

Kahve nutrasötik bileşenlerinin ve kafeinin enerji regülasyonu ve egzersiz performansı üzerine etkisi

Leyla ERUL, Tülay ÖZCAN

Cite this article as:

Erul, L., Özcan, T. (2023). Kahve nutrasötik bileşenlerinin ve kafeinin enerji regülasyonu ve egzersiz performansı üzerine etkisi.

Food and Health, 9(2), 170-183. <https://doi.org/10.3153/FH23016>

Bursa Uludağ Üniversitesi, Ziraat
Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü,
Bursa, Türkiye

ORCID IDs of the authors:

L.E. 0000-0001-9811-6404

T.Ö. 0000-0002-0223-3807

Submitted: 26.12.2022

Revision requested: 19.01.2023

Last revision received: 02.02.2023

Accepted: 01.03.2023

Published online: 31.03.2023

Correspondence:

Tülay ÖZCAN

E-mail: tulavozcan@uludag.edu.tr



© 2023 The Author(s)

Available online at

<http://jfnscscientificwebjournals.com>

ÖZ

Dünyada en çok tüketilen içeceklerin başında gelmekte olan kahve, içerdiği nutrasötik bileşenler, antioksidanlar ve kafein ile metabolizma üzerinde etkili fonksiyonel bir üründür. Kahve bileşenlerinden kafein, kafeik asit, klorojenik asit ve ferulik asidin depresyonu azaltma, uyanıklığı sağlama, duyu ve ruh halini iyileştirme gibi etkileri bulunmaktadır. Yüksek kafein içeriğine sahip kahve termojenik özelliği ile obezite tedavisinde iştahı bastırıcı olarak da kullanılmaktadır. Kafein, vücutta oluşturduğu biyokimyasal mekanizmalar sonucunda sporcular için bir ergojenik destek kaynağı sayılmaktadır. Bu derlemede, kahve nutrasötik bileşenleri ve kafeinin metabolik etkisi, enerji regülasyonu ve egzersiz performansı üzerine olan etkileri açıklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kahve, Kafein, Enerji, Egzersiz, Metabolizma

ABSTRACT

Effect of coffee nutraceutical components and caffeine on energy regulation and exercise performance

Coffee, which is one of the most consumed beverages in the world, is a functional product that is effective on metabolism with its nutraceutical components, antioxidants, and caffeine. Caffeine, caffeic acid, chlorogenic acid, and ferulic acid, which are the components of coffee, have effects such as reducing the risk of depression, providing alertness, improving emotions, and mood. With its high caffeine content, coffee is also used as an appetite suppressant in treating obesity with its thermogenic feature. Caffeine is considered an ergogenic support source for athletes due to the biochemical mechanisms it creates in the body. This review explains coffee nutraceutical components and their effects on the metabolic effect of caffeine, energy regulation, and exercise performance.

Keywords: Coffee, Caffeine, Energy, Exercise, Metabolism

Giriş

Son yıllarda fonksiyonel içecek pazarında kahve çekirdeği ve kahve yan ürünleri nutrasötik özellikleri ile giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde tropikal ve subtropikal ülkelerde üretilen ve dünyada petrolden sonra en değerli ürün olarak kabul edilmekte olan kahve, kendine özgü bitkisinden elde edilen, *Rubiaceae* familyasında yer alan *Coffea* bitkisinin çekirdeğinden üretilmektedir (Lashermes ve ark., 2008; Vieira, 2008; Esquivel ve Jimenez, 2012). 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 10 milyon ton kahve çekirdeği tüketildiği belirtilmekte ve kahve tüketimi her geçen gün artmaktadır (Statista, 2020/21).

Kahvede tanımlanan biyoaktif bileşiklerin sayısı oldukça fazladır ve bunlar sağlık üzerine olumlu etkileri olan pek çok özelliğe sahip bulunmaktadır. Kahvenin içerdiği polifenol ve fenolik asitler yüksek antioksidan, antihipertansif ve antitanser özellikleri ile birlikte, kilo kaybı, ruh halini iyileştirme ve uyanıklığı artırma gibi olumlu etkiler de göstermektedir (Zain ve ark., 2018).

Kahve tüketimine bağlı olarak ortaya çıkan metabolik/fizyolojik sonuçlar daha çok bileşiminde bulunan kafein, klorojenik ve kafeik asitlerden kaynaklanmaktadır. Bu biyoaktif bileşenler, karaciğer sirozu, alkole bağlı pankreatit başlangıcının inhibisyonu, astım semptomları ve bronşiyal astımın klinik belirtilerinin önlenmesinde olumlu etkiler göstermektedir. Ayrıca, kahve tüketimi ile plazma glukoz seviyesindeki düşüş, tip 2 diyabet riski, açlık hiperglisemi ve kolon kanseri prevalansındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kahvede bulunan bazı biyoaktif aminler, metabolik strese yanıt olarak, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, membranların stabilizasyonu, gastrointestinal sistemin modülasyonu, vazodilatör veya psikoaktif olarak normal büyüme ve gelişme için önemli metabolik etkilerde bulunmaktadır (Esquivel ve Jimenez, 2012).

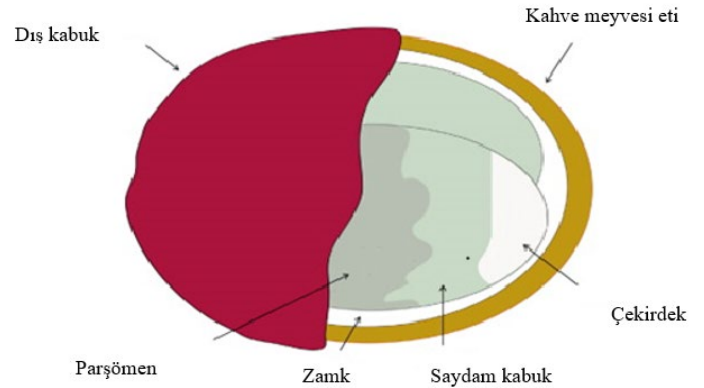
Kahve çekirdeklerindeki ana alkaloidlerden biri olan kafein ise kahvenin kalite ve aroma özellikleri ile birlikte, tüketici sağlığı ve metabolizması üzerine de doğrudan etkili olmaktadır (Esquivel ve Jimenez, 2012). Başlıca kafein kaynakları kahve, çay, kola, enerji içecekleri ve çikolata olmasına rağmen en çok tüketilen kafein kaynağı kahve çekirdeği olarak bilinmektedir. Kahvenin bileşiminde bulunan kafein çoğunlukla bilişsel fonksiyonların güçlendirilmesinde, uyanıklığı sağlamada ve egzersiz performansını iyileştirmede kullanılmaktadır (Camfield ve ark., 2014; Wood ve ark., 2014). Ayrıca kafein en yaygın tüketilen psikoaktif bileşendir. Kafein çeşitli ürünlerde doğal olarak bulunmakla birlikte, yetiştirme koşulları, bitki çeşidi, işleme ve depolama gibi prosesler elde

