



Kronotip ve Çocukluk Çağı Psikiyatrik Bozuklukları

Chronotype and Childhood Psychiatric Disorders

© Büşra Balta¹, © Güler Göl Özcan², © Mesut Sari³, © Yasemin İmrek¹, © Merve Taşkan¹, © Yusuf Öztürk¹, © Ali Evren Tufan¹

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Bilecik Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Günlük aktivite düzenleri ve uyku-uyanıklık döngülerindeki bireyler arası farklılıkları yansıtan kronotip, aslında sağlıklı olmakla bağlantılıdır. Kronotipi belirleyen en önemli olay çevresel ışık-karanlık döngüsüdür. Kronotip, insanın fizyolojik ve genetik özelliklerine göre, sabahçıl ya da akşamcıl kronotipler şeklinde sınıflandırılarak incelenmesidir. Kronotipleri belirleyen birçok etmen bulunmaktadır. Her ne kadar kanıtlar, akşamcılık için olumsuz bir tablo çizse de yalnızca akşamcılığın tek başına depresyona veya diğer psikiyatrik bozukluklara neden olamayacağı ve psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında ek etkilerin rol oynayabileceği olasılığı vurgulanmalıdır. Kronotip-psikopatoloji bağlantısının altında yatan mekanizmalarla ilgili araştırmaların yapılması, akşamcıl kronotipte psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığını azaltmaya yardımcı olabilecek müdahaleler için önemlidir; bu müdahaleler uyku eğitimi, diyet tavsiyesi ve bilişsel-davranışsal teknikleri içerebilir. Bu derlemenin amacı, çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozukluklara ve bunların sabahçıl-akşamcıl kronotipiyle olan ilişkilerine genel bir bakış sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronotip, çocuk ve ergen, psikopatoloji

ABSTRACT

The chronotype, which reflects differences among individuals in daily activity patterns and sleep-wake cycles, is actually linked to being healthy. The most important factor that determines the chronotype is the environmental light-dark cycle. Chronotype is the study of classification as morning or evening types according to the physiological and genetic characteristics of the human. There are many factors that determine chronotypes. Although the evidence shows a negative picture for evening types, it should be emphasized that only eveningness cannot cause depression or other psychiatric disorders alone and additional effects may play a role. Conducting studies on mechanisms underlying the chronotype-psychopathology connection is important for interventions that can help reduce the incidence of psychiatric disorders in evening types; these interventions may include sleep training, dietary advice, and cognitive-behavioral techniques. The purpose of this review is to provide an overview of psychiatric disorders in children and adolescents and their relationship with the morning and evening types.

Keywords: Chronotype, child and adolescent, psychopathology

Giriş

İnsanlarda psikolojik, bilişsel ve fizyolojik değişkenlerde gözlenen ve uyku-uyanıklık döngüsü, duyu durum, endokrin işlevler, biliş ve vücut ısısını etkileyen biyolojik ve ritmik etkinlik "sirkadiyen ritim" olarak adlandırılmaktadır. Sirkadiyen ritim, anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus (SCN) ve orta beyindeki pineal bez tarafından düzenlenmektedir.¹ Sirkadiyen ritim bireyler arası değişkenlik göstermekte ve kalıtım, çevre, yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir.² SCN etkinliği ise bireyin kalıtsal özelliklerinin yanında endojen ritimleri etkileyen dış sinyallerle ("zeitgeber") değişmektedir.¹ Zeitgebers olarak adlandırılan dış sinyaller, endojen ritim ile senkronize edilmektedir.³ Organizmanın biyolojik döngüsünün

düzenlenmesine yardım eden karanlık ve ışık gibi çevresel sinyallerin varlığı "zeitgebers" olarak adlandırılmaktadır. İnsan ve memelilerde en önemli zeitgebers gün ışığıdır.¹ SCN, retinadaki çubuk, koni ve melanopsin foto reseptörleri ile fotik yollar aracılığıyla çevresel zaman hakkında girdi almaktadır. Işık, SCN'nin çevresel senkronizasyonu için güçlü bir etmen olmasına rağmen, aktivite, egzersiz, gıda alımı ve eksojen melatonin gibi fotik olmayan uyarıların da memeli sirkadiyen sisteminin zamanlamasını değiştirdiği gösterilmiştir.⁴ SCN, çıktı bağlantıları aracılığı ile motor etkinlik, besin ve sıvı alımı, cinsel etkinlik, vücut ısısı, adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin ve melatonin gibi hormonların salınımını etkilemektedir.¹

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Büşra Balta, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Tel.: +90 507 607 38 89 **E-posta:** baltabusra123@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-5798-5811

Geliş Tarihi/Received: 13.10.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.01.2021

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



2001-2020 yılları arasında “Pubmed”, “Medline”, “Google Scholar” arama motorlarında, “Chronotype”, “Psychopathology”, “Mental Disorder”, “Child and Adolescent”, “Kronotip”, “Psikopatoloji”, “Ruhsal Bozukluklar”, “Çocuk ve Ergen” kelimeleri kullanılarak tarama yapıldı. Bu tarama sonrası, İngilizce ve Türkçe olarak tam metin yazılan 113 makale/derleme bu derlemeye dahil edilmiştir.

Kronotip Tanımı

Bireysel sirkadiyen ritim tercihini etkileyen kişilik özelliği “kronotip” olarak adlandırılmaktadır. Öz bildirim ölçekleri ve fizyolojik ölçümler, bireylerin “sabahçıl”, “akşamcıl” ve “ne sabahçıl ne akşamcıl (ara tip)” olmak üzere üç kronotipe ayrılabilirdiğini göstermiştir.⁵ Akşamcıl tipler; geceleri geç yatar, sabahları uyanmakta zorlanır ve öğleden sonra uyarılmışlık düzeyleri en yüksektir. Sabahçıl kronotipler, akşamları erken yatıp, sabahları erken ve kolaylıkla kalkan bireylerdir. Kronobiyoloji çalışmalarında; sabahçıl kronotipler “tarla kuşları” (“lark”), akşamcıl kronotipler ise “baykuşlar” (“owl”) olarak adlandırılrsa da Türkçe yazında “tarla kuşları” yerine çoğu okur için daha tanıdık olan “tavuklar” teriminin kullanıldığı görülmektedir.¹⁶ Adan ve Natale⁷ tarafından 18-30 yaş arası 2.135 kişi ile yapılan bir çalışmada %15,54 sabahçıl, %59,62 ne sabahçıl ne akşamcıl (ara tip), %24,54 akşamcıl kronotipi saptanmıştır.

Kronotip Tarihi

Kronotip evrimsel gelişimiyle ilgili hipotezlerde avcı-toplayıcı yaşam tarzının olduğu dönemde, toplu halde yaşam olması nedeniyle, yaşam alanının ve insanların yırtıcı saldırılarından korunabilmesi için toplu halde uyuma yerine yaşam koşullarına uyum sağlayabilmek için doğal nöbetçilerin oluşmaya başladığı düşünülmektedir. Kronotip değişkenliğinin grup halinde uyuyan canlılarda, her zaman diliminde en az birkaç bireyin uyanık kalmasını ve gözcülük yapmasını sağlayarak evrimsel avantaj getirdiği bildirilmektedir. Yaşlıların yaş ilerledikçe melatonin seviyelerinin azalması ile genellikle doğal nöbetçiler olarak seçilmesi ve yırtıcıların ilk hedefi haline gelmesinin neslin devamı açısından kronotipin evrimsel sürecini destekler nitelikte olduğu düşünülmektedir.⁸

Kronotip varyasyonu hayvanlar arasında da bulunur. Örneğin, kuşlarda ve kemirgenlerde türe özgü kronotiplerin varlığı gösterilmiştir, gündüz ortaya çıkan sıçan (bilimsel adıyla: *Octodon degus*) kronotip açısından insanlara benzer olarak tanımlanmaktadır.⁸

