

Kafein Alımının Gebelik Üzerine Olumsuz Etkileri

Negative Effects of Caffeine Consumption on Pregnancy: Review

Şengül YAMAN EFE^a

^aGazi Üniversitesi
Hemşirelik Yüksekokulu, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şengül YAMAN EFE
Gazi Üniversitesi
Hemşirelik Yüksekokulu, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
yamans@gazi.edu.tr

ÖZET Günümüzde kafein, uyarıcı bir madde olarak çeşitli içecek, yiyecek ve ilaç bileşiminde bulunmakta ve dünya genelinde kullanılmaktadır. Kafein genellikle zihinsel uyanıklığı artırma, enerji verme ve bireye kendini iyi hissettirme gibi olumlu etkilere sahiptir. Kafein gebelikte çok hızlı bir şekilde plasenta aracılığı ile fetüsün dolaşımına katılır. Fetüsün yeterli enzim sistemleri gelişmediği için kafein metabolizması çok uzun süre alır. Günlük yaşamda sıkça kullanılmakta olan kafeinli içecekler, gebelikte yüksek dozda (300 mg/gün-3 bardak/gün) tüketildiği takdirde; gebeliğin oluşumu, gebelik sürecinde fetüsün gelişimi ve doğum sonu dönemde yenidoğan üzerinde birçok olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda; kafein kullanımının erken foliküler faz E2 değerini yükselttiği ve fertilizasyon oranını düşürdüğü; anne dolaşımındaki cAMP düzeyini yükselterek fetal hücrelerin gelişimini önlediği ve katekolaminleri yükselterek intervillöz plasental kanı azalttığı ve bunun sonucunda fetüste yarık damak ve eksik parmak gibi çeşitli malformasyonlara ve spontan abortusa neden olduğu; mRNA yapımını baskıladığı ve bunun sonucunda plasenta gelişimi için gerekli olan sitotrofoblast hücrelerinin gelişiminin kısıtlandığı ve bu yüzden fetüse yeterince besin ve oksijen transferinin yapılamaması sonucu intrauterin gelişme geriliği ve ölü doğuma neden olduğu; yenidoğanda düşük doğum ağırlığı, irritabilite, taşikardi ve ani bebek ölümü sendromu risklerini artırdığı belirtilmiştir. Tüm bu olumsuz etkiler göz önünde bulundurulduğunda, ülkemizde gebelikte kafein alımı ve olumsuz etkileri konusunda geniş çaplı araştırmalar yapılması ve çalışmaların sonuçlarına göre gebelerin kafein kullanımı hakkında eğitilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafein, gebelik, istenmeyen etkiler

ABSTRACT Today, caffeine is widely used in different beverages, foods and drug composition as a psychoactive substance. Caffeine is generally have positive effects such as enhanced mental alertness, energy, and a sense of well-being in the individual. Caffeine interfere to fetal circulation very quickly by placenta in pregnancy. Caffeine metabolism takes very long time because of immature development of fetal enzyme systems. If caffeinated drinks, in daily life which are consumed frequently, are consumed high dose (300 mg/day, 3 cups/day) in pregnancy, it was determined that there are many negative effects on fertilization, fetus development in pregnancy process and infant in postpartum period. Studies show that; caffeine decreases the fertility rate by increasing the early follicular phase E2; caffeine may cause different malformation as cleft palate and absent finger of fetus, spontane abortion by decreasing fetal cell development by increasing the cAMP rate in maternal circulation and decreasing intervillous placental blood by increasing catecholamines in maternal circulation; may cause intrauterine growth retardation and stillbirth by pressuring mRNA formation and a result of this limiting cytotrophoblastical cells development that essential for placental formation and in this way it can't be transferred adequate food and oxygen to fetus and may cause low birth weight, irritabilitation, tachicardia and sudden baby death sendrome on infant. If all of these negative effects bear in mind, it must be made exhaustive researches about caffeine consumption and its negative effects in pregnancy and pregnants must be educated about caffeine consumption in pregnancy according to researchs findings, in our country.