edilen içeceğin kafein konsantrasyonunda değişkenliğe neden olmaktadır (Jamieson, 2001; Smith, 2005).

Kahve Çekirdeği ve Nutrasötik Özellikleri

"Kahve" terimi, tropikal bir çalı olan "cafeto" kelimesinden gelmektedir (Haile ve Kang, 2019; Rashidinejad ve ark., 2022). Kahve çekirdeği ise *Rubiaceae* familyasının *Coffea* cinsinde yer alan ağacın meyvesinden elde edilmektedir (Dunangjai ve ark., 2018).

Kahvenin kaynağını oluşturan meyveler taze iken yeşil renkte olup, olgunlaştığında kırmızı-mor veya koyu kırmızıya dönüşmektedir (Esquivel ve Jimenez, 2012). Kahve meyvesi perikarp ve tohum olmak üzere iki ana kısma ayrılmaktadır. Perikarp tabakası; ekzokarp (deri), mezokarp (müsilaj) ve endokarp (parşömen) olmak üzere üç dış tabakadan oluşmaktadır. Tohum kısmı ise kahve çekirdeğini meydana getirmektedir. Kahve çekirdeği, gümüş bir kabuk, bir endosperm ve bir embriyodan oluşmakta olup, bu çekirdeklerinin boyutları 6-10 mm arasında değişmektedir (De Castro ve Maraccini, 2006; Girginol, 2017). Şekil 1' de kahve çekirdeğinin yapısı belirtilmektedir.



Şekil 1. Kahve meyvesinin katmanları (Esquivel ve Jimenez, 2012)

Figure 1. Layers of coffee fruit (Esquivel ve Jimenez, 2012)

Ticari olarak *Coffea arabica* (Arabica) ve *Coffea canephora* (Robusta) olmak üzere kahvenin iki türü bulunmaktadır. Kahve genel olarak Arabica ve Robusta çekirdekleri olarak tanımlanmakla birlikte her cinsin de birçok alt türü bulunmaktadır (Bertrand ve ark., 2003). *Coffea arabica* ilk olarak 15. yy' da Yemen' de yetiştirilmesine rağmen anavatanı Etiyopya olarak bilinmektedir. Günümüzde ise Brezilya ticari olarak dünyada en fazla kahve üreten ülke olarak yerini almaktadır. Kahvenin üretimi genel olarak tropikal iklimin

hâkim olduğu bölgelerde yapılmaktadır (Girginol,2017; Gomes ve ark., 2020). *C. arabica* dünyada %65’lik oranla kahve tüketiminin büyük bir kısmına sahiptir ve kahve çekirdeği üretiminin %70’lik kısmını Arabica çekirdeği, %25’lik kısmını ise Robusta çekirdeği oluşturmaktadır ve bu çekirdekler arasında ayırt edilebilir farklar bulunmaktadır (Girginol, 2017).

Kahvenin kimyasal bileşimi yetiştirildiği coğrafi konuma göre değişmektedir. Arabica kahve çekirdeği, Robusta kahve çekirdeği ile karşılaştırıldığında daha yüksek rakımlarda yetiştirilmektedir. Arabica çekirdekleri zayıf gövdeli, asidik ve aromatik bir kahve çeşidi olmasına rağmen Robusta çekirdekleri daha nahoş ve daha fazla kafein içermektedir. Arabica kahve çekirdeğinin kafein içeriği Robusta kahve çekirdeğine kıyasla düşük olmasına rağmen daha az acı ve aromatik olması nedeni ile daha lezzetli kabul edilmektedir. Fakat Robusta çekirdeğinin Arabica çekirdeğine kıyasla daha fazla tercih edilmesinin en önemli sebebi ise her koşulda yetiştirilebilmesi nedeni ile daha ucuz olmasıdır (Pinheiro ve ark. 2021). Şekil 2’ de Arabica ve Robusta çekirdeklerinin morfolojik özellikleri belirtilmektedir.



Arabica çekirdeği



Robusta çekirdeği

Şekil 2. Arabica ve Robusta çekirdekleri (Anonim, 2021)

Figure 2. Arabica and Robusta beans (Anonim, 2021)

C. arabica ve *C. canephora* kahve türleri, trigonellin, sükröz, kafein, klorojenik asit ve lipit oranlarına göre önemli bileşim farklılıkları göstermektedir. Şekil 3’te *C. arabica* ve *C. canephora* ham kahve çekirdeklerinde bulunan bazı bileşenlerin ortalama değerleri (kurumadde de 100 g⁻¹ olarak) verilmiştir. *C. canephora* (%2.2) türünün kafein içeriği, *C. arabica* (%1.2) türünün yaklaşık iki katıdır ve aynı zamanda klorojenik asit değerleri de *C. canephora*’ da daha yüksek bulunmaktadır. Karbonhidrat, lipit, trigonellin içeriği ise *C. arabica*’ da daha fazladır. Bunun yanı sıra *C. canephora*’ da daha fazla bulunan klorojenik asit kahve içeceğinin tadının buruk olmasını da sağlamaktadır (Ribeiro ve ark., 2011; Pinheiro ve ark., 2021).