Kronobiyoloji alanındaki ilk önemli gelişmeler 1900’lü yılların ortalarında olmuştur. Jürgen Aschoff (1913-1998), ritim belirleyiciler üzerinde çalışmış ve “zeitgeber” terimini literatüre kazandırmıştır. Franz Halberg (1919) kronobiyoloji laboratuvarı kurmuş ve günlük ritim anlamına gelen “circadian” terimini kullanmıştır. Gunther Hildebrandt (1924-1999) ise kronobiyolojinin tıbbi durumlarla ilişkisine dair çalışmalara pek çok katkı yapmıştır. Melankolideki uyku bozuklukları ile belirtilerin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkilerine dikkat çeken Geiger’in (1606-1671) ve 1764 yılında kış aylarında

ortaya çıkan depresyon belirtilerini tanımlayarak mevsimsel özellikli depresyona vurgu yapan Medicus’un (1736-1808) çalışmaları psikiyatrik bozukluklardaki biyolojik ritme işaret eden ilk çalışmalar olarak göze çarpmaktadır.⁹ Gün içi işleyiş ve performansla ilgili bireysel farklılıklara ilişkin deneysel çalışmalar birinci ve ikinci dünya savaşı ve gece çalışan bireylerde gece çalışmanın gözle görülür sonuçlarının bildirilmesiyle başlamıştır. 1931 yılında Wuth ilk uyku tiplendirmesini yapmış olup akşamları yorulan, çabuk uykuya dalan, etkin uykuya çabuk ulaşan ve dinlenmiş olarak kalkan tip ile akşamları uyanık olan, uykuya dalmakta zorluk çeken, etkin uykuya ancak sabaha doğru ulaşan, daha yorgun uyanan tip olarak iki tip tanımlanmıştır.⁸

Kronotipi Etkileyen Faktörler

Kronotip, yaş, cinsiyet, kalıtım gibi bireysel faktörlerin yanı sıra, doğum sırasında karşılaşılan aydınlık-karanlık döngüsü, yaşanan yerin enlem ve rakımı ve bireyin aydınlık maruziyeti gibi çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir.⁵ Kalıtım dışındaki faktörlerle ilgili bulgular bu bölümde aktarılacaktır.

Yaş

Bebeklik çağı çocukları (0-2 yaşlar) ve oyun çağı çocukları (2-6 yaşlar) arasında sabahçıl kronotipin daha yaygın olabileceği, orta çocukluk (6-12 yaşlar) arasında ne sabahçıl ne akşamcıl kronotipin yaygın olduğu, ancak ergenlik dönemine doğru akşamcıl kronotipe geçişin başladığı, bu değişimin de ergenlik döneminde anlamlı bir şekilde belirginleştiği bildirilmiştir.¹⁰⁻¹³ Kronotip ile ilgili çocuklardaki bu değişiklik en belirgin olarak 9-10 yaşlarında meydana gelir ve 16-17 yaş arasında çoğunlukla akşamcıl tip lehine stabilize olur.¹⁰ Ergenlerde bu değişimle birlikte uyku saatleri gecikmekte ve ergenliğin bitişi ile sabahçıl kronotip tekrar artmaktadır.¹⁴ Yaşla birlikte kronotipin değişiklikleri, kronotipin yaşa bağlı değişikliklerinde doğrudan veya dolaylı olarak endokrin faktörlerin rol oynadığını gösterilmektedir. Pek çok hormonun hem konsantrasyonu hem de zamanlaması yaşa bağlıdır. Gençlerde (16-25 yaş), büyüme hormonu günün belirli zamanlarına bağlı olarak salgılanır ve maksimuma (ve kortizol minimuma) gece 01:00 civarında- yaşlılardan yaklaşık 1 saat sonra- ulaşır. Bu endokrin değişikliklerle birlikte uykunun yapısının da değiştiği düşünülmektedir.¹⁵ Dolayısıyla akşamcılık döngüsündeki değişim ergenliğin biyolojik bir göstergesi olabilir.¹⁶ Kız ergenlerde erkeklere göre akşamcıl tip daha erken zirve yapabilir ve bu fark pubertal gelişim, toplumsal ve ailesel etkenler, okul yılı veya ebeveynlerin uyku zamanını kontrol düzeyi ile ilişkili olabilir.^{11,17,18} Ergenlikte yüksek akşamcıl kronotip özellikleri işlevselliği bozabilir.^{19,20} Ergenliğin bitişi ile sabahçıl kronotipte görülen artışın sosyoekonomik ve demografik faktörlerin kontrol edilmesi ile değişmediği ve farklı biyolojik ve davranışsal ölçümlerde gözlemlendiği bildirilmektedir.²¹

Cinsiyet

Cinsiyet ve kronotip ilişkisi üzerine yapılan araştırmaların bulguları çelişkilidir. Geniş örneklemeler üzerinde öz bildirim ölçekleri ile yürütülmüş olan araştırmalar erkeklerde akşamcıl, kadınlarda ise sabahçıl kronotipin daha yaygın olduğunu

bildirse de bu bulguyu desteklemeyen araştırmalar da bulunmaktadır.^{5,22,23} Adan ve Natale⁷ tarafından 18-30 yaş arası 2.135 kişi ile yapılan bir çalışmada sabahçıl kronotip erkeklerde %13,64, kadınlarda %17,91 oranında, ne sabahçıl ne akşamcıl kronotip erkeklerde %57,54, kadınlarda %61,61 oranında, akşamcıl kronotip ise erkeklerde %28,82, kadınlarda %20,47 oranında bulunmuştur.⁷

Kadınlarda diüurnal varyasyonların erkeklere göre daha erken gözlenmesi, sabahçıl kronotip sıklığı ve adet döngüsü ile ilişkili olabilir.²⁴⁻²⁷

Kalıtımsal Etkenler

Farklı bölgelerde yapılan ikiz ve aile araştırmalarında kronotip kalıtılabilirliği yaklaşık %50,0 olarak bildirilirken, Amazon yerlileri gibi genetik olarak izole örneklerde bu kalıtılabilirlik %23'e kadar düşmektedir.^{28,29} Genetik araştırma sonuçları sirkadiyen döngü oluşumuna birden fazla genin düşük etkide bulunabileceğini düşündürmektedir.

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda kronotip ile CLOCK geni 3111C aleli, PER3 gen polimorfizmleri, PER1 ve 2 gen polimorfizmleri, ARNTL2 gen polimorfizmi ilişkilendirilmiştir.²⁹ CLOCK ve PER3 polimorfizmi ayrıca depresyon ve anksiyete düzeyleri ile de ilişkili olabilir.³⁰⁻³²

Jeffrey Hall ve Michael Rosbash *periyot* geni tarafından kodlanan protein olan PER'nin gece boyunca biriktiğini ve gün içinde azaldığını keşfetmiştir. Böylece, PER protein seviyelerinin, sirkadiyen ritimle eşzamanlı olarak 24 saatlik bir döngü boyunca salındığı fark edilmiştir. 1994 yılında Michael Young, normal bir sirkadiyen ritim için gerekli olan TIM proteinini kodlayan zamansız ikinci bir saat genini keşfetmiştir. Michael Young, PER proteininin birikmesini geciktiren DBT proteinini kodlayan bir başka gen, *çift zamanlı gen* tanımlamıştır. TIM proteini gün ışığı gelince reseptör aracılığı ile etkisiz hale gelir. TIM proteininin inhibisyonu ile CLOCK/CYCLE genlerinin DBT proteinin üretimini sağladığı ve DBT proteini aracılığı ile PER proteinine bağlanıp inhibe olmasını sağladığını keşfetmiştir.³³