Key Words: Caffeine, pregnancy, adverse effects

Kafein, uyarıcı bir madde olarak çeşitli içecek, yiyecek ve ilaç bileşiminde bulunmakta ve dünya genelinde kullanılmaktadır.¹ Bir bardak kahve (150 cc) ortalama 100-150 mg kafein içermekte olup, Amerika'da kişi başına günlük iki bardak (300 cc) kafein tüketimi olmaktadır.² Taş Devri'nden beri tüketilmekte olan kafein, genellikle zihinsel uyanıklığı artırma, enerji verme ve bireye kendini iyi hissettirme gibi olumlu etkilere sahiptir.^{3,4} Bu çalışmada kafeinin olumlu etkileri dışında, yüksek dozda (300 mg/gün ve üzeri) alındığı takdirde gebeliğin oluşumu, gebelik süreci ve sonrasında anne ve bebekte oluşturabileceği olumsuz etkiler, şimdiye kadar yapılan çalışmalar ışığında tartışılacaktır.

KAFEİN

Kafein birçok bitki türünde bulunan ve bitkilere zarar veren böceklere karşı doğal bir pestisit olarak görev yapan bir maddedir.⁵ Kimyasal ismi 1,3,7-trimethyl-1 *H*-purin-2,6 (3*H*, 7*H*)-dione olan kafeinin en sık kullanıldığı bitkisel kaynaklar; kahve, çay ve kakaodur.⁶ Günlük tüketilen kafein kaynakları ve içeriklerindeki kafein oranı Tablo 1'de görülmektedir.⁷

VÜCUTTA KAFEİN METABOLİZMASI

Kafein vücuda alındıktan sonra çok hızlı bir biçimde ve tamamen gastrointestinal sistem tarafından emilime uğramaktadır. Kafein alındıktan 15-60 dakika sonra plazmada en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Midenin boş olması, bu seviyeyi hızlandırıcı bir etki göstermektedir. Kafein vücutta bir kez emildikten sonra tüm vücut hücrelerine ulaşmakta ve kan-beyin bariyerini hızlıca

geçmektedir. Kafein parçalandığında açığa çıkan ürünler olan; paraksantin, teobramin ve teofilin tüm vücut sıvılarında bulunabilmektedir. Kafein vücuttan geç uzaklaşmakta, teobramin ve teofilin kafeinden çok daha geç uzaklaşmaktadır. Kafein, karaciğerde hepatik mikrozomal enzim sisteminden dimethylxanhines tarafından metabolize edilmektedir.⁸

Kafein uyarıcı bir maddedir ve adenozin reseptör antagonisti olarak vücudu uyanık tutar.⁹ Kafeinin ana etkileri;

- Santral sinir sistemini uyarmak,
 - Katekolamin salınımını artırmak,
 - Düz kasların gevşemesini sağlamak,
 - Kalp hızını artırmaktır.
- Bunun dışında yan etkileri;
- Mide asit salgısını uyarmak,
 - Diüretik etki yapmaktadır.¹⁰

GEBELİKTE KAFEİN METABOLİZMASI

Kafein çok hızlı bir şekilde plasenta aracılığı ile fetüsün dolaşımına katılmaktadır. Fetüsün yeterli enzim sistemleri gelişmediği için kafein metabolizması çok uzun süre almaktadır.¹¹ Sağlıklı bir erişkinde yarı ömrü 3-4 saat olan kafeinin gebelikte yarı-ömrü 9-11 saate kadar çıkmaktadır.¹² "The Food Standards Agency" FDA tarafından gebelikte kafein kullanımının sınırlandırılarak, günde 300 mg'ın altına düşürülmesi önerilmektedir.¹³

KAFEİNİN FERTİLİZASYON ÜZERİNDE OLUMSUZ ETKİLERİ

Hiçbir sebep yokken hamile kalamama nedenleri arasında yüksek dozda kafein tüketimi gösterilmektedir.¹⁴ Kafein kullanımının erken foliküler faz E2 değerini yükselttiği tespit edilmiştir.¹⁴ 1992-1995 yılları arasında, yaşları 20-35 arasında değişen, eşyle birlikte yaşayan ve çocuğu olmayan, 430 Danimarkalı çiftle yürütülen bir çalışmada; sigara kullanmayan kadınlarda yüksek doz kafein kullanımının hamile kalma şansını düşürdüğü saptanmıştır.¹⁵ Amerika'da sigara içmeyen 430 kadınla yapılan bir çalışmada, günlük 300 mg'ın üzerinde kafein tüketen kadınların doğurganlık oranlarının düştüğü bulunmuştur.¹⁶ 104 kadınla yapılan bir iz-

TABLO 1: Kafein içeren maddeler ve içerdikleri kafein miktarları.