Kahve hücre duvarı, selüloz, hemiselüloz, pektin, lignin, tannin, gum, protein, mineral, pigment ve yağlardan oluşmaktadır. Kahve ayrıca alifatik, alisiklik, aromatik (hidrokarbonlar, fenoller), heterosiklik (oksijen, nitrojen, sülfür) ve inorganik bileşenleri içermesinin yanı sıra alkaloidlerden kafein, teofilin, teobramin ve diğer metilksantinleri bileşiminde bulunmaktadır (Spiller, 2019a,b).

Arabica kahvesi, Robusta kahvesinden daha yüksek kafein içeriğine sahiptir (Tablo 1). Bununla birlikte, ham Robusta çekirdeğinin antioksidan aktivitesi Arabica çekirdeğinden iki kat daha yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir, ancak kavurma işleminden sonra bu fark ortadan kalkmaktadır. Kavurma işlemi kahvenin kalitesi üzerinde etkili olmaktadır ve genellikle 200 °C’ nin üzerindeki sıcaklıklarda 10-15 dakika uygulanmaktadır. Kavurma sırasında çeşitli kimyasal reaksiyonlar meydana gelmekte, kahve içeceğinin aroma ve tadını ortaya çıkaran uçucu bileşenler oluşmaktadır (Pinheiro ve ark., 2021).

Kavurma sırasındaki yüksek sıcaklıklar, kavurma şartlarının etkinliğine göre kahvede toplam klorojenik asit (CGA) oranında bir azalmaya neden olabilmektedir. Kavurma, kahve çekirdeklerinde bulunan çözünür diyet lifi miktarı üzerinde de etkili olmaktadır. Yeşil kahvede 39.4 mg/100 mg çözünür diyet lifi bulunurken kavurulmuş çekirdeklerde ise 64.9 mg/100 mg belirlenmiştir (Esquivel ve Jimenez, 2012). Tablo 2’ de kavurulmuş kahvedeki ana bileşenler verilmiştir.

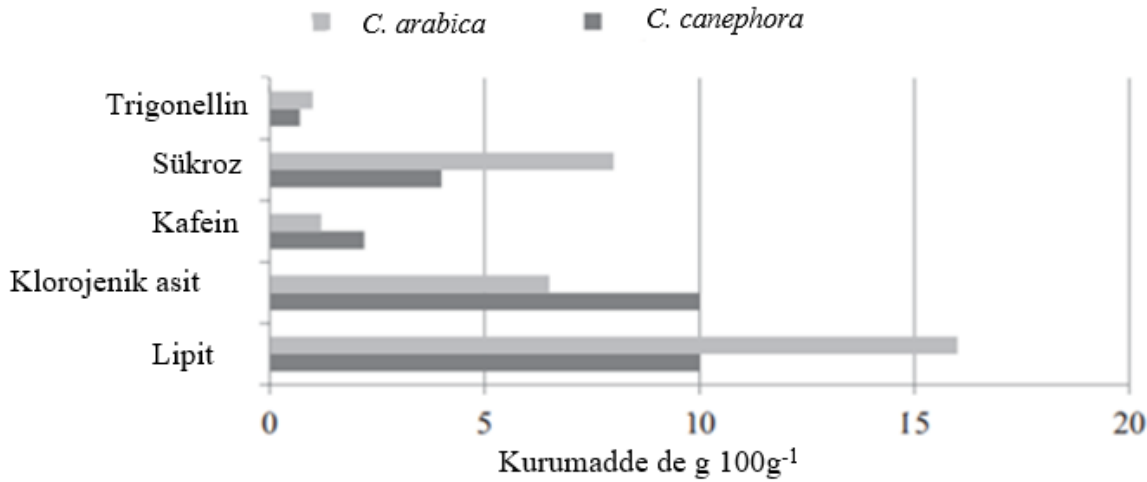
Morais ve ark. (2008) tarafından kahve çekirdeklerine düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç çeşit kavurma işlemi uygulanmış ve kimyasal bileşimi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda kavurma derecesi arttıkça toplam fenol içeriği ve proantosiyanidin 3 konsantrasyonunun arttığı ve klorojenik asit seviyelerinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca Robusta kahvesindeki 5-kafeoilkinik asit (5-ACQ) miktarı Arabica kahvesi ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta kavurma işleminde Arabica kahvesinde daha yüksek, fakat yüksek kavurma işleminde ise bu oranın daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Kafein ve Metabolik Etkisi

Kafein, 25 yaşındaki Alman kimyager Friedlieb Ferdinand Runge tarafından yaklaşık 200 yıl önce kahve çekirdeklerinden izole edilmiştir. Daha sonrasında tüm toplumlar tarafından kabul görerek sosyo-kültürel etkisi açıklanmıştır (Kara Yiğit, 2022).

Kafein, 60’tan fazla bitkinin tohumunda, meyvesinde veya yaprağında bulunmakla birlikte bu bitkilerin içinde en fazla kafein bulunduranlar kahve, çay, kakao, yerba mate ve kola

bitkisidir (Korekar ve ark., 2020). Kafeinin bilinen en iyi kaynağı ise kahve çekirdeğidir. Tablo 3'te bazı içecek ve yiyeceklerin kafein içerikleri belirtilmektedir.



