



# KAFEİNİN GEBELİKTEKİ TOKSİK ETKİLERİ

## THE TOXIC EFFECTS OF CAFFEIN IN THE PREGNANCY

SAYI  
3  
CILT  
1

Deniz A<sup>1</sup>, Taş F<sup>2</sup>, Tomur A<sup>1</sup>, Koç A<sup>2</sup>

Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Fizyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya

Deniz A, Taş F, Tomur A, Koç A. The toxic effects of caffeine in the pregnancy. ISJMS 2015;1(3):59-63.

### ABSTRACT

Caffeine is a substance that has a stimulative effect on the central nervous system and is largely absorbed in the small intestine. When it is taken in excessive doses (300 mg/day or more) it may cause various disorders. Studies conducted in this regard indicate that excessive caffeine consumed especially during pregnancy have a lot of unfavorable effects on fetus. A fundamental reason for this is that the caffeine the mother takes passes through the placenta barrier easily. Cytochrome P450 A2, which is an enzyme necessary for caffeine metabolism, does not exist in placenta and fetus. Therefore, it takes a long to metabolize caffeine in the fetus, which devoid of a sufficient enzyme system. This is an important risk factor for the fetus. Among the unfavorable effects that excessive consumption caffeine has are intrauterine growth retardation (IUGR), low birth-weight baby (LBB), premature birth, spontaneous abortion and stillbirth can be cited. On the basis of these data, we can say that low and medium level caffeine consumption during pregnancy has no pathological effect on fetus. However, when caffeine is taken in excessive doses it crosses the placenta barrier rapidly and is responsible for various different unfavorable results notably retardation in fetal growth. Although medium level caffeine taken daily may not have any serious side effects on fetus, the daily recommended caffeine intake for pregnant women is 125 mg and it should not be exceeded. This article is aimed at raising awareness about caffeine consumption levels and its effects on health among parents and medical professionals.

**Key Words:** Caffeine, pregnancy, toxic effect

### ÖZET

Kafein, merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etki yapan ve emilimi büyük oranda ince bağırsakta gerçekleşen bir maddedir. Yüksek dozlarda alındığında birçok rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar özellikle gebelik döneminde tüketilen aşırı kafeinin, fetüs üzerinde birçok olumsuz etkilere yol açtığını göstermektedir. Bunun temel nedeni ise annenin aldığı kafeinin, plasenta bariyerini kolayca geçmesine dayanmaktadır. Kafein metabolizması için gerekli enzim olan, Sitokrom P450 A2, plasenta ve fetüste yoktur. Dolayısıyla yeterli enzim sisteminden yoksun olan fetüste, kafeinin metabolize edilmesi oldukça uzun zaman almaktadır. Bu da fetüs için önemli bir risk faktörüdür. Kafeinin gebelikte aşırı tüketiminin neden olduğu olumsuz etkiler arasında intrauterin gelişim geriliği (IUGR), düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA), prematüre doğum, spontan abortus ve ölü doğum sayılabilir. Bu verilerden yola çıkarak gebelikte alınan, düşük ve orta düzeyli kafein alımının, fetüs üzerinde herhangi bir patolojik etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Ancak yüksek dozlarda alınan kafein, plasenta bariyerini hızla geçerek, fetal gelişim geriliği başta olmak üzere pek çok olumsuz tablodan sorumlu tutulmaktadır. Her ne kadar, günlük olarak alınan orta düzeydeki kafeinin, fetüs üzerinde ciddi bir yan etkisi olmasa da, gebeler için alınması önerilen günlük kafein miktarı 125 mg'ı aşmaması yönündedir. Bu makalenin amacı anneleri ve sağlık profesyonellerini kafein tüketiminin sağlık üzerine etkileri konusunda bilinçlendirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kafein, gebelik, toksik etki

### Giriş

Önemli bir uyarıcı olarak karşımıza çıkan kafein, birçok bitki türünde bulunan ve bilimsel adı 1, 3, 7 trimetilksantin olan bir maddedir (Şekil 1) (1-3). Kafein tüketimine ilişkin ilk bilgiler

