

คาเฟอีน...ผลเสียต่อทารกในครรภ์

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชยศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คาเฟอีน (caffeine) ในธรรมชาติพบในเมล็ด ผลและใบของพืชบางชนิด โดยพบมากในเมล็ดกาแฟ มีคาเฟอีนชนิดสังเคราะห์ซึ่งนำมาใส่ในเครื่องดื่มและอาหารบางชนิด ตลอดจนนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ คาเฟอีนมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้สมองตื่นตัวและรู้สึกกระปรี้กระเปร่า กาแฟจึงเป็นเครื่องดื่มที่นิยมบริโภคกันทั่วโลก ทั้งผู้ชายและผู้หญิง ตั้งแต่วัยรุ่นจนถึงผู้สูงอายุ ผู้หญิงมีครรภ์หลายคนยังคงบริโภคกาแฟอย่างต่อเนื่อง คาเฟอีนเป็นสารที่ผ่านรกได้ดีจึงเป็นที่กังวลว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่บริโภคกาแฟเป็นประจำอาจส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์ ในบทความนี้จะกล่าวถึงผลเสียของคาเฟอีนต่อทารกในครรภ์ พร้อมทั้งให้ข้อมูลอื่น เช่น ปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มและอาหารบางชนิด การกำจัดคาเฟอีนในผู้หญิงมีครรภ์ ปริมาณคาเฟอีนจากแม่สู่ทารกในครรภ์ และข้อแนะนำผู้หญิงมีครรภ์ให้หลีกเลี่ยงการบริโภคคาเฟอีน

ปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มและอาหารบางชนิด

ปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มมีมากหรือน้อยแตกต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของเครื่องดื่มและความนิยมในการบริโภคของแต่ละท้องถิ่นหรือแต่ละคน โดยทั่วไปในรูปแบบที่เตรียมเสร็จแล้วและพร้อมสำหรับดื่ม นั้น ในกาแฟจะมีปริมาณคาเฟอีนมากกว่าชาและมากกว่าช็อกโกแลต ตามลำดับ เครื่องดื่มปริมาตร 1 แก้ว (ขนาด 240-250 มิลลิลิตร) มีปริมาณคาเฟอีนในกาแฟ 60-200 มิลลิกรัม ชา 25-50 มิลลิกรัม และช็อกโกแลต 5-8 มิลลิกรัม กาแฟที่สกัดคาเฟอีนออก (decaffeinated coffee) ยังคงมีคาเฟอีนหลงเหลืออยู่บ้าง โดยในเครื่องดื่ม 1 แก้วอาจมีปริมาณคาเฟอีนราว 2-25 มิลลิกรัม แหล่งข้อมูลต่างกันอาจระบุปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มไว้ไม่เท่ากัน นอกจากนี้อาหารประเภทช็อกโกแลตก่อนหรือแท่งมีคาเฟอีนด้วยเช่นเดียวกัน รายละเอียดเพิ่มเติมดูตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มและอาหารบางชนิด

ประเภทเครื่องดื่มและอาหาร	ปริมาตรหรือน้ำหนักโดยประมาณ	ปริมาณคาเฟอีน (มิลลิกรัม)
กาแฟชงสกัด (brewed coffee) จากร้านกาแฟ	12 ออนซ์ (360 มิลลิลิตร)	235
กาแฟอเมริกาโน (Americano) จากร้านกาแฟ	12 ออนซ์ (360 มิลลิลิตร)	150
กาแฟชงสกัด (brewed coffee)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	92-137
กาแฟสำเร็จรูป (instant coffee)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	63-93
กาแฟเอสเปรสโซ (Espresso)	1 ออนซ์ (30 มิลลิลิตร)	63
กาแฟสกัดคาเฟอีนออก (decaffeinated coffee)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	2-25
ชาดำชงสกัด (brewed black tea)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	47-53
ชาเขียวชงสกัด (brewed green tea)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	28-45
ชาสำเร็จรูป (instant tea)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	26-36
โคล่า (cola soft drink)	12 ออนซ์ (360 มิลลิลิตร)	32
เครื่องดื่มชูกำลัง (energy drink)	8.5 ออนซ์ (250 มิลลิลิตร)	80 (ปริมาณต่างจากนี้ได้ ขึ้นกับแต่ละผลิตภัณฑ์)
เครื่องดื่มชูกำลังเข้มข้น (energy shot)	2 ออนซ์ (60 มิลลิลิตร)	200 (ปริมาณต่างจากนี้ได้ ขึ้นกับแต่ละผลิตภัณฑ์)
ช็อกโกแลตนม (milk chocolate)	8 ออนซ์ (240 มิลลิลิตร)	5-8
ช็อกโกแลตเข้มข้นหรือดาร์กช็อกโกแลต (dark chocolate) ก้อนหรือแท่ง	1 ออนซ์ (28.5 กรัม)	24
ช็อกโกแลตนม (milk chocolate) ก้อนหรือแท่ง	1 ออนซ์ (28.5 กรัม)	6