Şekil 3. *C. arabica* ve *C. canephora* kahve türlerinin ham çekirdeklerinin (g 100 g⁻¹) içerdiği kimyasal bileşenler (Martinez ve ark., 2014)

Figure 3. Chemical components of raw beans (g 100 g⁻¹) of *C. arabica* and *C. canephora* coffee species (Martinez ve ark., 2014)

Tablo 1. Ham kahve çekirdeklerinin içerdiği kimyasal bileşenler (Martinez ve ark., 2014)

Table 1. Chemical components of raw coffee beans (Martinez ve ark., 2014)

Bileşenler	<i>Coffea canephora</i>	<i>Coffea arabica</i>
Lipit	10.0	16.0
Organik asit	-	-
Total klorojenik asit	10.0	6.5
Alifatik	1.0	1.0
Kinik	0.4	0.4
Kafein	2.2	1.2
Trigonellin	0.7	1.0
Toplam mineral madde	4.4	4.2
Polisakkarit	48.0	44.0
Şeker	-	-
Sükroz	4.0	8.0
Redüktör	0.4	0.1
Amino asit	0.8	0.5
Lignin	3.0	3.0
Pektin	2.0	2.0
Protein	11.0	11.0

Tablo 2. Kavrulmuş kahvedeki temel bileşenler (Spiller, 2019b)**Table 2.** Essential ingredients in roasted coffee (Spiller, 2019b)

Bileşenler		Toplam (%)	Suda çözünür (%)
Protein	Aminoasitler	9	1.5
Karbonhidrat	Polisakkaritler	24	-
	<i>Suda çözünmeyen</i>	6	6
	<i>Suda çözünen</i>	0.2	0.2
	Sükroz	0.1	0.1
Lipit	Glukoz, fruktoz, arabinoz	9.5	-
	Trigliseritler	2	eser
	Serbest ester, glikozit	0.5	-
	Steroller	1	-
Uçucu asitler	Diğer lipitler ve mumlar	0.1	0.1
	Formik asit	0.2	0.2
Uçucu olmayan asitler	Asetik asit	0.4	0.4
	Laktik, pürivik, okzalik, tartarik, sitrik asit	3.8	3.8
Alkaloidler	Klorojenik asit	1.2	1.2
	Kafein	0.4	0.4
Kül	Mineraller	4	3.5
Su	-	2.5	2.5

Tablo 3. Bazı içecek ve yiyeceklerin kafein içerikleri (Bolognino ve ark., 2007)**Table 2.** Caffeine content of some beverages and foods (Bolognino ve ark., 2007)

Ürün	Ölçü	Kafein miktarı (mg)
Kafein tableti	1 tablet	200
Kavrulmuş kahve	150 mL	85
İstant kahve	150 mL	60
Kafeinsiz kahve	240 mL	5
Espresso	57 mL	100
Bitter çikolata	1 bar (43 g)	31
Sütlü çikolata	1 bar (43 g)	10
Sıcak çikolata, fincan	150 mL	4
Kola	335 mL	34
Yeşil çay	240 mL	15
Çay, yaprak veya poşet	240 mL	30

Kimyasal ismi 1,3,7-trimetilzantin olarak tanımlanan kafein acı tatta, suda ve yağda çözünebilir bir özelliğe sahip bulunmaktadır. 1,3,7-trimetilürük asit ve 7-metilksantin kafeinin metabolitleridir (WHO, 2013; Singh ve ark., 2022). Kafein, beyaz kristalli bir pürin olan metilksantin alkaloididir ve kimyasal olarak deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asidin (RNA) adenin ve guanin bazları ile ilişkili olarak açıklanmaktadır (Wink, 2016). Metilksantin sınıfında olan kafein, merkezi sinir sistemi (CNS) uyarıcısı olarak bilinmekte ve adenzinin adenzin A1 reseptörüne bağlanmasını bloke ederek etki etmekte ve bu etki nörotransmitter asetilkolin salınımını arttırmaktadır (Renda ve De Caterina, 2020; Pohanka, 2022). Kafein ayrıca fosfodiesterazın seçici olmayan inhibisyonu yoluyla siklik AMP (adenozin monofosfat) seviyelerini arttırmaktadır (Faudone ve ark., 2021).

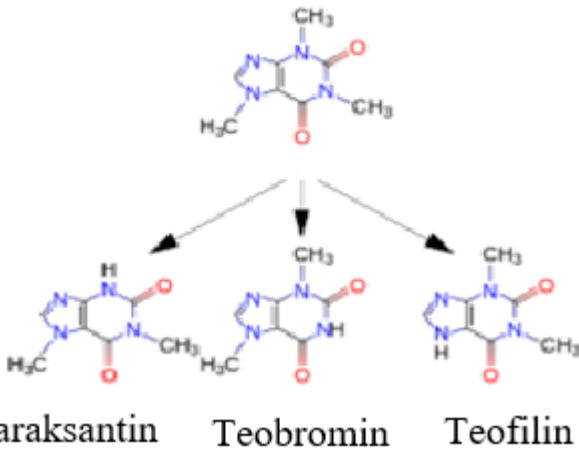
Metilksantinler (kafein, teofilin, teobromin, paraksantin) lipofilik özellikleri ile biyolojik membrandan kolaylıkla geçebilmektedir. Bu sebep ile kafeinin vücuda alınmasından sonra gastrointestinal sistem tarafından tamamı hızlı bir şekilde emilmektedir (Spiller, 2019a). Kahvedeki kafein, çay ve diğer içeceklere oranla daha kolay emilebilmekte ve plazma proteini olan albümine bağlı olarak taşınmaktadır (Nehlig, 2018; Sovrić ve ark., 2022). Kafein karaciğerde değişime uğramakta, kompleks reaksiyonlar sonucunda çeşitli metabolit-

ler oluşturmakta ve bu metabolitlerin çoğu idrarla atılmaktadır. Kafeinin idrarla atılımı, idrar pH'sından ve plazma kafein konsantrasyonundan etkilenmemektedir (dePaula ve Farah, 2019). Kafein dimetilasyon sonucunda karaciğerde dimetilksantin formlarına dönüşmekte ve P-450 monooksijenaz enzimini katalizlemektedir. Kafein metabolizmasından sorumlu enzim, CYP1A2 geni tarafından kodlanmakta, CYP1A2 izozimi tarafından üç dimetilksantine metabolize edilmektedir. Kafeinin sitokrom P-450 karaciğer enzimi ile metabolize edilmesi sonucunda, her biri vücut üzerinde spesifik etkileri olan paraxantin, teobramin ve teofiline parçalanmaktadır (Şekil 3) (van Dam ve ark., 2020; Purkiewicz ve ark., 2022). CYP1A2 aktivitesindeki değişiklikler, cinsiyet, ırk, genetik polimorfizm, hastalık ve indükleyicilere maruz kalma gibi faktörler kafeinin vücuttan atılımını etkilemektedir (Buzdağlı ve ark., 2021).