MÖ 2700' lü yıllara dayanmaktadır. Bu yıllardaki kafein kaynağı, Çin'de yaprakları kaynatılarak içilen çaydır. Ancak, kafeinin insan yaşamına gerçek anlamda girişi, 6. yüzyılın (MS 575) ortalarında Etiyopyalı çoban Kaldi'nin kahve bitkisini keşfetmesi

ile başlamıştır. Kaldi, otlattığı keçilerin parlak-koyu yapraklı, çalı benzeri ağaçtaki kırmızı meyveleri yediklerinde, normalden daha hareketli olduklarını gözlemlemiştir. O yıllarda üzümden güne yayılan bu meyvenin, kahve çekirdekleri olduğu anlaşılmıştır. Kahve, Afrika'da, uzun yıllar kaynatıldıktan sonra, suyu içilerek tıbbi amaçlı kullanılmış ya da besinlere eklenmiştir. Kahvenin günümüzdeki şekliyle tüketilmeye (kavrulduktan sonra pişirilerek içilmeye) başlanması, 11. yüzyılda, Arap Yarımadası'na ulaşmasından sonraya rastlamaktadır(4).



Şekil 1. Kafeinin kimyasal yapısı (1)

Tat verici özelliğinden dolayı çeşitli yiyecek ve içecekler katılan kafein oldukça yaygın olarak tüketilmektedir. Kafein tüketimi, kafeinin kaynağı, kafeini tüketen kişinin yaşı, cinsiyeti, beslenme durumu, alışkanlıkları ve iklim gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (4).

#### Kafeinin Fizyolojik Etkileri

Bir metilksantin olan kafein, uyarıcı bir madde olarak (5, 6), bazı içeceklerde (kahve, çay) (7), çikolata veya kakao içeren ürünlerde ve çeşitli ilaçlarda bulunmaktadır (Tablo 1) (8-10). En iyi bilinen kafein kaynakları çay yaprakları, kahve, kakao çekirdekleri ile kola tohumlarıdır (1, 11). Kahve, çaya göre % 50-70 oranında daha fazla kafein içermektedir (12). Kafein vücuda alındıktan sonra çok hızlı bir biçimde, sindirim sistemi tarafından büyük ölçüde emilime uğramakta ve 15-60 dakika sonra plazmada en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.

Kafein vücutta emildikten sonra tüm vücut hücrelerine ulaşmakta ve kan-beyin bariyerini hızlıca geçmektedir (13). Taş Devri'nden beri tüketilmekte olan kafein, genellikle adenosin reseptör antagonisti olarak vücudu uyanık tutma (5), enerji verme ve bireye kendini iyi hissettirme gibi olumlu etkilere sahiptir (14, 15).

Kafein alımı başlangıçta kişinin daha üretken daha konsantre olmasını sağlarken, 4-6 haftalık yüksek dozlarda alımından sonra; konsantrasyonu düşürdüğü, nörotransmitter yıkımına neden olarak öğrenme yeteneğini azalttığı ve uykusuzluk gibi problemlere neden olduğu bilinmektedir (16). Akut yüksek dozda kafein alımı, baş ağrısı, huzursuzluk, sinirlilik, yüzde kızarma, poliüri, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kas kitle kaybı, konuşma akıcılığında azalma, kardiyak aritmi, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon ve psikoz gibi birçok rahatsızlıklara neden olabilmektedir (17). Kafeinin günde 400 mg' dan az tüketimi, sağlıklı yetişkinlerde yan etkiye neden olmamakla birlikte, günde 400 mg' dan fazla tüketimi, çeşitli yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir (18).

Yüksek dozda kafein alımı idrarda kalsiyum ile magnezyumun atılımını artırmakta ve buna bağlı olarak, osteoporoz gelişimine neden olmaktadır(19). Kafein, üriner sistem vasıtasıyla kalsiyum kaybına neden olur, bu da kemik mineral yoğunluğunun azalması ile birlikte, vertebral mikrofraktür olasılığının artmasına yol açmaktadır (20).

Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek dozda kafeinin, teratojenik etki göstererek yarık damak, eksik parmak gibi malformasyonlar oluşturduğu saptanmıştır (21, 22). Aşırı kafein tüketiminin (kafeinizm), trigeminal nevralji, huzursuz bacak sendromu gibi kas iskelet sisteminin ağırlı patolojilerini provoke ettiği görülmüştür (23). Kafeinizm; yoksunluk sendromu, bulantı, kusma ve kas ağrıları gibi komplikasyonlara yol açabilir (8). Aynı zamanda kafeinizmin, bel ağrısı, temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu (TMEDS) ve fibromiyaljiyi içeren patolojik tablolarla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (24). Klinik araştırmalar, kafeinin günlük tüketiminin aniden kesintiye uğradığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkabildiğini göstermektedir (25, 26).