Kafein içeren madde	Miktar	Kafein miktarı (mg)
Bitter çikolata	1 çubuk (43 g)	31
Sütlü çikolata	1 çubuk (43 g)	10
Nescafe	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

lem çalışmasında, yüksek dozda (> 2 bardak/gün) kafein alan kadınların fertilizasyon oranının %50 oranında düştüğü saptanmıştır.¹⁷ Amerika'da 1909 kadınla yapılan bir çalışmanın sonucunda; günde 300 mg ve üzerinde kafein tüketimi olan kadınların her siklusta gebe kalma şanslarının %27 oranında düştüğü tespit edilmiştir.¹⁸ 210 kadınla yapılan bir çalışmada değişik düzeyde kafein alımının infertilite üzerindeki etkileri araştırılmış ve günde 1.5 bardaktan fazla çay tüketen kadınların fertilite oranlarında önemli düşüş olduğu saptanmıştır.¹⁹

KAFEİNİN FETÜS ÜZERİNDE OLUMSUZ ETKİLERİ

Kafein plesanta yoluyla fetüse geçtikten sonra fetüsün kafeini metabolize edebileceği yeterli enzim sistemleri bulunmamaktadır. Kafein fetüste cAMP düzeyini yükseltmekte ve yüksek cAMP fetal hücrelerin gelişimini önlemektedir.²⁰ Ayrıca, kafein anne dolaşımındaki katekolaminleri yükselterek intervillöz plesantal kan miktarını düşürmektedir.²¹ Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek dozda kafeinin teratojen etki göstererek yarık damak, eksik parmak gibi malformasyonlar oluşturduğu saptanmıştır.²¹ Türkiye'de Erciyes Üniversitesinde ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek doz kafeinin rat korneasına teratojen etki yaptığı saptanmıştır.²² Yapılan başka bir çalışmada, intrauterin rat embriyolarına uygulanan yüksek doz (25 mg/kg) kafein sonucu ratların %91'inde nöral tüp defekti gelişmiştir.²³ İn vitro çalışmalarda kafeinin; kolesterol sentezini inhibe ederek, ekstraselüler matriks sentezini stimüle ettiği ve adenzin antagonizliği yaparak nöral tüp gelişimine zarar verdiği saptanmıştır.²⁴ Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada gebelik esnasında alınan kafeinin, adenzin

reseptörlerini bloke ederek mRNA yapımını azalttığı ve bunun sonucunda sinir-beyin gelişiminin yavaşladığı tespit edilmiştir.²⁵ 122 anensefali ve 154 spina bifida olgusu ile yapılan bir çalışmada; gebelik öncesi 3 ay içerisinde çay kullanımı ile gebelikte oluşan hastalık riskleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda prekonsepsiyonel yüksek doz çay kullanımının anensefali ve spina bifida riskini artırdığı saptanmıştır.²⁶

1980 yılında Birleşik Devletler Yiyecek ve İlaç İdaresi kadınları gebelik esnasında kafein kullanımı konusunda uyarmıştır. Yüksek doz kafeinin fetal gelişimi önlediği ve sonucunda defektler oluşabileceği ve spontan abortus yaşanabileceğinden söz edilmektedir.^{27,28} Buna yönelik yapılan çalışmaların bir meta analizinin sonuçlarına göre gebelikte 150 mg/gün üzerinde tüketilen kafeinin 1.23-2.89 arasında değişen oranlarda spontan abortus riskini yükselttiği düşünülmektedir (Tablo 2).²⁹

Benzer şekilde Weng ve ark.nın 1063 gebeyle yaptıkları çalışma sonucunda da yüksek doz kafein alımının düşük riskini yükselttiği ortaya konmuştur.³⁰

Gebelik esnasında 300 mg/gün üzerinde kafein tüketiminin intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı oluşturduğuna dair yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği, intrauterin hayatta fetüse yeterli besin ve oksijen ulaşamaması sonucu gelişmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında gebelik esnasında alınan yüksek doz kafeinin mRNA yapımını baskıladığı ve bunun sonucunda plasenta gelişimi için gerekli olan sitotrofoblast hücrelerinin gelişiminin kısıtlandığı ve bu yüzden fetüse yeterince besin ve ok-