Kafeinin metabolize edilmesi sonucu oluşan bileşenler ve etkileri aşağıda açıklanmaktadır;

Paraksantin: Kafein gibi merkezi sinir sistemi uyarıcı etkinliği bulunmaktadır. Kafeinden farklı olarak Na⁺ /K⁺ ATPaz'ın enzimatik etkisini artırarak iskelet kas dokusuna potasyum iyonlarının girişini sağlamakta, ayrıca kas dokusunda kalsiyum miktarını da arttırmaktadır (Hawke ve ark., 2000).

Teobromin: Kan damarlarını genişletmekte ve idrar hacmini arttırmaktadır. Teobromin ayrıca kakao çekirdeğindeki başlıca alkaloiddir (Welsh ve ark., 2010).



Şekil 4. Kafeinin metabolize edilmesi sonucu oluşan bileşenler (Purkiewicz ve ark., 2022)

Figure 4. Components formed as a result of the metabolism of caffeine (Purkiewicz ve ark., 2022)

Teofilin: Bronşların düz kaslarını gevşetmektedir ve astım tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, teofilinin terapötik dozu, kafein metabolizmasından elde edilen etkilerden çok daha fazla olmaktadır (Welsh ve ark., 2010).

Oral tüketim sonrası kafein kan ve vücut dokularınca emilmektedir. Emilim, ağızdan alındıktan yaklaşık 45 dakika sonra tamamlanmaktadır. En fazla plazma kafein konsantrasyonuna, tüketimden 45-90 dakika sonunda ulaşılmaktadır (Magkos ve Kavarous, 2005).

Kafeinin biyolojik yarı ömrü (vücudun bir dozun yarısını atması için gereken süre) hamilelik, alınan ilaçlar, karaciğer enzim fonksiyon düzeyi ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde kafeinin yarı ömrü 3.5-5 saat arasında tamamlanmaktadır (Bell ve McLellan, 2002; Kamimori ve ark., 2002). Erişkin erkek ve sigara içenlerde yarılanma ömrü %50 oranında azalmaktadır. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda ise yaklaşık iki katına çıkmakta ve gebeliğin son üç ayında daha da artmaktadır. Yeni doğanlarda ise kafein yarı ömrü 80 saat veya daha fazla olabilmektedir ve yaşla birlikte bu çok hızlı bir şekilde düşmektedir. Antidepresan kullanımı, kafeinin klirensini azaltmaktadır ve tüm vücuttan tamamen atılması yaklaşık olarak 24 saati bulmaktadır. Fakat ergojenik etkinin 24 saat sürmediği bilinmektedir. Kafeinin etkileri ise, vücut tarafından metabolize edilme hızına bağlı olarak değişmektedir (Bell ve McLellan 2002; van Dam ve ark., 2020).

Kafein, FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından genel olarak güvenli olarak sınıflandırılmıştır (Heckman ve ark., 2010). EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi), günde 400 mg'a kadar kafeinin (günde yaklaşık 5,7 mg/kg vücut kütlesi) hamile olmayan yetişkinler için güvenlik endişesi yaratmadığını, günde 200 mg'a kadar kafein alımının ise hamile yetişkinler için kullanılabilirliğini belirtmiştir (EFSA, 2015).

Bir fincan kahvenin kafein içeriği, kullanılan çekirdek, kavurma ve hazırlama yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, toksik doza ulaşmak için yaklaşık 50-100 normal fincan kahve gerekmektedir (NCBI, 2022).

Kahve ve Kafeinin Enerji Regülasyonu Üzerine Etkisi

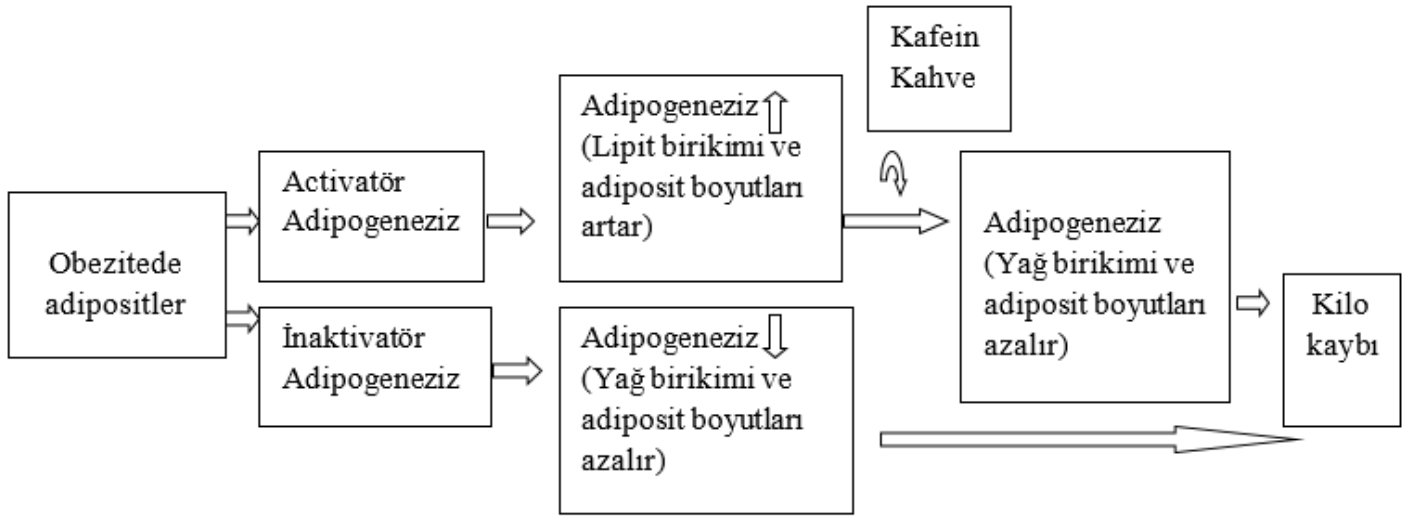
Obezite, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından sağlıklı bozacak şekilde vücutta anormal yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2021). Aşırı kilo ve obezite prevalansı son 30 yılda iki katına çıkmıştır ve dünya nüfusunun %39'unu etkilemektedir. Obezitenin en önemli nedeni enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle vücut ağırlığının korunması için enerji harcamasını artırıp enerji alımını azaltarak negatif