ที่มาของข้อมูล: (1) van Dam RM, Hu FB, Willett WC. N Engl J Med 2020; 383:369-78; (2) ACOG Committee Opinion No. 462. Obstet Gynecol 2010; 116(2 Pt 1):467-8, reaffirmed 2020; (3) Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. J Food Sci 2010; 75:R77-87.

การกำจัดคาเฟอีนในผู้หญิงมีครรภ์

เมื่อบริโภคเครื่องดื่มหรืออาหารที่มีคาเฟอีน คาเฟอีนถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เร็วและเกือบสมบูรณ์ (ประมาณ 99%) ภายใน 40-60 นาที การเปลี่ยนคาเฟอีนไปเป็นสารอื่นเกิดขึ้นน้อยมากเมื่อผ่านตับครั้งแรก ดังนั้น ปริมาณคาเฟอีนเกือบทั้งหมดที่บริโภคจึงเข้าสู่กระแสเลือด คาเฟอีนกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ดี พบการสะสมของคาเฟอีนในของเหลวภายในท่อनाไขและมดลูก คาเฟอีนสามารถผ่านเข้าสู่สมองและผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ การเปลี่ยนคาเฟอีนไปเป็นสารอื่นเกิดขึ้นโดยเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครมพี 450 (cytochrome P450 หรือ CYP) ในตับ โดยเฉพาะเอนไซม์ชนิดไซโตโครมพี 450 1A2 (หรือ CYP1A2) เกิดเป็นเมแทบอไลต์ (metabolite ซึ่งหมายถึงสารที่เกิดจากกระบวนการสร้างและสลาย) ได้แก่ พาราแซนทีน (paraxanthine) 82%, ทีโอโบรมีน (theobromine) 11% และทีโอฟิลลีน (theophylline) 5% สารเมแทบอไลต์เหล่านี้เปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นอนุพันธ์

กรดยูริก (uric acid derivatives) และถูกขับออกทางปัสสาวะ คาเฟอีนมีค่าครึ่งชีวิต 3-7 ชั่วโมง (หมายความว่าทุก ๆ ช่วงเวลาดังกล่าวปริมาณคาเฟอีนในร่างกายจะลดลงไปครึ่งหนึ่ง) การกำจัดคาเฟอีนออกจากร่างกายจะเกิดมากหรือน้อยขึ้นกับประสิทธิภาพในการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์การเปลี่ยนคาเฟอีนไปเป็นสารอื่นเกิดช้าลงตามอายุครรภ์ โดยช่วงไตรมาสแรกอัตราการเปลี่ยนแปลงคาเฟอีนเกิดพอ ๆ กับผู้หญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ช่วงไตรมาสที่สองอัตราการเปลี่ยนแปลงคาเฟอีนลดลงราวครึ่งหนึ่ง และช่วงไตรมาสที่สามอัตราการเปลี่ยนแปลงคาเฟอีนลดลงเหลือประมาณหนึ่งในสามจึงทำให้คาเฟอีนอยู่ในร่างกายนานขึ้น (ค่าครึ่งชีวิต 15-18 ชั่วโมง)