Tablo 1. Kafein İçeren Maddeler ve İçerdikleri Kafein Miktarları(10)

Kafein İçeren Maddeler	Miktar	Kafein Miktarı (mg)
Bitter çikolata	1 çubuk (43 g)	31
Sütlü çikolata	1 çubuk (43 g)	10
Neskafe	1 bardak (207 ml)	80-135
Çay	1 bardak (177 ml)	50
Yeşil çay	1 bardak (177 ml)	30
Kola	1 kutu (355 ml)	34
Enerji içeceği	1 kutu (250 ml)	80

#### Kafein Metabolizması

Kafeinin yarılanma ömrü (alınan miktarın yarısının vücuttan atımı) 5-6 saattir (27-29). Bu sürenin, ergenlik döneminde, kafeinin hızlı metabolize edilmesi nedeniyle daha kısa (2.5-4.5 saat), neonatal dönemde ise karaciğerde sitokrom P450 A2 aktivitesinin düşük olması nedeniyle daha uzun (23 saat) olduğu bildirilmektedir (30, 31). Kafeinin yarılanma ömrü, büyük ölçüde gebelikte artar (9-11 saat), çünkü fetüs veya plasenta

tarafından metabolize edilemez (32). Oral kontraseptifler ise kafeinin yarılanma ömrünü (5 saat) iki katına çıkarmaktadır(18). Alınan kafeinin yalnızca % 10'u metabolize edilmeden vücuttan atılmaktadır (30). Kafeinin metabolizması sonucunda paraksantin (% 80), teobromin (% 15) ve teofilin (% 4) gibi pek çok metabolit açığa çıkmaktadır (12, 27).

### Kafeinin Gebelikteki Olumsuz Etkileri

Kafein, gebelikte oldukça yaygın tüketilen ksenobiotiktir (33, 34).Kafeinin yaygın kullanımı göz önüne alındığında, çoğu gebe kadın en azından küçük miktarlarda da olsa kafein tüketmektedir (35).

1974 yılından bu yana yapılan çeşitli çalışmalar, anne kafein alımının, insanlarda fetal büyüme geriliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (36).Kafein ve metabolitleri, plasentadan serbestçe difüze oldukları için fetüs gelişimini olumsuz etkileyerek abortusa neden olabilmektedir (37-39).

Annenin gebelik sırasında kafein alması, doğrudan fetüsün kafeine maruz kalmasına yol açar, çünkü kafein plasenta bariyerini kolayca geçer (40). Fetüsün yeterli enzim sistemleri gelişmediği için kafein metabolizması çok uzun süre almaktadır (41). Kafein plasenta bariyerini geçerken, adenozin 3',5'-siklik monofosfat (c-AMP) seviyesini yükseltir, intervillöz plasental kan akışını azaltır ve bunun sonucunda, gebelik sırasında anne tarafından daha yavaş metabolize edilir (21, 42, 43). Bunu destekleyen bir çalışmada, 200 mg kafein alımının, plasentada intervillöz kan akımını % 25 oranında azalttığı tespit edilmiştir (21).

Fetal kafein maruziyeti, dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonunu artırarak,fetoplazental vazokonstriksiyon ve hipoksiye neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da fetal büyüme ve gelişmeolumsuz etkilenmektedir (21).Ayrıca yüksek dozda kafein alımı; spontan abortus, fetal ölüm riskinde artış, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), düşük doğum ağırlığı (DDA) ve prematüre doğumdan sorumlu tutulmaktadır(8, 44).

Günlük 150 mg'dan fazla kafein tüketen gebelerde, spontan abortus ve düşük doğum ağırlıklı bebek (LBW) insidansındaistatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Gebelikte 150 mg/gün üzerinde tüketilen kafeinin,spontan abortus riskini 1.23 - 2.89 arasında değişen oranlarda artırdığı düşünülmektedir (45). Danimarka'da 1989-1996 yılları arasında ilk gebeliği olan 18.478 anne ile yapılan çalışma sonucunda; günde 8 bardak ve üzeri kahve içen annelerin, içmeyen annelere göre oldukça yüksek oranda "ölü doğum" yapma riskleri olduğu saptanmıştır (46, 47).