enerji dengesinin sağlanması gerekmektedir. Vaka sayısındaki artış göz önüne alındığında, özellikle hastaların beslenme alışkanlıklarında uzun vadedeki değişim ve düzenli fiziksel aktivite uygulamadaki güçlükler, obezite ile mücadele için yeni ve tamamlayıcı tedavilerin geliştirilmesini gerektirmektedir (Mateos ve ark., 2022). Farmakoterapi ve cerrahi tedaviler obezitenin yönetimine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda obezite tedavisinde bazı bitkilerin biyoaktif etki mekanizmasından da faydalanılmaktadır. Bu bitkiler etkilerini, metabolizmayı uyararak ve yağ yakımını artırarak sağlamaktadır. Termojenikler olarak da ifade edilen bu bitkilerin en çok bilinenleri turuncu, kahve, yeşil çay ve kırmızı biberdir (Sinar ve ark., 2019).

Obezitenin alternatif korunma ve tedavi yöntemleri arasında kafein de kullanılmaktadır. Kahvenin içerdiği kafein sayesinde obezite riskini azalttığı bilinmektedir (Nordestgaard ve ark., 2015). Kafein bu etkisini iştah düzenleme ve iştah bastırıcı olarak görmektedir (Jessen ve ark., 2005). Kafein termojenik ve enerji harcaması üzerindeki etkilerini siklik adenozin monofosfatın (cAMP) yıkımında görevli olan fosfodi-

esteraz'ın (PDE) kafein metabolitleri olan metilksantinler tarafından inhibisyonunun cAMP'nin yıkımını yavaşlatarak; artmış lipoliz, iskelet kasında ısı üretimi ve karaciğerde tokluk sinyalleri üreten hücre içi sinyalizasyonun daha uzun sürmesini sağlayarak göstermektedir (Harpaz ve ark., 2017).

Kafeinin farklı bileşiklerle kombinasyonunun obezite yönetiminde daha etkili olabileceğine dair birçok çalışmada mevcuttur. Xu ve ark. (2019) tarafından yüksek yağlı bir diyetle beslenen obez farelerde kafein ve klorojenik asitin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, vücut ağırlığının ve karın yağ dokusunun azaldığı ayrıca serum ve karaciğerdeki lipit değerlerinde de iyileşme olduğu belirlenmiştir (Şekil 4). Başka bir çalışmada kafeininin kateşin ile birlikte kullanımının, lipit metabolizması ile ilişkili enzimlerin gen ve protein ekspresyonunu düzenleyerek lipit birikimini sinerjistik olarak önleyebileceği bulunmuştur (Zhu ve ark. 2017). Ayrıca, kafein ve EGCG (Epigallocatechin-3-gallate) kombinasyonunun, bağırsak mikrobiyotası ve safra asidi metabolizmasını modüle ederek anti-obezite etkisi gösterdiği saptanmıştır (Zhu ve ark. 2021).



Şekil 5. Kahvenin obezitede inhibitör adipogenez olarak kullanımı (Lelyana, 2017)

Figure 5. Use of coffee as inhibitory adipogenesis in obesity (Lelyana, 2017)

Kahve ve Kafeinin Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Kahve fitokimyasallarca zengin bir diyet lifi kaynağıdır. Kahvede bulunan fenolik bileşikler esas olarak yeşil kahve çekirdeklerinde transsinamik asitlerin ve kinik asitlerin esterleri olan klorojenik asit (CGA) olarak bulunmaktadır. Yeşil kahvede bulunan hidroksisinnamik asitlerin, amino

asitler (sinnamoilamidler) ve glikozitler (sinnamoil glikozitler) ile konjugasyonu bildirilmiştir. Antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, CGA hepatoprotektif, hipoglisemik ve antiviral aktivite gibi diğer önemli sağlık özelliklerini de göstermektedir. Yeşil kahve özlerinin içerdiği antioksidanlar, vücut ağırlığının kontrolü, kan basıncını düşürme, antibakteriyel ve antihipertansif etkiler sağlamaktadır. Taninler, lignanlar ve an-

tosiyaninler gibi diğer fenolik bileşikler ise, kahve çekirdeklerinde daha düşük miktarlarda bulunmaktadır. Bazı yeşil kahve özleri ticari olarak da bulunabilmekte ve bu yeşil kahve çekirdekleri, özellikle CGA'dan gelen ikincil metabolitlerin çoğunu içermektedir. Fakat daha düşük miktarlarda kafein, kafestol ve kahveol bulunmaktadır. Kahvede bulunan kafestol ve kahveol, artan serum kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kahve tüketiminin *Bifidobacterium* spp. sayısını arttırdığı ve prebiyotik etki göstererek bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği de belirtilmektedir (Farrag ve ark., 2021).

Kafein, merkezi sinir sisteminin uyarılması, kan dolaşımının ve solunumun artması yolu ile uyanıklığı sağlamakta ve bu nedenle de popülerliğini korumaktadır. İnsanlar, uyuşukluk hissini azaltmak veya önlemek ve ayrıca bilişsel performansını arttırmak için kafein içeren içecekler tercih etmektedir (Esquivel ve Jimenez, 2012).