คาเฟอีนจากแม่เข้าสู่ทารกในครรภ์ได้ดี

คาเฟอีนเป็นสารที่ชอบน้ำและละลายน้ำได้ดี แต่ก็มีคุณสมบัติไขมันเพียงพอที่จะผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และกระจายสู่น้ำเยื่อต่าง ๆ ได้ดี รวมถึงการผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์ ระดับคาเฟอีนในเลือดของทารกในครรภ์กับของแม่มีพอ ๆ กัน หากผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนในปริมาณสูงทารกในครรภ์จะได้รับคาเฟอีนในปริมาณสูงด้วย รกและทารกในครรภ์ไม่มีเอนไซม์ที่จะเปลี่ยนคาเฟอีนไปเป็นสารอื่น การกำจัดคาเฟอีนของทารกในครรภ์ต้องอาศัยการกำจัดผ่านแม่ ในผู้หญิงมีครรภ์อัตราการเปลี่ยนคาเฟอีนไปเป็นสารอื่นเกิดช้าลงดังกล่าวแล้วข้างต้น จึงทำให้ทารกในครรภ์มีโอกาสสัมผัสคาเฟอีนในปริมาณสูงและเป็นเวลานาน มีการศึกษาพบว่าปริมาณคาเฟอีนในเส้นผมทารกแรกคลอดมีความสัมพันธ์กับปริมาณคาเฟอีนที่ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคช่วงไตรมาสสุดท้ายของการตั้งครรภ์

ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนได้มากน้อยเพียงไร?

คาเฟอีนผ่านรกได้ดีจึงเป็นที่กังวลว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่บริโภคกาแฟเป็นประจำจะส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์ เป็นเรื่องยากที่จะกำหนดถึงปริมาณคาเฟอีนที่ปลอดภัยสำหรับการบริโภคในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ เนื่องจากพบความหลากหลายในประสิทธิภาพของเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดคาเฟอีนออกจากร่างกายและความแปรปรวนในการตอบสนองต่อฤทธิ์ของคาเฟอีนในแต่ละคน ข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาวิจัยโดยการสังเกต (observational study) และได้ข้อมูลมาจากการสัมภาษณ์ นอกจากนี้ปริมาณคาเฟอีนที่รายงานส่วนใหญ่เป็นการประมาณจากเครื่องดื่มหรืออาหารที่บริโภค อย่างไรก็ตามมีบางองค์กร เช่น American College of Obstetricians and Gynecologists, European Food Safety Authority, UK National Health Service มีคำแนะนำเกี่ยวกับปริมาณคาเฟอีนที่ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคว่าไม่ควรเกินวันละ 200 มิลลิกรัม หรือเทียบเท่าการดื่มกาแฟ 1-2 แก้ว (แก้วละ 240-250 มิลลิลิตร ดูปริมาณคาเฟอีนในเครื่องดื่มและอาหารบางชนิดได้จากตารางที่ 1) หากผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนเกินกว่าวันละ 200 มิลลิกรัมจัดว่าเป็นการบริโภคในปริมาณสูง และหากบริโภคต่ำกว่าวันละ 200 มิลลิกรัมจัดว่าเป็นการบริโภคในปริมาณปานกลาง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบผลเสียต่อทารกเมื่อผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนในปริมาณเพียงวันละ 50 มิลลิกรัมตลอดช่วงเวลาที่ตั้งครรภ์

ผลเสียของคาเฟอีนต่อทารกในครรภ์

การศึกษาถึงผลของคาเฟอีนต่อทารกในครรภ์นั้นประเมินผลค่อนข้างยาก ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาวิจัยโดยการสังเกตและเป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort study) การศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่ (แม้ไม่ทุกการศึกษา) พบความสัมพันธ์ของการบริโภคคาเฟอีนช่วงตั้งครรภ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียหลายอย่างต่อทารกในครรภ์ (รูปที่ 1ก) ดังที่จะกล่าวถึงข้างล่างนี้ ซึ่งการเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์อาจเกิดได้แม้ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนในปริมาณที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่บางองค์กรกำหนดไว้ (คือไม่ควรบริโภคเกินกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม) ดังกล่าวแล้วข้างต้น