Yaşanılan Yerin Enlem ve Rakımı

Ergen ve erişkinlerde kronotip coğrafi değişkenlerden (doğu-batı, kuzey-güney yerleşimi) ve kentleşmiş bölgelerde yaşamaktan etkilenebilir.^{27,34} Kuzey doğu yerleşimle ve kırsal bölgelerde yaşama ile sabahçıl kronotip ilişkili olabilir.³⁵ İnsan sirkadiyen saatinin ışığa duyarlı olduğu ve loş yapay ışığın bile bir etkisi olduğu gösterilmiştir, bu durum kırsal ya da kentsel yaşamla ilişkilendirilmiştir. Çünkü insanlar yaşadıkları yere göre (örneğin, kentsel yaşam alanı) gün boyunca daha az güneş ışığına, gün batımından sonra yüksek miktarda ışığa maruz kalabilirler. Ayrıca, kırsal bölgelerde yaşayanlarda olduğu gibi yalnızca doğal ışığa maruz kalındığında, içsel sirkadiyen saatin güneş zamanına senkronize olduğu, böylece içsel sirkadiyen saate göre gece başlangıcının günbatımında ve gece sonunun gün doğumundan hemen sonra gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu durum sirkadiyen saatin doğal ışık ve yapay ışığa göre değişebileceğini ve kronotipi etkileyebileceğini göstermiştir.

Enlemin de kronotipte etkili bir faktör olduğu ve daha sıcak bölgelerde insanların artan ısıyla başa çıkmak için güne erken başladığı öne sürülmüştür.³⁵

Doğum Sırasındaki Aydınlik-Karanlık Döngüsü ("Foto Periyod")

Doğumları sonbahar-kış aylarına denk gelen bebekler düşük bir aydınlık ve yüksek bir karanlık döngüsüne maruz kaldıkları için daha çok sabahçıl kronotip göstermektedir. Diğer yandan ilkbahar ve yaz aylarında doğan bireyler yüksek bir aydınlık ve düşük bir karanlık döngüsüne maruz kalmakta, daha çok akşamcıl tip özellikleri göstermektedir.^{36,37}

Bu bulgular Asya ülkelerinde yapılmış araştırmalarda doğrulanmamıştır ve kalıtımsal etkenlere veya biyolojik karıştırıcılara bağlı olabilir.³⁸⁻⁴⁶

Yaşam Biçimi

Akşamcıl tipin kapalı alanlarda daha çok zaman geçirme, düzensiz yaşam biçimi, gün içinde daha düşük geceleri ise daha yüksek aydınlık maruziyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{47,48} Kronotipi etkileyebilen diğer yaşam biçimi faktörleri arasında sosyoekonomik durum, kafein vb. uyarıcıların tüketimi, çalışma düzeni (gece vardiyası vb.), beslenme sayılabilir.⁴⁹

Beslenme ile ilgili olarak, obezite ve kronotip arasındaki ilişkinin mekanizmaları çocuklarda ve ergenlerde tam olarak anlaşılammıştır, ancak mevcut veriler kronotipe göre uyku yoksunluğu/kısıtlaması, fiziksel aktivite seviyeleri ve yemek zamanlaması/alışkanlıklarının bu bağlantıyı açıklayabileceğini vurgulamaktadır.^{50,51} İşsizlik, geceleri çalışma ve düşük SED akşamcılık ile ilişkilidir.²²

Kronotip özellikleri ile ruh sağlığı ve çeşitli ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki giderek daha çok ilgi çekmektedir.^{52,53} Kronotip ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki farklı etkenlere bağlı olabilir. Derlemenin bu bölümünde kronotip ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkilere yönelik önermeler değerlendirilecektir.

Kronotip ve Ruhsal Bozukluklar Arasındaki İlişkilerin Olası Etkenleri

Kalıtımsal Etkenler

Günümüze kadar yürütülmüş olan araştırmalarda çocuk, ergen ve erişkin örneklerde akşamcıl kronotip ile majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BB), anksiyete bozuklukları, madde kullanım, uyku ve yeme bozuklukları ilişkilendirilmiş, psikotik bozukluklarla kronotip arasında ise bir ilişki saptanamamıştır.² Akşamcıl kronotip ile depresyon semptomları depresif bilişler, umutsuzluk veya uyku sorunları aracılığı ile ilişkili olabilir.^{2,53-60}

BB'de akşamcıl kronotip depresyona yatkınlık, artmış eş tanı ve tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir.^{2,61} Sirkadian ritim düzensizlikleri BB için bir endofenotip olabilir.⁶²⁻⁶⁵

Anksiyete bozukluklarında akşamcıl kronotip psikosomatik yakınmalar, obsesif kompulsif ve travma sonrası stres

semptomları ile ilişkili olabilir.^{2,66} Yeme bozuklukları tanısı alan bireylerle yapılan araştırmalar ise aynı kronotipin bulimik semptomları ve tıknırcasına yeme davranışını artırabileceğini göstermiştir.²

Bu çalışmalar hem akşamcıl kronotipinde hem de psikiyatrik sorunlarda ortak genetik faktörlerin pleiotropik etkilerinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Aday gen araştırmalarının sonuçları CLOCK geni 3111C aleli ve PER3 gen polimorfizmleri ile akşamcıl kronotipin, PER1 ve 2 gen polimorfizmleri ile de sabahcıl kronotipin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.²⁹ Duygu durum bozukluklarında mevsimsel olarak gözlenen sirkadiyen ritim değişiklikleri CLOCK genlerindeki polimorfizm yükü ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁵ CLOCK genlerinin, metabolizmayı ve beslenmeyi senkronize edebildiği ve PER2 geninin beslenme beklenti davranışında rol oynadığı gösterilmiştir.^{67,68}

Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiye aracılık edebilir. Depresyon ve akşamcıl tip arasındaki ilişki uyku sorunları aracılığı ile gerçekleşebilir. Ancak bu veriyi desteklemeyen bulgular da bulunmaktadır.⁶⁹⁻⁷² Sabahcıl kronotip uyku bozukluğunun aracılık ettiği psikopatoloji gelişimine karşı koruyucu bir faktör olabilir.⁷³ Diğer yandan kronotip, uyku bozukluklarının tedavi yanıtını da etkileyebilmektedir.⁷⁴ Güncel görüş, kronotiple psikopatoloji arasındaki ilişkinin tek başına düşük uyku kalitesi ile açıklanamayabileceği yönündedir.⁷⁵ Akşam kronotipi ve psikopatoloji arasındaki ilişki uyku/sirkadiyen bozuklukları (sirkadiyen kayma, sosyal jet-lag, uyku azalması, uyku bozulması), paylaşılan genetik faktörler ve nöral psikolojik mekanizmalar (bozulmuş ödül yolağı, heyecan arama, impulsivite, kognitif yanlılık, bozulmuş emosyonel regülasyon) aracılığıyla olabilir.⁵²

Erişkinler ve ergenlerde akşamcıl tip hipersomni, kabuslar, hipnotik ilaç kullanımı ve gecikmiş uyku fazı sendromu sıklığını artırmaktadır.^{23,76-79}

Yapay Işığa Maruz Kalma

Sirkadiyen fizyoloji aydınlık-karanlık döngüsüne oldukça duyarlıdır. Dolayısıyla, akşamcıl kronotip ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiye yapay aydınlatmaya maruziyet de katkıda bulunabilir.⁸⁰⁻⁸² Yapay aydınlatmaya maruziyetin kronotip ve ruhsal bozukluklar üzerindeki etkileri hakkındaki veriler ise çelişkilidir.^{52,83}

Melatonin, gün boyunca dolaşımdaki seviyelerinin düşük kaldığı, akşamları hızla arttığı, geceleri zirveye ulaştığı ve sabahları azaldığı bir günlük paterni olan epifiz bezi tarafından salgılanan bir hormondur. Dim Light Melatonin Onset (DLMO), yani karanlıkta melatonin salgılama başlangıcı endojen sirkadiyen ritmin doğru, invaziv olmayan ve güvenilir bir ölçümüdür.⁸⁴ Yapay ışığa maruz kalmak hem melatoninin sirkadiyen ritmini sıfırlamakta hem de melatonin sentezini akut bir şekilde inhibe etmektedir.