Kafeinin birçok olumlu ve olumsuz sağlık etkileri de bulunmaktadır. Kafeinin oluşturduğu etkiler bireysel farklılıklar ve genetik faktörlerle ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Prematüre bebek solunum bozukluklarını (bronkopulmoner displazi) ve prematüre apnesini tedavi edebilmekte veya önleyebilmektedir. Kafein sitrat, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Temel İlaçlar Model Listesinde bulunmaktadır (WHO, 2013). Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere bazı rahatsızlıklara karşı koruyucu etki sağlamaktadır (Cano-Marquina ve ark., 2013; Qi ve Li, 2014). Bazı kişiler tarafından tüketilen kafein uyku bozukluğu veya kaygıya sebep olabilmektedir (O'Callaghan ve ark., 2018). Hamilelik sırasında kullanımına ilişkin kesin kanıtlar bulunmamasına rağmen yapılan çalışmalar, hamile kadınların kafeini günde iki fincan kahve eşdeğeri veya daha azı ile sınırlamasını önermektedir (Jahanfar ve Jaafar, 2015). Tekrarlanan günlük alımlardan sonra kafeini kullanmayı bırakan kişilerde uyku hali, baş ağrısı ve sinirlilik gibi yoksunluk semptomları ile ilişkili hafif bir ilaç bağımlılığı oluşabilmektedir (Juliano ve Griffiths, 2004; Juliano ve ark., 2012). Artan kan basıncı, kalp hızı ve idrar atımının otonomik etkilerine tolerans, kronik kullanımlar ile gelişmektedir, böylelikle bu semptomlar düzenli kullanımdan sonra daha az görülmekte veya hiç görülmemektedir (van Dam ve ark., 2020).

Yüksek dozda kafein alımı ayrıca huzursuzluk, gerginlik, sinirlilik ve psikomotor ajitasyona neden olurken, bu alkaloidin uzun süreli kullanımı kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (Esquivel ve Jimenez, 2012).

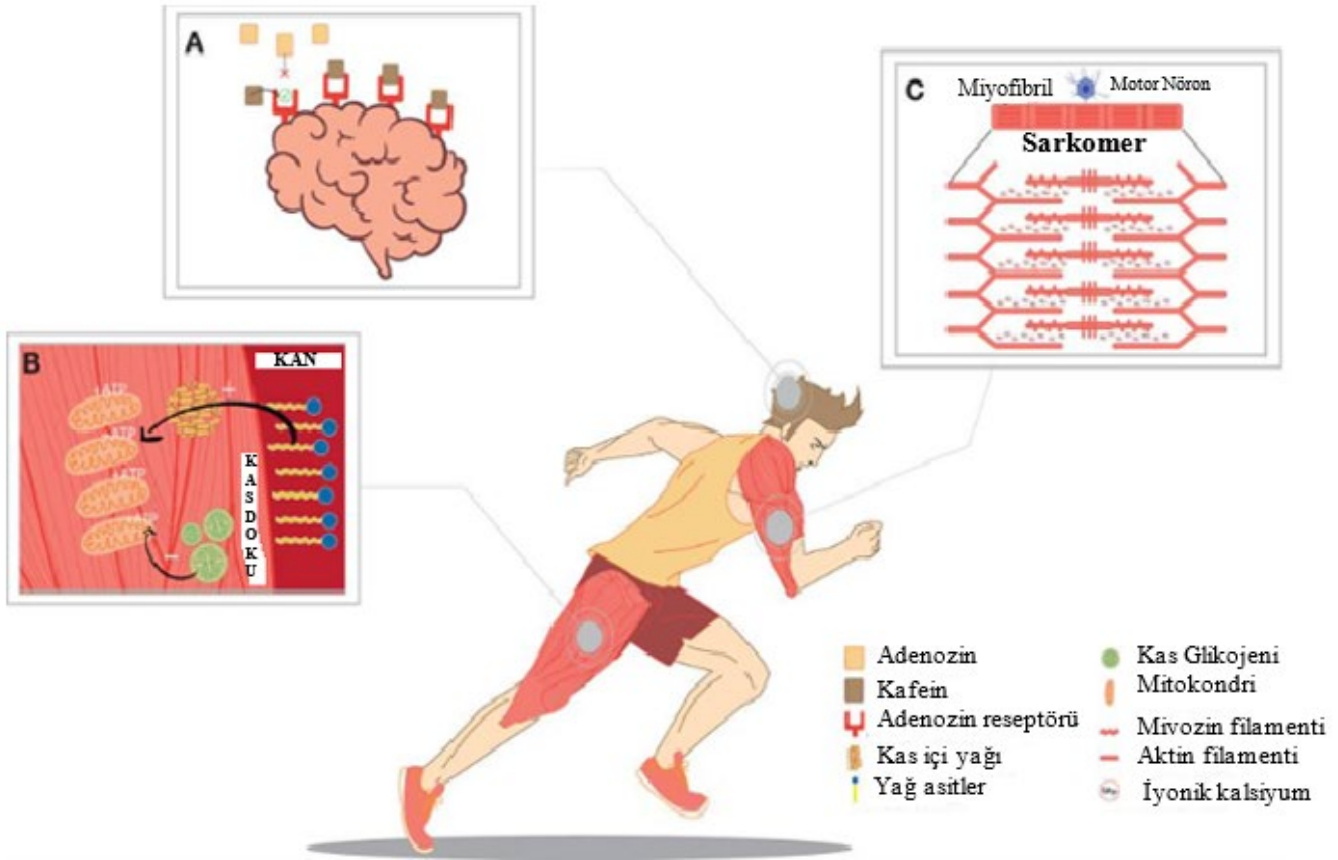
Kahve, Kafein ve Egzersiz Performansı İlişkisi

Aktif bireyler ve elit sporcular, performansı artırmak için kafeini kullanmaktadır. Dayanıklılık sporcuları (örneğin triatletler, bisikletçiler ve maratoncular), oyun sporcuları (örneğin tenis, voleybol ve hentbol oyuncuları) ve kuvvet sporcuları (örneğin halterciler) dahil olmak üzere farklı modalitelerden sporcular kafein tüketmektedir. Kafein aracılı performans iyileştirme için birkaç varsayım ve mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı, fosfodiesterazın inhibisyonu yolu ile kas glikojeninin korunması ve kafeinin merkezi sinir sistemindeki (CNS) adenosin A1 ve A2 reseptörlerindeki antagonistik etkisidir. Bu nedenle, kafein alımından sonra egzersiz performansındaki artıştan bu faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Şekil 5'te kafeinin egzersiz performansı üzerindeki etkilerinin ana yolları verilmiştir (Martins ve ark., 2020).