1. การแท้ง (miscarriage) พบว่าการบริโภคคาเฟอีนในช่วงตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งที่เกิดขึ้นเองตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มากนัก ความเสี่ยงเพิ่มตามขนาดคาเฟอีนที่บริโภค

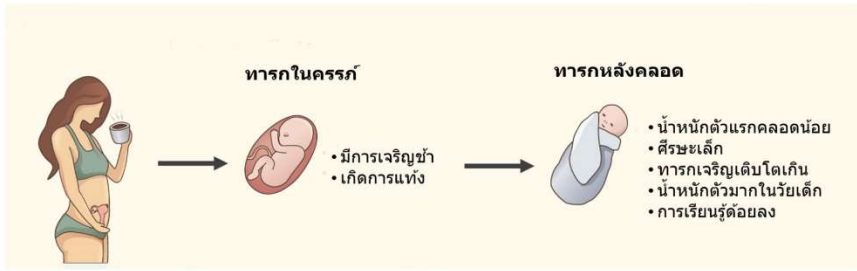
2. ภาวะตายคลอด (stillbirth) เป็นการให้กำเนิดทารกที่เสียชีวิตในครรภ์ ซึ่งบางการศึกษาพบว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่บริโภคคาเฟอีนปริมาณสูงมีโอกาสเกิดได้มากกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้บริโภคคาเฟอีนถึง 2 เท่า

3. ทารกแรกคลอดตัวเล็ก มีการศึกษาพบว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่บริโภคคาเฟอีนตลอดช่วงที่ตั้งครรภ์มีโอกาสให้กำเนิดทารกที่มีน้ำหนักตัวแรกคลอด ขนาดแขน ขนาดต้นขา ขนาดศีรษะและความยาวตัว น้อยกว่าผู้หญิงที่บริโภคเครื่องดื่มที่ไร้คาเฟอีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลต่อน้ำหนักตัวทารกแรกคลอดที่พบว่าต่ำกว่าเกณฑ์หรือมีน้ำหนักน้อยเมื่อเทียบกับทารกที่มีอายุในครรภ์เท่ากันนั้น พบได้แม้ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีนเพียงวันละ 50 มิลลิกรัม (กาแฟประมาณครึ่งแก้ว)

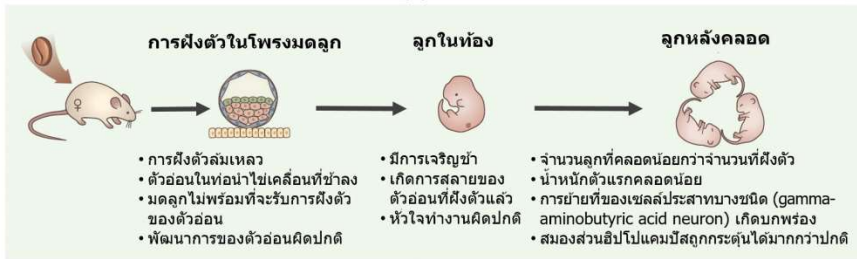
4. ผลเสียเมื่อทารกเจริญสู่วัยเด็ก มีการศึกษาวิจัยโดยการสังเกตที่เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort study) หรือการศึกษาจากผลไปหาเหตุ (case-control study) พบความสัมพันธ์ของการบริโภคคาเฟอีนช่วงตั้งครรภ์กับการให้กำเนิดทารกที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหรือความผิดปกติบางอย่างเมื่อเจริญสู่วัยเด็ก เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟอัยด์ (acute lymphoblastic leukemia), การมีน้ำหนักตัวมากเกินไป (overweight), การเป็นโรคอ้วน (obesity), การเรียนรู้ด้อยลง (cognitive impairment)

5. ผลเสียอื่น อาจพบทารกแรกคลอดเกิดอาการขาดคาเฟอีน เช่น การนอนหลับผิดปกติ อาเจียน หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ การหายใจไม่สม่ำเสมอ มีอาการตัวสั่น