Aydınlatma ölçü birimi olarak "lüks" kullanılmaktadır. Güneşli bir günde açık havada aydınlatma şiddeti 100.000 lüks, gölgede

ise 10.000 lüks olmaktadır. Yapılan bir çalışmada loş ışıkla (<3 lüks) karşılaştırıldığında, yatmadan önce oda ışığına (<200 lüks) maruz kalmanın melatoninin baskılandığı, bunun da bireylerin %99'unda melatoninin başlangıcına ve melatonin süresinin yaklaşık 90 dakika kısalmasına neden olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Gecikmiş DLMO, gecikmiş sirkadiyen ritmin göstergesidir. Foto periyodik görüşe göre yaz ve kış aylarındaki gün ışığı periyodu ile gece melatonin salınım süresindeki farklılıklar yatkın kişilerde depresyon atağı gelişmesine sebep olmaktadır.⁸⁴

Sosyal "jet-lag"

"Sosyal jet-lag" bireyin içsel sirkadiyen döngüsü ile günlük sosyal zorunlulukları nedeniyle yapması gereken eylemlerin zamanı arasındaki uyumsuzluk olarak tanımlanmakta ve kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiye aracılık edebileceği düşünülmektedir. Boş günlerdeki uyku orta noktası ile çalışılan günlerdeki uyku orta noktası arasındaki saat cinsinden mutlak fark ile hesaplanan sosyal jet-lag süresinin iki saat ve üzerinde olması depresif semptomlar ve mevsimsel afektif bozukluk tanısı ile ilişkili olabilir.^{83,86,87} Sosyal jet-lag iş/okul günlerinde sirkadiyen ritim ile sosyal zorunluluklar arasında ki uyumsuzluk nedeniyle uyku yoksunluğuna sebep olmaktadır. Uyku yoksunluğunun artmasıyla birlikte uyku borcu oluşmaktadır. Boş günlerde uyku orta noktası ileletilerek uyku yoksunluğu ve uyku borcu arasında dengelenme yapıldığı gösterilmiştir. Uyku basıncı teriminin ise uyumamıza yardımcı biyolojik bir tepki olduğu, kolayca uykuya dalmanın ya da uzun süreli uyumanın uyku basıncımızla ilgili olduğu gösterilmiştir.⁸⁸

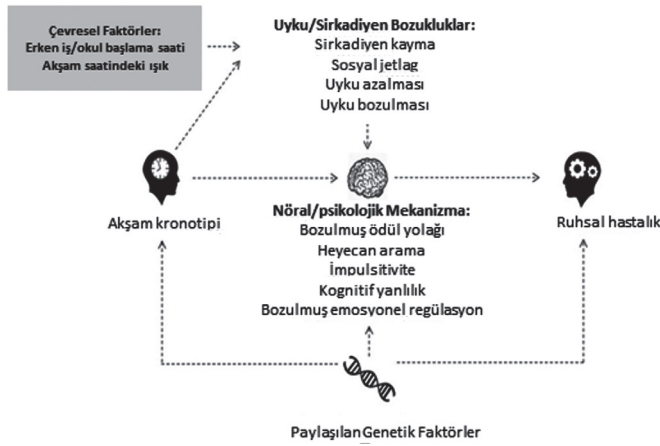
Nörobiyolojik Etkenler

Kronotip ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkilere yapısal ve işlevsel nörobiyolojik farklar da aracılık edebilir. Nitekim depresyon öyküsü olan bireylerden akşamcıl kronotip bildirenlerde olumsuz emosyonel uyarılara karşı artmış amigdala tepkiselliği ve amigdala ile dorsal anterior singulat korteks (dACC) arası işlevsel bağlantılarda azalma bildirilmiştir. Dolayısıyla, akşamcıl kronotip duygu düzenleme sorunları aracılığı ile depresyona yol açabilir.^{58,79,89-92} Ancak depresif semptom ve sendromlar ile akşamcıl kronotip arasındaki ilişkileri belirginleştirmek için ek araştırmalar gerekmektedir. Akşamcıl kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkileri açıklayabilmek için öne sürülen olası etkenler Şekil 1'de gösterilmiştir.

Kronotip Ölçümü

Kronotip tipik olarak iki yoldan biriyle tanımlanır: bireysel sirkadiyen tercihi (yani, sabah ya da akşam saatlerinin tercihi) ya da tirmanma evresi (yani, boş günlerde ki uykunun orta noktası).^{52,93} Bireysel tercihlere göre kronotipin belirlenmesi için likert-tipi öz bildirim ölçekleri yaygın olarak kullanılmaktadır (örneğin; Sabahcıl-Akşamcıl Anketi veya Münih Kronotip Soru Formu).^{10,35,93}

Sabahcıl-Akşamcıl Anketi: Horne ve Ostberg⁹⁴ tarafından geliştirilen, 19 maddelik, likert-tipi bir öz bildirim ölçөгüdür. Elde edilen toplam puana göre bireyleri "sabahcıl kronotip"



Şekil 1. Akşamcıl kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkileri açıklayabilmek için öne sürülen olası etkenler. Akşamcıl kronotip nöronal/psikolojik düzenekler yoluyla dolaylı olarak ruhsal hastalıklarla ilişkilendirilebilir. Çevresel etkenlerle birlikte akşamcıl kronotip, uyku/sirkadiyen döngü bozukluklarını etkileyebilecek nöronal/psikolojik düzenekler aracılığıyla psikopatolojiye neden olabilir. Paylaşılan genetik etkenler ayrıca akşamcıl kronotipin, ruhsal bozukluklarla ilişkisine aracılık edebilir ve şekilde gösterilen nöronal/psikolojik düzeneklerin temelini oluşturabilir (Taylor ve Hasler⁵², 2018'den uyarlanmıştır).

(59- 86 puan), “ara kronotip” (42- 58 puan) veya “akşamcıl kronotip” (16-41 puan) olarak sınıflamaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Pündük ve ark.⁶ tarafından yapılmıştır.

Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi: Werner ve ark.⁹⁵ tarafından çocukluk çağında kronotipi belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek geliştirilirken Münih Kronotip anketi ve Çocuklara Yönelik Günlük Ritim Belirleme Ölçeği maddelerinden uyarlamalar yapılmıştır.⁹⁶ ÇDKA’da okul günleri ve tatil günleri ayrı olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin on altı maddesi uyku/uyanıklık ölçütlerini, on madde günlük ritimlerde yapılan sabah-akşam tercihlerini, bir madde ise kronotipi sorgulamaktadır. Çocuklarda hafta içi biriktirilen uyku ihtiyacı hafta sonları ve tatil günlerinde telafi edildiğinden ölçekte bu günler için ayrı maddelerin varlığının ve tatil günlerindeki uyku süresinin kişinin ortalama uyku ihtiyacını belirlerken hesaplamalara dahil edilmesinin gerektiği bildirilmiştir. Toplam ÇDKA puanlarına göre çocuklar “sabahçıl kronotip” (≤ 23 puan), “ara kronotip” (24-32 puan) veya “akşamcıl kronotip” (≥ 33 puan) olarak sınıflanmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Dursun ve ark.⁹⁷ tarafından yapılmıştır.

Kronotipler ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkilerle ilgili daha ayrıntılı bilgiler aşağıda verilmiştir.