Yapılan çalışmalar, anne kafein konsantrasyonu ile doğum ağırlığının ters ilişkili olduğunu göstermektedir (48). Günde 300 mg'dan fazla kafein alımının,fetüse yeterli besin ve oksijen ulaşmaması sonucuna bağlı olarak, fetal gelişim geriliği,düşük doğum ağırlığı ve spontan abortus ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir(13, 49, 50). Gebelik sırasında günde 200 mg'dan fazla kafein tüketimi, bebek ağırlığında yaklaşık 60-70 gram azalmaya neden olurken, daha yüksek kafein alımı doğum ağırlığındaki azalmayı dahada artırmaktadır(51).Kafein alımı ile doğurganlık, düşük riski, prematüre doğumlar, düşük doğum ağırlığı ve doğumsal defektler arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda, yüksek düzeyde kafein alımının spontan düşüklükler ile düşük doğum ağırlıklı bebeklere neden olduğu, ancak doğumsal defektlerle ilişkili olmadığı saptanmıştır (52, 53).

Gebeliğin 20. haftasından önceki düşük riski ile anne kafein alımının incelendiği bir çalışmada, düşük oranlarının, kafein almayanlarda % 12; <200 mg/gün kafein alanlarda % 15; >200 mg/gün kafein alanlarda ise % 25 (anlamlı) olduğu bildirilmiştir (54). Buna göre orta düzeyde kafein alımının düşük riskinde anlamlı bir artışa yol açmadığı gözlenmiştir (55). Gebelik sürecindeki bu olumsuz etki, plasentadan kolayca fetüse geçen kafeinin, normalden çok daha uzun ve zor metabolize edilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (2). Çünkü anne karnında geli-

şimini sürdüren fetüsün karaciğeri, henüz kafeini metabolize edecek olgunluğa erişmemiştir (4).

Gebelik sırasında kafein tüketimi ile düşük yapma riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, günlük artan dozda kafein alanlarda; gebelik boyunca hiç kafein almayanlara göre düşük riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (19). Gebelik boyunca, gebeliğe bağlı görülen semptomlarındısında, yüksek dozda kafein alımının düşük riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (19). Türkiye'de sigara kullanmayan ve günde 300 mg üzerinde kafein alan 123 gebe üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, günde 300 mg üzerinde kafein alan annelerin bebek ve plasenta ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (56). Bir başka çalışmada ise araştırmacılar, sigara içen gebeler arasında, haftada 2,800 mg kafein tüketen gebeler için, bebek doğum ağırlığında bir azalma olduğunu saptamışlardır (49).

Kafein alımı ve spontan abortus arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar tamamen tutarlı değildir (57, 58). Bu tutarsız sonuçların olası nedenleri arasında, kafein tüketiminin yanlış tahmini yer almaktadır. Çünkü yapılan çalışmalarda kafeinin tek kaynağının çay ve kahve olduğu varsayılmaktadır (59). Bunun yanında,kafein alımının retrospektif değerlendirilmesi (7, 60), gebeliğin sadece belli dönemine dayalı kafein alımı ilişkisinin incelenmesi(44, 61),kafein metabolizmasında görülen bireysel varyasyonlar (62),sigara ve alkol tüketimi gibi karıştırıcı faktörlerin yetersiz kontrol edilmesi (63),bu tutarsız sonuçların diğer olası nedenleri arasında sayılabilir.

Yapılan hayvan çalışmalarında gebelik esnasında alınan yüksek doz kafeinin, mRNA yapımını baskıladığı ve bunun sonucunda plasenta gelişimi için gerekli olan sitotrofoblast hücrelerinin gelişimini kısıtladığı belirtilmiştir (61). Ayrıca, kafein fetüste cAMP düzeyini yükseltmekte ve yüksek cAMP fetal hücrelerin gelişimini olumsuz etkilemektedir (64). Gebe sıçanlara ağızdan vücut ağırlığı başına 25 mg/kg dozda kafein uygulaması, sıçanlara embriyolarında, nöral tüp kapanmasında gecikmeye(65),kalp, göz ve bacak gelişim anomalilerine ve önemli fetal ve postnatal mortalite artışına yol açmaktadır (66).