TABLO 2: Kafein tüketimi ile spontan abortus arasındaki ilişki.²⁹

Makale	Çalışma şekli	n	Olgu (150 mg/gün ve üstü)		Kontrol		OR/RR (%95 CI)
			Spontan abortus		Var	Yok	
			Var	Yok	Var	Yok	
Armstrong, et al	Kohort-retrospektif	35.848	1577	4564	6183	23524	RR= 1.23 (1.18-1.29)
Dominguez-Rojas, et al	Kohort-retrospektif	691	146	329	23	193	RR= 2.89 (1.92-4.35)
Fenster, et al	Vaka kontrol-retrospektif	852 olgu, 1618 kontrol	152	256	455	1028	OR= 1.34 (1.07-1.69)
Infante-Rivard, et al	Vaka kontrol-retrospektif	331 olgu, 993 kontrol	92	186	239	807	OR= 1.67 (1.25-2.22)
Mills, et al	Kohort-prospektif	423	43	291	16	70	RR= 1.44 (0.86-2.44)

sijen transferinin yapılamaması sonucu intrauterin gelişme geriliğinin ortaya çıktığı saptanmıştır.⁸ Bu konuda ilk çalışmayı 1974 yılında Mau ve Netter 5200 gebe kadınla yapmış ve gebeliğinde sık kahve içenlerin bebeklerinin düşük doğum ağırlığı açısından risk grubu oldukları tespit edilmiştir.³¹ Yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında ilk doğumunu yapan annelerin bebeklerinden < 2500 g olan ve > 3000 g olan iki grupta (toplam 354 yenidoğan) çalışma yapılmıştır. Araştırma sonucunda; yüksek doz (> 300 mg/gün) kafein tüketen annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlığı açısından 2 kat riskli oldukları saptanmıştır.³² Türkiye’de 123 gebe üzerinde yapılan prospektif bir çalışma ile sigara kullanmayan ve günde 300 mg ve üzerinde kafein alan annelerin bebek ve plasenta ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir.³³

KAFEİNİN YENİDOĞAN ÜZERİNDE OLUMSUZ ETKİLERİ

Yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde yüksek dozda kafein alan annelerin bebekleri doğum sonu 18-48. saatler arasında izlenerek değerlendirilmiş ve sonucunda bebeklerin oryantasyonlarının düşük olduğu, bebeklerde yüksek düzeyde irritabilite olduğu ve bebeklerin kalp hızının yüksek olduğu saptanmıştır.³⁴

Miadında ve normal kiloda doğan yenidoğanlarla yapılan bir çalışma sonucunda, gebeliği esnasında yüksek dozda kafein tüketen annelerin bebeklerinin daha düşük oryantasyona sahip olduğu ve daha yüksek irritabilitasyonları olduğu saptanmıştır.³⁵

Danimarka’da 1989-1996 yılları arasında ilk gebeliği olan 18.478 anne ile yapılan izlem çalışması sonucunda; günde 8 ve daha fazla bardak kahve içen annelerin, içmeyen annelere göre oldukça yüksek oranda “ölü doğum” yapma riskleri olduğu saptanmıştır.³⁶

“Ani bebek ölümü sendromu” kurbanı 393 bebeğin aileleri ile yapılan çalışmada; annesi gebeliği sırasında yüksek doz kafein tüketen bebeklerin, kafein tüketmeyen annelerin bebeklerine göre ani bebek ölümü sendromu açısından oldukça yüksek riskte oldukları saptanmıştır.³⁷

Amerikan Pediatri Akademisi emziren annelerde kafein kullanımının güvenli olduğunu, ancak %1 oranında kafeinin anne sütüne geçmesi nedeni ile kafein alımının emzirme döneminde kısıtlanması gerektiğini belirtmiştir.³⁸ Emzirme döneminde yüksek dozda (300 mg’ın üzerinde) kafein kullanan annelerin bebeklerinde irritabilite ve uyku sorunları olduğu saptanmıştır.³⁸

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kafein tüketimi günlük yaşamın içinde var olan bir alışkanlıktır. Gebelik döneminde yüksek doz kafein kullanımı oldukça ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda genel olarak; 300 mg/gün (günde 3 bardak) kafeinin gebelik ve fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabileceği saptanmıştır. Bu yüzden sağlıklı bir gebelik ve yenidoğan için, gebelik döneminde 3 bardağın üzerinde kafein alınmaması önerilmektedir.

Tüm bunlar göz önünde bulundurularak;

- Ülkemizde gebelikte kafein tüketiminin bo-yutları hakkında çalışmalar yapılmalıdır.
- Çalışmaların sonuçlarına göre gebeler kafein kullanımı hakkında eğitilmelidir.
- Gebelikte kafein kullanımının olumsuz etkileri hakkında araştırma sonuçlarını etkileyebilecek diğer faktörler kontrol altına alınarak prospektif araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. Edited by New York: McGraw-Hill; 1996. p.557-77.
3. Escohotado A. *A Brief History of Drugs From the Stone Age to the Stoned Age*. Rochester VT: Park Street Press; 1999.
4. Victor BS, Lubetsky M, Greden JF. Somatic manifestations of caffeineism. *J Clin Psychiatry* 1981;42(5):185-8.