Kronotip ve Duygudurum Bozuklukları Arasındaki İlişkiler

Akşamcıl kronotip çocuklar ve ergenlerde depresif belirtilerle, içe yönelim sorunlar ve intihar düşünceleri ile ilişkilendirilmiştir.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Bu ilişki, uykusuzluktan bağımsız olabilir.¹⁰¹ Güncel bir çalışmada, 11- 19 yaş çocuklarda akşamcıl kronotip ve geçmişte depresif bozukluk tanısı ve yakınmaları anlamlı bir ilişki göstermiştir.¹⁰² Diğer bir çalışmada loş ışıkta

melatonin salınımı geciken ergenlerde olumsuz duygulanımın arttığı saptanmıştır.⁸⁴

Yazın verileri değerlendirildiğinde, akşamcıl kronotipin çocuk ve ergenlerde hem depresif semptomlar için hem de depresyon başlangıcı için bağımsız bir risk etkeni olabileceği ancak bu önermeyi destekleyecek ek araştırmalar gerektiği söylenebilir.²

Ergenlerde ve genç erişkinlerde kronotip ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiye dair çelişkili bulgular bildirilmiştir. Kaygı düzeyi yüksek olan ergenlerde akşamcıl kronotip, düşük olanlarda ise sabahçıl kronotip daha sık görülebilir. Ancak, bu önermeleri desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.⁵²

Kronotip ve Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Arasındaki İlişkiler

DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık dörtte üçünde uyku sorunları bildirilmiştir. DEHB tanısı alan çocukların ebeveynleri ise çocukların %55-%74’ünde uyku sorunları bildirmektedir.¹⁰³ Diğer yandan, hem DEHB tanısı alanlar hem de sağlıklı çocuklarda bozuk veya yetersiz uykunun gündüzleri uyanıklık düzeyini, konsantrasyonu, davranışları ve akademik performansı etkilediği de bilinmektedir. DEHB’de uyku sorunları üzerine nesnel ölçümlerle elde edilen bulgular çelişkili olmasına rağmen öznel bildirimler uyku sorunlarının yaygın olduğunu göstermektedir. DEHB’de uyku sorunları, eşlik eden davranış sorunları veya kronotipler ile ilişkili olabilir.¹⁰⁴

Akşamcıl kronotip DEHB’de anksiyete ve depresyon belirtileri, duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkili olabilir. Diğer yandan sabahçıl kronotip, DEHB’de depresif belirtileri, dikkat sorunları ve suça yönelik davranışları azaltabilir.¹⁰⁴ DEHB ve kronotip arası ilişkileri değerlendiren çalışmalarda akşamcıl kronotipin erkeklerde dışa yönelim ve dikkat eksikliği sorunlarını artırdığı görülmüştür.¹⁰⁵ DEHB tanılı çocuklarda gece melatonin salınımı gecikebilir.¹⁰⁴ DEHB tanılı çocuklarda yatmaya direncin sirkadiyen ritimlerdeki gecikme ve hiperaktivite ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür.^{106,107}

Kronotip ile Davranış Sorunları ve Saldırganlık Arasındaki İlişkiler

Akşamcıl kronotipin dürtüsellik, dışa yönelim sorunları, saldırganlık ve anti sosyal davranış ile ilişkili olabileceği ve bu ilişkinin çocukluk ve ergenlikten itibaren saptanabileceği bildirilmektedir. Bu ilişkiye duygu düzenleme sorunları aracılık edebilir.⁷⁵

Kronotip ve Uyku Bozuklukları Arasındaki İlişkiler

Kronotip, gelişimsel olarak değişkenlik göstermektedir.^{52,93,108,109} Ergenlikteki biyolojik değişimler, ebeveyn süpervizyonundaki azalma ve gençlerin giderek daha çok zamansal taleple karşı karşıya kalması bu dönemdeki akşamcıl kronotip artışını açıklayabilir.¹⁰⁹ Akşamcıl kronotipin ergenlerde öznel uyku kalitesini azalttığı, uyku düzenini bozduğu ve gün içinde uyku haline neden olduğu da bilinmektedir.^{11,110}

Kronotip ve Yeme Davranışı/Bozuklukları Arasındaki İlişkiler

Sabahçıl kronotip bildiren bireylerin yeme düzenleri üzerinde daha yüksek kontrol sergiledikleri, beslenmelerinin daha sağlıklı ve düzenli olduğu bildirilmiştir.¹¹¹ Akşamcıl kronotip bildiren bireylerde ise kahvaltı ve ara öğünlerin atlanması, büyük porsiyonlarda ve düşük kaliteli besin tüketimi artmış olabilir.^{112,113} Kronotip ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkilere odaklanan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir.^{110,111,114,115}

Kronotip ile özgün yeme bozuklukları arasındaki ilişkilere dair veriler kısıtlıdır. Akşamcıl kronotip bulimik davranışlar ve duygusal yemek yeme ile ilişkili olabilir.^{96,116} Yeme bozukluğu tanımlı olgularda akşamcıl kronotip artmış olabilir ve sabahçıl kronotipe kayma remisyonla ilişkili olabilir.^{69,117}

Kronotip ve Bağımlılık Bozuklukları Arasındaki İlişkiler

Akşamcıl kronotip, gençlerde madde kullanımı için belirgin bir risk etkeni olabilir.^{118,119} Bu etki ödül duyarlılığı ve dürtüselliliği artırarak gerçekleşebilir.^{109,110,118-123} Madde kullanım bozuklukları ve davranışsal bağımlılıklarla ilgili yapılan araştırmalar ise akşamcıl kronotipin alkol ve madde kullanımı, kompulsif internet kullanımı, kumar bağımlılığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.² Diğer çalışmalar akşamcıl kronotipin internet oyun oynama bozukluğu, sorunlu cep telefonu ve sosyal medya kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹²⁴

Kronotip ve Psikotik Bozukluklar Arasındaki İlişkiler

Kronotip ile psikotik bozukluklar arasındaki ilişkiler şu ana kadar diğer ruhsal bozukluklara kıyasla sınırlı bir ilgi görmüştür. Eldeki veriler şu an kronotip ve psikotik semptomlar arasında bir ilişkiyi desteklememektedir.^{117,125,126}

Sonuçlar

Yazındaki veriler değerlendirildiğinde akşamcıl kronotipe sahip bireylerin diğer kronotiplere göre ruhsal bozukluklar için artmış risk gösterebileceği söylenebilir. Yazında bildirilen bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gözden geçirilen çalışmaların çoğu, aktigrafisi ve vücut ısısı gibi nesnel sirkadiyen ölçümler içerseler bile hem ruhsal bozukluklar hem de kronotipin belirlenmesi için geriye dönük değerlendirmeler kullanmışlardır. Akşamcıl kronotipin hastalığın seyrini ve yatkinliğini nasıl etkileyebileceğini belirlemek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Akşamcıl kronotip ve depresyon arasındaki ilişkiler muhtemelen karmaşık ve çift yönlü etkiler içerdiğinden, nedensellik ve altta yatan mekanizmalar açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bilişsel-emosyonel süreçlerdeki bozulmaların olası mekanizmalarından birinin akşamcıl kronotip olabileceğini göstermiştir. Yeni çalışmalarla bu bulguların daha fazla

Tablo 1. Psikiyatrik bozukluklar için risk etkeni olarak kronotiple ilgili bulgular