Kafein, hücre fonksiyonu üzerine direkt toksik etkisinden dolayı, fetüs gelişimini etkileyebilir (39). Gebelik boyunca sıçanlara, vücut ağırlığı başına günde 30 mg/kg kafein uygulamasının, fetal gonadların normal cinsel farklılaşmasını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (39). Erkek fetüslerde, interstisyel doku ve Leydig hücre farklılaşmasının önemli ölçüde engellendiği ve testosteron biyosentezininazaldığı belirtilmiştir (67).

Herhangi bir patoloji olmadan görülen infertilite nedenlerinden biri de, yüksek dozda kafein tüketimi sayılmaktadır. Kafein kullanımının erken foliküler fazda estradiol (E2) değerini yükselttiği tespit edilmiştir (68).

Amerika' da sigara içmeyen 430 kadınla yapılan bir çalışmada, günlük 300 mg'ın üzerinde kafein tüketen kadınların doğurganlık oranlarının düştüğü bulunmuştur (69). Amerika'da 1909 kadınla yapılan bir başka çalışmanın sonucunda ise günde 300 mg ve üzerinde kafein tüketimi olan kadınların her siklusta gebe kalma şanslarının %27 oranında düştüğü tespit edilmiştir (70).Buna karşılık,günlük 300 mg'ın altında alınan kafeinin, fertilitiyi olumsuz etkilemediği bildirilmektedir (52).

### Sonuç ve Öneriler

Kafein günümüzde özellikle çeşitli içecekler yoluyla oldukça yaygın tüketilmektedir. Günlük olarak tüketilen kafein miktarı

yüksek dozlara ulaşmadığı müddetçe, sağlıklı bireylerde her hangi bir yan etkiye yol açmamaktadır.

Yapılan çalışmalar gebelik sırasında düşük ve orta düzeyde kafein alımının fetüs gelişiminde herhangi bir toksik etkiye yol açmadığını göstermektedir. Yüksek dozda kafein alımı ile üreme toksitesi üzerine yapılan çalışmalar, yüksek dozda alınan kafeinin; fetal ve postnatal gelişim geriliği, spontan abortus riskinde artış, bebek ve plasenta ağırlığında düşme, beyin gelişiminde yavaşlama, nöral tüp kapanmasında gecikme gibi olumsuz etkilere neden olduğunu göstermektedir. Ancak bu dozlar değerlendirilirken, kafeine tolerans gelişiminin kişisel farklılıklar gösterebileceğini unutmamak gerekir. Örneğin karaciğer fonksiyonları başta olmak üzere, çalışma tasarımlarındaki farklar, denek sayısının yeterliliği, doğru kafein alımını elde etmek için kullanılan metodlarkafeine olan tolerans etkileyebilmektedir.

Mevcut kanıtlara dayanarak, gebelikte kafein kullanımının sınırlandırılarak, günde 300 mg'ın altına düşürülmesi önerilmektedir. Günlük alınan orta derecedeki bir kafein miktarının, bebekte herhangi bir olumsuzluğa neden olmadığı bildirilmekte ise de, gebelere önerilen kafein miktarı 125 mg/gün'dür.

### Kaynaklar

1. Aksoy M. Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü. Hatipoğlu Yayınları, Ankara, 2007; 300-1.
2. Garipağaoğlu M ve Kuyrukçu N. Çocuk Sağlığı ve Kafein. Çocuk Dergisi. 2009;9(3); 110-115.
3. Coelho A, Fraichard S, Le Goff G, Faure P, Artur Y, Ferveur JF, Heydel JM. Cytochrome P450-dependent metabolism of caffeine in *Drosophila melanogaster*. PLoS One. 2015;11;10(2); e0117328.
4. International Food Information Council Foundation Caffeine & Health: Clarifying The Controversies. Washington DC. March. 2008.
5. Fison G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. Cell Mol Life Sci. 2004;61(7-8); 857-72.
6. Ogeil RP, Phillips JG. Commonly used stimulants: Sleep problems, dependence and psychological distress. Drug Alcohol Depend. 2015; S0376-8716.
7. Clausson B, Granath F, Ekblom A, Lundgren S, Nordmark A, Signorello LB, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. Am J Epidemiol. 2002;155; 429-36.
8. Krzysztow M. Kuczkowski. CaVeine in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2009;280; 695-698.
9. Drapeau C, Hamel-Hebert I, Robillard R, Selamqui B, Filipini D, Carrier J. Challenging sleep in aging: the effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle aged moderate caffeine consumers. J Sleep Res. 2006;15(2); 133-41.
10. Juliano LM, Griffiths RR. Caffeine. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG eds. Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. 4th ed. by Baltimore: Lippincott, Williams, & Wilkins. 2005; 403-21.
11. Barone JJ, Roberst H. Caffeine consumption. Food Chem Toxicol. 1996;34; 119-29.
12. Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Lieberman HR. Am J Clin Nutr. Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults. 2015;101(5); 1081-7.
13. Şengül E. Kafein Alımının Gebelik Üzerine Olumsuz Etkileri. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst. 2009;19(1); 45-9.
14. Escohotado A. A Brief History of Drugs From the Stone Age to the Stoned Age. Rochester VT: Park Street Press. 1999.

15. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? Curr Neuropharmacol. 2015;13(1); 71-88.
16. Pennay AE, Lubman DI. Energy drinks: health risks and toxicity. Med J Aust. 2012;196(7); 442-7.
17. Dalvi RR. Acute and chronic toxicity of caffeine: a review. Vet Hum Toxicol. 1986;28(2); 144-50.
18. Dikici S, Yılmaz L, Aydın, Kutlucan A, Ercan N. Enerji içecekleri hakkında neler biliyoruz? Dicle Tıp Dergisi. 2012;39(4); 609-613.
19. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(3); 279.e1-8.
20. Hooshmand H. Chronic pain. Boca Raton: CRC Press. 1993.
21. Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, et al. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in the human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1983;147; 939-42.
22. Burdan F. [Teratogenic and embryotoxic effects of caffeine: facts and hypotheses]. [Article in Polish] Pol Merkur Lekarski. 2000;9(52); 726-8.
23. Glore S, Richer A. Trigeminal neuralgia: Case study of pain cessation with a low-caffeine diet. J Am Diet Assoc. 1991;91; 1120-1121.
24. Alpers DH, Stenson FW, Bier DM. Restrictive diets. Manual of nutritional therapeutics, Third Edition. 1995; 381.
25. Kuczkowski KM. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy. J Clin Anesth. 2003;15; 382-394.
26. Juliano LM, Huntley ED, Harrell PT, Westerman AT. Development of the caffeine withdrawal symptom questionnaire: caffeine withdrawal symptoms cluster into 7 factors. Drug Alcohol Depend. 2012;1;124(3); 229-34.
27. Kendrick SF, Day CP. A coffee with your brandy, sir? J Hepatol. 2007;46; 980-2.
28. Roehrs T, Roth T. Caffeine: Sleep and daytime sleepiness. Sleep Med Rev. 2008;12; 153-62.
29. Bolinano D, Cappolino G, Barilla A, et al. Caffeine and the Kidney: What evidence right now? J Ren Nutr. 2007;17; 225-34.
30. Donovan JL, DeVane CL. A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology. Psychopharmacol Bull. 2001;35(3); 30-40.
31. Negli A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. Neurosci Biobehav Rev. 1999;23; 563-76.
32. Aldridge A, Bailey J, Neims AH. The disposition of caffeine during and after pregnancy. Semin Perinatol. 1981;5; 310-4.
33. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. Cite this as: BMJ. 2008;337; 2332.
34. Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, Cade JE. Eur J. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. Epidemiol. 2014;29(10); 725-34.
35. Darren C. Greenwood, Natalie J, Thatcher Jin Ye Lucy Garrard Georgina Keogh Laura G. King Janet E. Cade. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014;29; 725-734.
36. Mau G, Netter P. Kaffee- und Alkoholkonsum: Risikofaktoren in der Schwangerschaft? (In German). Geburtshilfe Frauenheilkd. 1974;34; 1018-22.
37. Jester DM, Grant MM. Caffeine consumption and the risk of spontaneous abort. Fam Pract. 2000;49(3); 204-5.