กรณีที่เกี่ยวข้องกับการคลอดทารกก่อนครบกำหนด (preterm birth) นั้น ข้อมูลยังไม่ชัดเจนว่าจะมีความสัมพันธ์ของการบริโภคคาเฟอีนในช่วงตั้งครรภ์หรือไม่ เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาครั้งหนึ่งรายงานว่ามีความสัมพันธ์กันแต่อีกราวครึ่งหนึ่งไม่พบเช่นนั้น นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภคคาเฟอีนในผู้หญิงมีครรภ์กับความเสี่ยงต่อการให้กำเนิดทารกพิการและไม่พบผลระยะยาวต่อพฤติกรรมเมื่อลูกเติบโตสู่วัยเด็ก



(ก)



(ข)

รูปที่ 1 ผลของการบริโภคคาเฟอีนช่วงตั้งครรภ์

(ก) ผลของคาเฟอีนต่อทารกในครรภ์และทารกหลังคลอดเมื่อผู้หญิงมีครรภ์บริโภคคาเฟอีน และ (ข) ผลของคาเฟอีนต่อ การฝังตัวของตัวอ่อน การเจริญของตัวอ่อน และพัฒนาการของลูกในท้องและลูกหลังคลอด เมื่อให้คาเฟอีนแก่หนูทดลองที่ตั้งท้อง [ดัดแปลงจาก Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Trends Endocrinol Metab 2020; 31:218-27]

ผลเสียของคาเฟอีนต่อลูกในท้องของสัตว์ทดลอง

การบริโภคคาเฟอีนในผู้หญิงมีครรภ์ซึ่งส่งผลเสียไปสู่ทารกตั้งที่กล่าวข้างต้นนั้น มีผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง มาสนับสนุน ซึ่งพบว่าทำให้คาเฟอีนแก่หนูที่ตั้งท้องส่งผลกระทบต่อกระบวนการตั้งตัวก่อนที่ตัวอ่อนจะฝังตัวไปจนถึงหลังคลอด เช่น กระบวนการฝังตัวของตัวอ่อนในโพรงมดลูกที่พร้อมที่จะรับการฝังตัวของตัวอ่อน การเจริญและพัฒนาการของตัวอ่อนที่ฝังตัวแล้ว ทำให้ลูกที่คลอดออกมามีจำนวนน้อยกว่าจำนวนที่ฝังตัว ทำให้ลูกมีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยและมีการทำงานระบบประสาทบางส่วนผิดปกติ (รูปที่ 1ข)

คาเฟอีนทำให้เกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์ได้อย่างไร?

ภายหลังการบริโภค คาเฟอีนกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ตีรวมถึงการเข้าสู่สมองและผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ อีกทั้งยังพบการสะสมของคาเฟอีนในของเหลวภายในท่อนำไข่และมดลูก คาเฟอีนอาจทำให้เกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์โดยมีผลต่อแม่หรือมีผลโดยตรงต่อทารกตั้งนี้

1. ผลของคาเฟอีนต่อแม่ทำให้เกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์ คาเฟอีนและพาราแซนทีน (ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ตัวหลักของคาเฟอีนและมีฤทธิ์คล้ายคาเฟอีน) ส่งผลกระทบต่อร่างกายหลายอย่าง เช่น กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้สมองให้ตื่นตัว รู้สึกกระปรี้กระเปร่า มีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้น นอนไม่หลับ สิ่งเหล่านี้ทำให้เกิดผลเสียได้เนื่องจากทำให้ร่างกายพักผ่อนไม่เพียงพอ อาจส่งผลกระทบต่อที่ตั้งครรภ์ นอกจากนี้คาเฟอีนกระตุ้นการหลั่งอะดรีนาลีน (adrenaline) ทำให้หัวใจทำงานเพิ่มขึ้น (หัวใจเต้นเร็วและเต้นแรงขึ้น) และหลอดเลือดหดตัว ส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น พบว่าการบริโภคคาเฟอีน 200 มิลลิกรัมทำให้การไหลเวียนเลือดในรกลดลงประมาณ 25%