Tanı	Kronotip	Popülasyon	Yorumlar
Depresyon (MDB)	Akşamcıl	Çocuklar/gençler yetişkinler	↑ Prevalans Semptomların erken başlangıcı ↑ Mevsimsel duygu durum örüntüsü ↑ Prevalans(mevsimsel afektif bozukluk dahil) ↑ Antidepresan kullanımı ↑ Semptom şiddeti (intihar dahil) ↑ Kroniklik ve komorbidite
Bipolar Bozukluk	Akşamcıl		↑ Duygudurum düzenleyici kullanımı Depresyon için yatkinlik Mani ile ilgili açık bağlantı yok Karışık bulgular (ilişki yok)
Anksiyete Bozuklukları	Akşamcıl	Gençler yetişkinler	Bazı subklinik semptomlar (psikosomatik dahil) ↑ TSSB semptomları Karışık bulgular (ilişki yok)
Psikotik Bozukluk			Psikoz ile ilgili açık bağlantı yok
Bağımlılık Bozuklukları	Akşamcıl	Gençler yetişkinler	↑ Madde kullanımı (nikotin, alkol, uyuşturucu) ↑ Kompulsif internet kullanımı ↑ Madde kullanımı (nikotin, alkol, uyuşturucu), kumar ↑ Alkol bağımlılığı ↑ Bağımlılık bozuklukları
Uyku Bozuklukları	Akşamcıl	Gençler yetişkinler	↑ DSPS ↑ Hipersomni ↑ Kabuslar ↑ Hipnotik ilaç kullanımı İnsomnia için karışık bulgular
Yeme Bozuklukları	Akşamcıl	Gençler yetişkinler	↑ Bulimik, tıknırcasına yeme davranışları

MDB: Majör Depresif Bozukluk, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu, DSPS: Gecikmiş Uyku Fazı Sendromu, Kivela ve ark.², 2018'den uyarlanmıştır.

desteklenmesi gerekmektedir. Akşamcıl kronotipin bazı bulimik ve aşırı yeme davranışları sergilediği gösterilmiştir, ancak yeme bozukluklarının kronotip ile ilişkisi daha fazla araştırılmalıdır.

Ayrıca çalışmaların çoğu, diğer yaş gruplarına veya toplum örneklemelerine/öğrencilere dayanmaktadır. Eldeki veriler akşamcıl kronotipin ruhsal bozukluklarla ilişkili olabileceğini gösterse de kronotip tek başına bu bozukluklara neden olmayabilir ve ruhsal bozuklukların başlangıcı için diğer risk etkenleri ile etkileşim gerekebilir. Kronotip ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkilerin olası düzeneklerini değerlendiren araştırmalar önleyici girişimler için önem taşıyabilir. Bunlardan bazıları şu şekilde sıralanabilir: özellikle ergenler açısından sosyal jet-lag ve uyku borcunun değerlendirilmesi ve ona yönelik müdahalelerin planlanması, kişilerin kronotiplerini belirlemlenip sosyal ritmin kronotipe göre ayarlanmasına destek olunması, okul/iş başlangıç saatlerinin her iki kronotip için de uygun saatler olacak şekilde düzenlenmesi, güneş ışığı azaldıktan sonra loş ışık kullanılması, uyku odasının karanlık olmasının sağlanması, özellikle uyku saatlerinde mavi ışık yayılımına sebep olan telefon, tablet gibi teknolojik aletlere maruziyetin azaltılması sayılabilir. Klinisyenlere sirkadiyen ritim tercihlerinin bireylerin ruhsal bozukluk geliştirme riskini artırabileceğini, bozukluğun seyri ve tedavi sonuçlarını değiştirebileceğini göz önünde bulundurmaları önerilebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., Y.İ., Dizayn: B.B., M.S., M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.T., Y.Ö., A.E.T., Analiz veya Yorumlama: M.T., Y.Ö., Literatür Arama: G.G.Ö., Y.İ., M.T., Yazan: B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Kurt C. Kronobioloji ve Fiziksel Performans. Türkiye Klin J Sport Sci. 2010;2:103-8.
- Kivelä L, Papadopoulou MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. Curr Sleep Med Rep. 2018;4:94-103.
- Heyde I, Oster H. Differentiating external zeitgeber impact on peripheral circadian clock resetting. Sci Rep. 2019;9:20114.
- Burke TM, Markwald RR, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, Jung CM, Wright KP Jr. Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock. Sleep. 2013;36:1617-24.
- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. Chronobiol Int. 2012;29:1153-75.
- Pündük Z, Gür H, Ercan I. Sabahçil-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Güvenilirlik Çalışması [A reliability study of the Turkish version of the mornings-evenings questionnaire]. Turk Psikiyatri Derg. 2005;16:40-5.
- Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. Chrono Biol Int. 2002;19:709-20.
- Samson DR, Crittenden AN, Mabulla IA, Mabulla AZP, Nunn CL. Chronotype variation drives night-time sentinel-like behaviour in hunter-gatherers. Proc Biol Sci. 2017;284:20170967.
- Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Chronobiology and Mood Disorders. Current Approaches in Psychiatry. 2011;3:368-86.
- Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. Sci Rep. 2017;7:45874.
- Gau SF, Soong WT. The transition of sleep-wake patterns in early adolescence. Sleep. 2003;26:449-54.
- Wickersham L. Time-of-Day Preference for Preschool-Aged Children. Coll Charleston. 2006;5:259-68.
- Simpkin CT, Jenni OG, Carskadon MA, Wright KP Jr, Akacem LD, Garlo KG, LeBourgeois MK. Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers. J Sleep Res. 2014;23:397-405.
- Roenneberg T, Kuehne T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Merrow M. A marker for the end of adolescence. Curr Biol. 2004;14:1038-9.
- Roenneberg T, Kuehne T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. Sleep Med Rev. 2007;11:429-38.
- Randler C, Bilger S. Associations among sleep, chronotype, parental monitoring, and pubertal development among German adolescents. J Psychol. 2009;143:509-20.
- Randler C, Saliger L. Relationship between morningness-eveningness and temperament and character dimensions in adolescents. Pers Individ Dif. 2011;50:148-52.
- Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. Dev Neurosci. 2009;31:276-84.
- Beşoluk S, Onder I, Deveci I. Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. Chronobiol Int. 2011;28:118-25.
- Tzischinsky O, Shochat T. Eveningness, sleep patterns, daytime functioning, and quality of life in Israeli adolescents. Chronobiol Int. 2011;28:338-43.
- Zimmermann LK. Chronotype and the transition to college life. Chronobiol Int. 2011;28:904-10.
- Paine SJ, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). J Biol Rhythms. 2006;21:68-76.
- Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. Chronobiol Int. 2012;29:311-7.
- Adan A, Sánchez-Turet M. Gender differences in diurnal variations of subjective activation and mood. Chronobiol Int. 2001;18:491-502.
- Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP Jr, Czeisler CA. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108 Suppl 3:15602-8.
- Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Sex difference in sleep-time preference and sleep need: a cross-sectional survey among Italian pre-adolescents, adolescents, and adults. Chronobiol Int. 2008;25:745-59.
- Borisenkov MF, Fradkova LI, Kolomeichuk SN. Factors affecting chronotype of adolescents in the north according to multiple regression analysis. Chronobiol Int. 2012;29:1418-9.
- Landolt H-P, Dijk D-J. Genetics and Genomic Basis of Sleep in Healthy Humans. Princ Pract Sleep Med. Philadelphia: Elsevier, 2017;25:310-21.

29. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, Bertrand SJ, Kariharan T, Pack AI, Gehrman PR. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*. 2017;40:zsw048.
30. Hur YM. Stability of genetic influence on morningness-eveningness: a cross-sectional examination of South Korean twins from preadolescence to young adulthood. *J Sleep Res*. 2007;16:17-23.
31. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, Ptáček LJ, Fu YH. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001;291:1040-3.
32. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, Jones CR, Wu SC, Saigoh N, Saigoh K, Ptáček LJ, Fu YH. Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*. 2005;434:640-4.
33. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J*. 2018;41:5-8.
34. Natale V, Di Milia L. Season of birth and morningness: comparison between the northern and southern hemispheres. *Chronobiol Int*. 2011;28:727-30.
35. Masal E, Randler C, Beşoluk Ş, Önder I, Horzum MB, Vollmer C. Effects of longitude, latitude and social factors on chronotype in Turkish students. *Pers Individ Dif*. 2015;86:73-81.
36. Cavallera GM, Giudici S. Morningness and eveningness personality: A survey in literature from 1995 up till 2006. *Pers Individ Dif*. 2008;44:3-21.
37. Borisenkov MF, Kosova AL, Kasyanova ON. Impact of perinatal photoperiod on the chronotype of 11- to 18-year-olds in northern European Russia. *Chronobiol Int*. 2012;29:305-10.
38. Harada T, Kobayashi R, Wada K, Nishihara R, Kondo A, Akimitsu O, Noji T, Taniwaki N, Nakade M, Krejci M, Takeuchi H. Effect of birth season on circadian typology appearing in Japanese young children aged 2 to 12 years disappears in older students aged 18 to 25 years. *Chronobiol Int*. 2011;28:638-42.
39. Gaina A, Sekine M, Kanayama H, Takashi Y, Hu L, Sengoku K, Kagamimori S. Morning-evening preference: sleep pattern spectrum and lifestyle habits among Japanese junior high school pupils. *Chronobiol Int*. 2006;23:607-21.
40. Tonetti L, Fabbri M, Martoni M, Natale V. Season of birth and sleep-timing preferences in adolescents. *Chronobiol Int*. 2011;28:536-40.
41. Santos RC, Silva ACPE, José Dos Santos M, Barbosa MR, Coimbra DG, Gitai DLG, de Andrade TG. Environmental temperature as a mediator on the association between photoperiod at birth and chronotype. *Chronobiol Int*. 2020;37:1662-8.
42. Didikoglu A, Maharani A, Canal MM, Pendleton N, Payton A. Interactions between season of birth, chronological age and genetic polymorphisms in determining later-life chronotype. *Mech Ageing Dev*. 2020;188:111253.
43. Björkqvist J, Kuula J, Kuula L, Nurhonen M, Hovi P, Räikkönen K, Pesonen A, Kajantie E. Chronotype in very low birth weight adults - a sibling study. *Chronobiol Int*. 2020;37:1023-33.
44. Morales-Muñoz I, Partonen T, Saarenpää-Heikkilä O, Kylliäinen A, Pölkki P, Porkka-Heiskanen T, Paunio T, Paavonen EJ. The role of parental circadian preference in the onset of sleep difficulties in early childhood. *Sleep Med*. 2019;54:223-30.
45. Martin-Fairey CA, Zhao P, Wan L, Roenneberg T, Fay J, Ma X, McCarthy R, Jungheim ES, England SK, Herzog ED. Pregnancy Induces an Earlier Chronotype in Both Mice and Women. *J Biol Rhythms*. 2019;34:323-31.
46. Merikanto I, Paavonen EJ, Saarenpää-Heikkilä O, Paunio T, Partonen T. Eveningness associates with smoking and sleep problems among pregnant women. *Chronobiol Int*. 2017;34:650-8.
47. Martin JS, Hébert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int*. 2012;29:295-304.
48. Vollmer C, Michel U, Randler C. Outdoor light at night (LAN) is correlated with eveningness in adolescents. *Chronobiol Int*. 2012;29:502-8.
49. Stephan FK. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms*. 2002;17:284-92.
50. Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:39-44.
51. Schaal S, Peter M, Randler C. Morningness-eveningness and physical activity in adolescents. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2010;8:147-59.
52. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and Mental Health: Recent Advances. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20:59.
53. Eid B, Bou Saleh M, Melki I, Torbey PH, Najem J, Saber M, El Osta N, Rabbaa Khabbaz L. Evaluation of Chronotype Among Children and Associations With BMI, Sleep, Anxiety, and Depression. *Front Neurol*. 2020;11:416.
54. Selvi Y, Aydın A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int*. 2010;27:1813-28.
55. Druiven SJM, Hovenkamp-Hermelink JHM, Knapen SE, Kamphuis J, Haarman BCM, Penninx BWJH, Antypa N, Meesters Y, Schoevers RA, Riese H. Stability of chronotype over a 7-year follow-up period and its association with severity of depressive and anxiety symptoms. *Depress Anxiety*. 2020;37:466-74.
56. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. Internalizing symptoms and chronotype in youth: A longitudinal assessment of anxiety, depression and tripartite model. *Psychiatry Res*. 2019;272:797-805.
57. Üzer A, Yücens B. Chronotype and depressive symptoms in healthy subjects: the mediating role of hopelessness and subjective sleep quality. *Chronobiol Int*. 2020;37:1173-80.
58. Antypa N, Verkuil B, Molendijk M, Schoevers R, Penninx BWJH, Van Der Does W. Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. *Chronobiol Int*. 2017;34:1125-35.
59. Druiven SJM, Knapen SE, Penninx BWJH, Antypa N, Schoevers RA, Riese H, Meesters Y. Can chronotype function as predictor of a persistent course of depressive and anxiety disorder? *J Affect Disord*. 2019;242:159-64.
60. Knapen SE, Druiven SJM, Meesters Y, Riese H. Chronotype not Associated With Nonremission, but With Current State? *Sleep*. 2017;40.
61. Romo-Nava F, Blom TJ, Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, Colby CL, Nunez NA, Biernacka JM, Frye MA, McElroy SL. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;266:556-62.
62. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian Rhythm Dysregulation in Bipolar Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:21.
63. Sebela A, Kolenic M, Farkova E, Novak T, Goetz M. Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. *Chronobiol Int*. 2019;36:1227-39.
64. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat*. 2012;2012:978962.
65. Ferrer A, Costas J, Gratacos M, Martínez-Amorós È, Labad J, Soriano-Mas C, Palao D, Menchón JM, Crespo JM, Urretavizcaya M, Soria V. Clock gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder. *Genes Brain Behav*. 2020;19:e12683.
66. Cox RC, Tuck B, Olatunji BO. The role of eveningness in obsessive-compulsive symptoms: Cross-sectional and prospective approaches. *J Affect Disord*. 2018;235:448-55.