38. Abdi FB, Pollard I, Wilkinson JM Placental transfer and foetal disposition of caffeine and its metabolites in 20 day pregnant rat: A function of dose. *Xenobiotica*. 1993;23; 449–456.
39. Eteng MU, Eyong EU, Akpanyung EO, Agiang MA and Aremu CY. Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 1997;51; 231–243.
40. Bakker R, Eric AP, Obradov A, Raat H, Hofman A, and Vincent WV Jaddoe. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study 1–3. *Am J Clin Nutr*. 2010;91; 1691–8.
41. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2005;15; 460–6.
42. Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Arch Toxicol Suppl*. 1982;5; 187–92.
43. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312; 82–90.
44. Vik T, Bakkeiteig LS, Tryggv KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: genderspecific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17; 324–31.
45. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth. A metaanalysis. *Reprod Toxicol*. 1998;12(4); 435–44.
46. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and still birth and infant death in first year of life: Prospective Study. *BMJ*. 2003;326(7386); 420–2.
47. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, et al. Caffeine consumption and risk of first trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 2000;343; 1839–45.
48. Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, Carey IM, Jarsiv MJ, Anderson HR, et al. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ*. 1996; 313; 1358–62.
49. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Effects on birthweight of alcohol and caffeine consumption in smoking women. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45; 159–63.
50. Committee on Toxicity. COT statement on the reproductive effects of caffeine. London: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. 2001; <http://cot.food.gov.uk/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements2001/caffeine>
51. Directorate MFS. Survey of caffeine and other methylxanthines in energy drinks and other caffeine-containing products (updated). *Food Surveillance Information Sheet*. 1998; 144.
52. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effect of caffeine on human health. *Food Addit Contam*. 2003;20(1); 1–30.
53. ADA Report. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome *J Am Diet Assoc*. 2008;108; 553–61.
54. Leviton A, Covan LA. Caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(9); 1271–310.
55. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology*. 2001;64(1); 51–78.
56. Balat Ö, Balat A, Kutlar İ, Pençe S, İyiköşker H. Gebelikte sigara ve kafein kullanımının fetüs ve plaseenta üzerine etkisi: prospektif klinik çalışma. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*. 2002;8(2); 235–8.
57. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr and Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology*. 2001;12; 38–42.
58. Tolstrup JS, Kjøniksen SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Bergholt T et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Human Reproduction*. 2003;18(12); 2704–2710.
59. Vlajinac HD, Petrovic RR, Marinkovic JM, Sipetic SB, Adanja BJ. Effect of caffeine intake during pregnancy on birthweight. *Am J Epidemiol*. 1997;145; 335–8.
60. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol*. 2002;155; 429–36.
61. Grosso LM, Rosenberg KD, Belanger K, Saftlas AF, Leaderer B, Bracken MB, et al. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. *Epidemiology*. 2001;12; 447–55.
62. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB, Santos IS, Victora CG, et al. Caffeine intake and low birth weight: a population-based casecontrol study. *Am J Epidemiol*. 1998;147; 620–7.
63. Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge JR. Caffeine and pregnancy retrospective survey. *Postgrad Med*. 1977;62; 64–5.
64. Yin W, Li H, Peng L. [Behavioral teratological effects of caffeine on mice.] *Weisheng Yanjiu*. 1998;27(2); 116–8.
65. Wilkinson JM, Pollard I. In utero exposure to caffeine causes delayed neural tube closure in rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1994;14(5); 205–11.
66. Pollard I, Jabbour H, Mehrabani PA. Effects of caffeine administration during pregnancy on fetal development and subsequent function in adult rat: Prolonged effect on a second generation. *J Toxicol Env Health*. 1987;22; 1–5.
67. Pollard I, Wilkinson S, Magre S. Influence of caffeine administration during pregnancy on early differentiation of fetal rat ovaries and testes. *J Dev Physiol*. 1990;13; 59–65.
68. Lucero J, Harlow B, Barbieri RL, Sluss P, Cremer D. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco and coffee use. *Fertil Steril*. 2001;76(4); 723–9.
69. Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *Am J Epidemiol*. 1995;142(12); 1322–9.
70. Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *Am J Epidemiol*. 1993;138(12); 1082–92.

**Sorumlu Yazar****Öğr. Gör. Arife Deniz**Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji AD, Konya**email:** adeniz@mevlana.edu.tr**Geliş Tarihi:** 5 Haziran 2015**Kabul Edildiği Tarih:** 24 Temmuz 2015**Çıkar Çatışması**

Hiç bir yazarın açıklayacağı finansal ilişkisi veya beyanı yoktur.