16: 598-602.
- Siddiqui EU, Naeem SS, Naqvi H ve ark. (2012) Prevalence of body-focused repetitive behaviors in three large medical colleges of Karachi: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 5: 614.
- Snorrason I, Olafsson RP, Houghton DC ve ark. (2015) 'Wanting' and 'liking' skin picking: A validation of the Skin Picking Reward Scale. *J Behav Addict* 4: 250-62.
- Snorrason Í, Ricketts E, Flessner C ve ark. (2012) Skin picking disorder is associated with other body-focused repetitive behaviors: Findings from an Internet study. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the Ann Clin Psychiatry* 24: 292-9.
- Snorrason I, Ricketts EJ, Olafsson RP ve ark. (2019) Disentangling Reward Processing in Trichotillomania: 'Wanting' and 'Liking' Hair Pulling Have Distinct Clinical Correlates. *J Psychopathol Behav Assess* 41: 271-9.
- Snorrason Í, Smári J, Ólafsson R (2010) Emotion regulation in pathological skin picking: Findings from a non-treatment seeking sample. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 41: 238-45.
- Spiegel DR, Finklea L (2009) The recognition and treatment of pathological skin picking: a potential neurobiological underpinning of the efficacy of pharmacotherapy in impulse control disorders. *Psychiatry (Edgmont)* 6: 38-42.
- Spruijt BM, Van Hooff JA, Gispen WH (1992) Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiol Rev* 72: 825-52.
- Stein DJ, Chamberlain SR, Fineberg N (2006) An A-B-C model of habit disorders: hair-pulling, skin-picking, and other stereotypic conditions. *CNS Spectr* 11: 824-7.
- Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M ve ark. (2016) The classification of Obsessive-Compulsive and Related Disorders in the ICD-11. *J Affect Disord* 190: 663-674.
- Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR (2008) Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. *Biol Psychiatry* 63: 253-5.
- Turner GA, Sutton S, Sharma A (2014) Augmentation of Venlafaxine with Aripiprazole in a Case of Treatment-resistant Excoriation Disorder. *Innov Clin Neurosci* 11: 29-31.
- Uhlmann A, Dias A, Taljaard L ve ark. (2020) White matter volume alterations in hair-pulling disorder (trichotillomania). *Brain Imaging Behav* 14: 2202-2209.
- Wan Y, Ade KK, Caffall Z ve ark. (2014) Circuit-selective striatal synaptic dysfunction in the Sapap3 knockout mouse model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 75: 623-630.
- Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM ve ark. (2007) Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448: 894-900.
- White MP, Shirer WR, Molino MJ ve ark. (2013) Disordered reward processing and functional connectivity in trichotillomania: a pilot study. *J Psychiatr Res* 47: 1264-72.
- Williams HJ, Zamzow CR, Robertson H ve ark. (2006) Effects of clozapine plus lamotrigine on phencyclidine-induced hyperactivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 239-43.
- Winebrake JP, Grover K, Halteh P ve ark. (2018) Pediatric Onychophagia: A Survey-Based Study of Prevalence, Etiologies and Co-Morbidities. *Am J Clin Dermatol* 19: 887-91.
- Woods DW, Houghton DC (2016) Evidence-Based Psychosocial Treatments for Pediatric Body-Focused Repetitive Behavior Disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol* 45: 227-40.
- Wu K, Hanna GL, Rosenberg DR ve ark. (2012) The role of glutamate signaling in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 100: 726-735.
- Yalçın M, Tellioglu E, Yildırım D ve ark. (2015) Psychiatric Features in Neurotic Excoriation Patients: The Role of Childhood Trauma. *Arch Neuropsychiatr* 52: 336-41.
- Yao YW, Liu L, Worhunsky PD ve ark. (2020) Is monetary reward processing altered in drug-naïve youth with a behavioral addiction? Findings from internet gaming disorder. *Neuroimage Clin* 26: 102202.
- Zheng H, Yang W, Zhang B ve ark. (2020) Reduced anterior cingulate glutamate of comorbid skin-picking disorder in adults with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 265: 193-9.
- Zike I, Xu T, Hong N ve ark. (2017) Rodent models of obsessive compulsive disorder: Evaluating validity to interpret emerging neurobiology. *Neuroscience* 345: 256-73.
- Zuchner S, Cuccaro ML, Tran-Viet KN, Cope H, Krishnan RR, Pericak-Vance MA, Wright HH, Ashley-Koch A (2006) SLITRK1 mutations in trichotillomania. *Mol Psychiatry* 11: 887-9.