67. van der Veen DR, Minh NL, Gos P, Arneric M, Gerkema MP, Schibler U. Impact of behavior on central and peripheral circadian clocks in the common vole *Microtus arvalis*, a mammal with ultradian rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:3393-8.
68. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2007;28:61-71.
69. Natale V, Ballardini D, Schumann R, Mencarelli C, Magelli V. Morningness-eveningness preference and eating disorders. *Pers Individ Dif*. 2008;45:549-53.
70. Mokros Ł, Witusik A, Michalska J, Łęzak W, Panek M, Nowakowska-Domagala K, Antczak A, Pietras T. Sleep quality, chronotype, temperament and bipolar features as predictors of depressive symptoms among medical students. *Chronobiol Int*. 2017;34:708-20.
71. Togo F, Yoshizaki T, Komatsu T. Association between depressive symptoms and morningness-eveningness, sleep duration and rotating shift work in Japanese nurses. *Chronobiol Int*. 2017;34:349-59.
72. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int*. 2010;27:1797-812.
73. Lau EY, Hui CH, Lam J, Cheung SF. Sleep and optimism: A longitudinal study of bidirectional causal relationship and its mediating and moderating variables in a Chinese student sample. *Chronobiol Int*. 2017;34:360-72.
74. Bei B, Ong JC, Rajaratnam SM, Manber R. Chronotype and Improved Sleep Efficiency Independently Predict Depressive Symptom Reduction after Group Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:1021-7.
75. Schlarb AA, Sopp R, Ambiel D, Grünwald J. Chronotype-related differences in childhood and adolescent aggression and antisocial behavior—a review of the literature. *Chronobiol Int*. 2014;31:1-16.
76. Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep*. 2009;32:753-9.
77. Nielsen T. Nightmares associated with the eveningness chronotype. *J Biol Rhythms*. 2010;25:53-62.
78. Selvi Y, Aydin A, Gulec M, Boysan M, Besiroglu L, Ozdemir PG, Kılıç S. Comparison of dream anxiety and subjective sleep quality between chronotypes. *Sleep Biol Rhythms*. 2012;10:14-22.
79. Chan JW, Lam SP, Li SX, Yu MW, Chan NY, Zhang J, Wing YK. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep*. 2014;37:911-7.
80. Min JY, Min KB. Outdoor light at night and the prevalence of depressive symptoms and suicidal behaviors: A cross-sectional study in a nationally representative sample of Korean adults. *J Affect Disord*. 2018;227:199-205.
81. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Bedroom Light Exposure at Night and the Incidence of Depressive Symptoms: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. *Am J Epidemiol*. 2018;187:427-34.
82. Borniger JC, Maurya SK, Periasamy M, Nelson RJ. Acute dim light at night increases body mass, alters metabolism, and shifts core body temperature circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2014;31:917-25.
83. Keller LK, Grünwald B, Vetter C, Roenneberg T, Schulte-Körne G. Not later, but longer: sleep, chronotype and light exposure in adolescents with remitted depression compared to healthy controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26:1233-44.
84. Dolsen MR, Harvey AG. Dim Light Melatonin Onset and Affect in Adolescents With an Evening Circadian Preference. *J Adolesc Health*. 2018;62:94-9.
85. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, Khalsa SB, Rajaratnam SM, Van Reen E, Zeitzer JM, Czeisler CA, Lockley SW. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:463-72.
86. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, Hidalgo MP, Allebrandt KV. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. 2011;28:771-8.
87. Borisenkov MF, Petrova NB, Timonin VD, Fradkova LI, Kolomeichuk SN, Kosova AL, Kasyanova ON. Sleep characteristics, chronotype and winter depression in 10-20-year-olds in northern European Russia. *J Sleep Res*. 2015;24:288-95.
88. Jankowski KS. Social jet lag: Sleep-corrected formula. *Chronobiol Int*. 2017;34:531-5.
89. Horne CM, Norbury R. Late chronotype is associated with enhanced amygdala reactivity and reduced fronto-limbic functional connectivity to fearful versus happy facial expressions. *Neuroimage*. 2018;171:355-63.
90. Hasler BP, Allen JJ, Sbarra DA, Bootzin RR, Bernert RA. Morningness-eveningness and depression: preliminary evidence for the role of the behavioral activation system and positive affect. *Psychiatry Res*. 2010;176:166-73.
91. Watts AL, Norbury R. Reduced Effective Emotion Regulation in Night Owls. *J Biol Rhythms*. 2017;32:369-75.
92. Van den Berg JF, Kivelä L, Antypa N. Chronotype and depressive symptoms in students: An investigation of possible mechanisms. *Chronobiol Int*. 2018;35:1248-61.
93. Fischer D, Lombardi DA, Marucci-Wellman H, Roenneberg T. Chronotypes in the US - Influence of age and sex. *PLoS One*. 2017;12:0178782.
94. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4:97-110.
95. Werner H, Lebourgeois MK, Geiger A, Jenni OG. Assessment of chronotype in four- to eleven-year-old children: reliability and validity of the Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ). *Chronobiol Int*. 2009;26:992-1014.
96. Kontinen H, Kronholm E, Partonen T, Kanerva N, Männistö S, Haukkala A. Morningness-eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: a population-based study. *Chronobiol Int*. 2014;31:554-63.
97. Dursun OB, Ogutlu H, Esin IS. Turkish Validation and Adaptation of Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ). *Eurasian J Med*. 2015;47:56-61.
98. Prat G, Adan A. Relationships among circadian typology, psychological symptoms, and sensation seeking. *Chronobiol Int*. 2013;30:942-9.
99. Lester D. Morningness-eveningness, current depression, and past suicidality. *Psychol Rep*. 2015;116:331-6.
100. Chiu WH, Yang HJ, Kuo PH. Chronotype preference matters for depression in youth. *Chronobiol Int*. 2017;34:933-41.
101. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Med*. 2014;15:934-41.
102. Haraden DA, Mullin BC, Hankin BL. The relationship between depression and chronotype: A longitudinal assessment during childhood and adolescence. *Depress Anxiety*. 2017;34:967-76.
103. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010;24:811-28.
104. Tarakçıoğlu MC, Kadak MT, Gürbüz GA, Poyraz BÇ, Erdoğan F, Aksoy UM. Evaluation of the Relationship Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Chronotype. *Noro Psikiyat Ars*. 2018;55:54-8.
105. Bae SM, Park JE, Lee YJ, Cho IH, Kim JH, Koh SH, Kim SJ, Cho SJ. Gender difference in the association between adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms and morningness-eveningness. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:649-51.

106. Gruber R, Fontil L, Bergmame L, Wiebe ST, Amsel R, Frenette S, Carrier J. Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2012;12:212.
107. Yürümez E, Kılıç BG. Relationship Between Sleep Problems and Quality of Life in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20:34-40.
108. Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Sci Rep*. 2017;7:45874.
109. Logan RW, Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL, Torregrossa MM, Huang YH, Buysse DJ, Clark DB, McClung CA. Impact of Sleep and Circadian Rhythms on Addiction Vulnerability in Adolescents. *Biol Psychiatry*. 2018;83:987-96.
110. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res*. 2002;11:191-9.
111. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1374-81.
112. Mota MC, Waterhouse J, De-Souza DA, Rossato LT, Silva CM, Araújo MB, Tufik S, de Mello MT, Crispim CA. Association between chronotype, food intake and physical activity in medical residents. *Chronobiol Int*. 2016;33:730-9.
113. Schaal S, Peter M, Randler C. Morningness-eveningness and physical activity in adolescents. *Int J Sport Exerc Psychol*. 2010;87:147-59.
114. Suh S, Yang HC, Kim N, Yu JH, Choi S, Yun CH, Shin C. Chronotype Differences in Health Behaviors and Health-Related Quality of Life: A Population-Based Study Among Aged and Older Adults. *Behav Sleep Med*. 2017;15:361-76.
115. Randler C. Association between morningness-eveningness and mental and physical health in adolescents. *Psychol Health Med*. 2011;16:29-38.
116. Kasof J. Eveningness and bulimic behavior. *Pers Individ Dif*. 2001;31:361-9.
117. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1095-8.
118. Prat G, Adan A. Influence of circadian typology on drug consumption, hazardous alcohol use, and hangover symptoms. *Chronobiol Int*. 2011;28:248-57.
119. Tavernier R, Munroe M, Willoughby T. Perceived morningness-eveningness predicts academic adjustment and substance use across university, but social jetlag is not to blame. *Chronobiol Int*. 2015;32:1233-45.
120. Taylor DJ, Clay KC, Bramoweth AD, Sethi K, Roane BM. Circadian phase preference in college students: relationships with psychological functioning and academics. *Chronobiol Int*. 2011;28:541-7.
121. Urbán R, Magyaródi T, Rigó A. Morningness-eveningness, chronotypes and health-impairing behaviors in adolescents. *Chronobiol Int*. 2011;28:238-47.
122. Gau SS, Shang CY, Merikangas KR, Chiu YN, Soong WT, Cheng AT. Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J Biol Rhythms*. 2007;22:268-74.
123. Hasler BP, Casement MD, Sitnick SL, Shaw DS, Forbes EE. Eveningness among late adolescent males predicts neural reactivity to reward and alcohol dependence 2 years later. *Behav Brain Res*. 2017;327:112-20.
124. Demirhan E, Randler C, Horzum MB. Is problematic mobile phone use explained by chronotype and personality? *Chronobiol Int*. 2016;33:821-31.
125. Fares S, Hermens DE, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int*. 2015;32:1183-91.
126. Zanini MA, Castro J, Cunha GR, Asevedo E, Pan PM, Bittencourt L, Coelho FM, Tufik S, Gadelha A, Bressan RA, Brietzke E. Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2015;169:262-7.