จึงอาจส่งผลกระทบต่อการเจริญของทารกในครรภ์ นอกจากนี้คาเฟอีนยังเพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ดังนั้นหากบริโภคคาเฟอีนปริมาณมากเป็นประจำอาจส่งผลกระทบต่อการสร้างกระดูกของทารกได้

2. ผลเสียของคาเฟอีนต่อทารกในครรภ์โดยตรง คาเฟอีนสามารถผ่านรกได้ดี ระดับคาเฟอีนในเลือดของทารกในครรภ์กับของแม่มีพอ ๆ กัน คาเฟอีนทำให้เส้นเลือดทารกหดตัวจึงลดการไหลเวียนเลือดและทำให้หัวใจของทารกเต้นเร็ว จึงรบกวนการนำส่งออกซิเจนภายในตัวทารก นอกจากนี้การสะสมของคาเฟอีนในของเหลวภายในมดลูกและท่อนำไข่อาจมีผลต่อพัฒนาของตัวอ่อนและทารกในครรภ์ รวมถึงทารกหลังคลอด

ข้อแนะนำผู้หญิงมีครรภ์ให้หลีกเลี่ยงการบริโภคคาเฟอีน

แม้ว่าขณะนี้บางองค์กรยังคงมีข้อแนะนำเกี่ยวกับปริมาณคาเฟอีนที่ผู้หญิงมีครรภ์บริโภคว่าไม่ควรเกินวันละ 200 มิลลิกรัม หรือเทียบเท่าการดื่มกาแฟ 1-2 แก้ว แต่เนื่องจากมีข้อมูลว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่บริโภคคาเฟอีนเพียงวันละ 50 มิลลิกรัม (กาแฟประมาณครึ่งแก้ว) ตลอดช่วงการตั้งครรภ์อาจเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์ โดยพบว่าเพิ่มความเสี่ยงที่จะทำให้ทารกแรกคลอดมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์และอาจมีผลเสียอื่นอีก ด้วยเหตุนี้ผู้หญิงมีครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการบริโภคคาเฟอีนโดยสิ้นเชิง

เอกสารอ้างอิง

1. Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Impacts of caffeine during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31:218-27.
2. Gleason JL, Tekola-Ayele F, Sundaram R, Hinkle SN, Vafai Y, Buck Louis GM, *et al.* Association between maternal caffeine consumption and metabolism and neonatal anthropometry: a secondary analysis of the NICHD fetal growth studies-singletons. *JAMA Netw Open* 2021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3238. Accessed: July 2, 2021.
3. James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26:114-5.
4. Jin F, Qiao C. Association of maternal caffeine intake during pregnancy with low birth weight, childhood overweight, and obesity: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Obes* 2021; 45:279-87.
5. Zhang Y, Wang Q, Wang H, Duan E. Uterine fluid in pregnancy: a biological and clinical outlook. *Trends Mol Med* 2017; 23:604-14.

6. Galéra C, Bernard JY, van der Waerden J, Bouvard MP, Lioret S, Forhan A, *et al.* Prenatal caffeine exposure and child IQ at age 5.5 years: The EDEN Mother-Child Cohort. *Biol Psychiatry* 2016; 80:720-6.
7. van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, caffeine, and health. *N Engl J Med* 2020; 383:369-78.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1):467-8, reaffirmed 2020.
9. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010; 75:R77-87.
10. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, *et al.* Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2018. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018895. Accessed: July 2, 2021.
11. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. *Children (Basel)* 2019. doi: 10.3390/children6110118. Accessed: July 2, 2021.
12. Voerman E, Jaddoe VW, Hulst ME, Oei EH, Gaillard R. Associations of maternal caffeine intake during pregnancy with abdominal and liver fat deposition in childhood. *Pediatr Obes* 2020. doi: 10.1111/ijpo.12607. Accessed: July 2, 2021.
13. Frayer NC, Kim Y. Caffeine intake during pregnancy and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J MCH AIDS* 2020; 9:364-80.
14. Baptiste-Roberts K, Leviton A. Caffeine exposure during pregnancy: Is it safe? *Semin Fetal Neonatal Med* 2020. doi: 10.1016/j.siny.2020.101174. Accessed: July 2, 2021.