5. Nathanson JA. Caffeine and related methylxanthines: possible naturally occurring pesticides. *Science* 1984;226(4671):184-7.
6. Matissek R. Evaluation of xanthine derivatives in chocolate - nutritional and chemical aspects. *European Food Research and Technology* 1997;205(3):175-84.
7. 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. p.403-21.
8. Grosso LM, Rosenberg KD, Belanger K, Saftlas AF, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 2001;12(4):447-55.
9. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(7-8):857-72.
10. Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jequier E, Schutz Y. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol* 1995;269(4):671-8.
11. Grosso LM, Bracken M. Caffeine metabolisms, genetics and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005;15(6):460-6.
12. Ortweiler W, Simon HU, Splinter FK, Peiker G, Siegert C, Traeger A. Determination of caffeine and metamizole elimination in pregnancy and after delivery as an in vivo method for characterization of various cytochrome p-450 dependent biotransformation reactions. *Biomed Biochim Acta* 1985;44(7-8):1189-99.
13. The Food Standarts Agency: Caffeine and pregnancy. *FDA Drug Bull* 1980;10(3):19-20.
14. 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.
15. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12 (3):289-95.
16. Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *Am J Epidemiol* 1995;142(12):1322-9.
17. Wilcox A, Weinberg CR, Baird DD. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988;24-31(2):1453-6.
18. Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *Am J Epidemiol* 1993;138(12):1082-92.
19. Caan B, Quesenberry CP, Coats AO. Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption. *Am J Public Health* 1998;88(2):270-4.
20. Yin W, Li H, Peng L. [Behavioral-teratological effects of caffeine on mice.] *Wei Sheng Yan Jiu* 1998;27(2):116-8.
21. Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, Puukka M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(8):939-42.
22. Evereklioglu C, Sari I, Alasehirli B, Güldür E, Cengiz B, Balat Z, et al. High dose of caffeine administered to pregnant rats causes histopathological changes in the cornea of newborn pups. *Med Sci Monit* 2003;9(5):208-13.
23. 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.
24. Marret S, Gressens P, Van Meale-Fabry G, Picard JJ, Evrard P. Caffeine-induced disturbances of early neurogenesis in whole mouse embryo cultures. *Brain Res* 1997;773(1-2):213-6.
25. Leon D, Albasanz JL, Ruiz MA, Martin M. Chronic caffeine or theophylline intake during pregnancy inhibits A1 receptor function in the rat brain. *Neuroscience* 2005;131(2):481-9.
26. Correa V, Riley AM, Shuto S, et al. Structural determinants of adenophostin a activity at inositol trisphosphate receptors. *Mol Pharmacol* 2001;59(5):1206-15.
27. Signorello L, Nordmark A, Gronoth F, Blot W, McLaughlin JK, Anneren G, et al. Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1059-66.
28. Demirci O, Demirci E. Spontan Abortuslar; Etiyoloji: Maternal Faktörler (Enfeksiyonlar, Kronik Hastalıklar, Endokrin Hastalıklar, İmmüno-lojik Faktörler, Çevresel Faktörler) *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(5):17-24.
29. 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 meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12(4):435-44.
30. 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;198:279.e1-279.e8.
31. Mau G, Netter P. Are coffee and alcohol consumption risk factors in pregnancy? *Geburtshilfe Frauenheille* 1974;34(12):1018-22.
32. Bicalho GG, Barros FAA. Birthweight and caffeine consumption. *Rev Saude Publica* 2002;36(2):180-7.
33. Balat Ö, Balat A, Kutlar İ, Pençe S, İyiköşker H. Gebelikte sigara ve kafein kullanımının fetüs ve plasenta üzerine etkisi: prospektif klinik çalışma. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 2002;8(2):235-8.
34. Schuetze P, Zeskind OS. Relation between reported maternal caffeine consumption during pregnancy and neonatal state and health rate. *Infant Behav Dev* 1997;20(4):559-62.
35. Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz P, Dowler J. Neonatal correlates of prenatal exposure to smoking, caffeine and alcohol. *Infant Behav Dev* 1984;1(7):253-65.
36. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: Prospective Study. *BMJ* 2003;326(7386):420-2.
37. Ford RPK, Schluter PJ, Mitchell EA, Taylor BJ, Scragg R, Stewart AW. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1998;78(1):9-13.
38. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Policy statement: the transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776-89.