Kafeinin bilinen en önemli mekanizması ise adenosin antagonizm mekanizması olarak kabul edilmektedir (Bayraktar ve Taşkıran, 2019). Kafein molekülü yapısal olarak, uzun süren egzersiz veya bilişsel aktiviteler sonrası parasempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırarak yorgunluk hissini ve uyku ihtiyacını arttıran adenosin ile moleküler benzerlik göstermekte (Şekil 6) ve hücrelerin yüzeyindeki adenosin reseptörlerini onları aktive etmeden bağlayabilmektedir, dolayısıyla rekabetçi bir antagonist olarak hareket etmektedir (Fisone ve ark., 2004; Akça ve ark., 2018).

(A) Kafein ve kafeinin sekonder metabolitleri Merkezi Sinir Sistemindeki (CNS) reseptörler ile adenosine karşı antagonistik etki göstererek uyanıklığı arttırmakta ve egzersizde harcanan performansı azaltmaktadır, **(B)** Kas glikojeni korunmaktadır, **(C)** Nöromusküler uyarıcı ile kalsiyum iyonlarının artan salınımı, kas liflerinde kasılma gücünü arttırmaktadır (Şekil 6).

Geç saatlerde tüketilen kafeinin uykuyu kaçırması ve canlılık hissini artırması adenosin reseptörlerine bağlanarak, adenosinin söz konusu etkilerini ortadan kaldırması ile ilişkili bulunmuştur (Akça ve ark., 2018). Adenosinin merkezi sinir sistemindeki birçok nörotransmitterin salınımını engellemektedir. Kafein ise merkezi sinir sistemini uyararak adenosinin oluşturduğu yorgunluğu ve uyku halini ortadan kaldırmaktadır (Bayraktar ve Taşkıran, 2019).



Şekil 6. Egzersiz performans kapasitelerindeki artışlarla ilgili kafeinin ana etki mekanizmaları (Martins ve ark., 2020)

Figure 6. Main mechanisms of action of caffeine related to increases in exercise performance capacities (Martins ve ark., 2020)

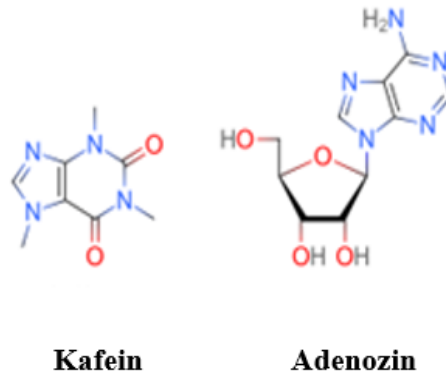
Kafein ve Dozaj

Performansı artırmak için kabul edilen kafein dozu, egzersizden 60 dakika önce 3-6 mg/kg arasındadır. Bu dozaj, aerobik egzersizler, oyun sporları ve yüksek glikolitik gereksinimi olan egzersizlerde (%1-8 arasında) performans kazanımlarını desteklemektedir. Araştırmalar düşük (≤ 3 mg.kg⁻¹) ve de yüksek (6-9 mg.kg⁻¹) kafein dozlarının egzersiz performansını arttırabileceğini belirtmektedir (Martins ve ark., 2020).

Zhang ve ark. (2020) düşük (3 mg.kg⁻¹), orta (6 mg.kg⁻¹) ve yüksek (9 mg.kg⁻¹) dozlarda kafein alımının bilişsel performans ve beyin aktivasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, daha düşük dozlarda kafein alımının, orta ve yüksek dozlara (6 veya 9 mg.kg⁻¹) göre bilişsel fonksiyonlar ve beyin aktivasyonu üzerinde daha fazla etki gösterdiği belirlenmiştir.

Pek çok çalışma potansiyel faydalı dozun 400-600 mg arasında olduğunu açıklamaktadır. Bu doz yaklaşık olarak 4-6

fincan kahveye denk gelmektedir. Bununla birlikte kafein tüketim dozu; kişinin toleransına (tüketim sıklığı), egzersiz biçimine, kas kasılma biçimine ve tüketilen kafein formuna göre değişebilmektedir (O'Callaghan ve ark., 2018).



Şekil 7. Kafein ve adenosinin kimyasal açık formülü

Figure 7. Chemical structure formula of caffeine and adenosine

Kafein ve Zamanlama

Kafein tüketiminde bir diğer faktör ise zamanlamadır. Kafein oral olarak alındığında en yüksek plazma seviyesine 30-75 dakika arasında ulaşmaktadır (Bayraktar ve Taşkiran, 2019). Kafein performans testlerinden (dayanıklılık, takım sporları, dövüş sporları ve güç-kuvvet egzersizleri/aktiviteleri) çoğunlukla 60 dakika önce kullanılmaktadır (Martins ve ark., 2020). Bununla birlikte, Bell ve McLellan (2002), aynı dozda kafein tüketiminin (5 mg.kg⁻¹) testlerden 60 dakika önce tüketilene kıyasla testlerden 180 dakika önce tüketildiğinde performansı iyileştirme üzerinde aynı etkileri tetiklediğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, spor performansını iyileştirme amacı ile tüketilen kafein takviyesi için “ideal” zaman, kullanılan doza ve zamana (antrenman seanslarından önce, sırasında veya sonrasında) bağlı olabilmektedir. Ek olarak kafein, gıda tüketimi (örneğin kahve, çay ve enerji içecekleri), sakız, ağız çalkalama suları ve aerosol gibi alternatif alım biçimleri yolu ile de alınabilmektedir. Bu vakaların bazılarında, egzersiz öncesi/sırasında alım süresi için özel öneriler bulunmaktadır. Tüm öneriler, kan dolaşımındaki kafeinin alınma sürelerine dayanmaktadır (Martins ve ark., 2020).

Gün İçinde Alınan Saat ve Kafein

Antrenman zamanına bağlı fiziksel performanstaki iyileşme, çeşitli egzersiz türlerinde saptanmıştır. Çalışmalar, sirkadiyen döngünün günlük varyasyonları nedeni ile anaerobik ve aerobik aktivitelerin 16:00-20:00 saatleri arasında daha iyi verim sağlayabileceğini göstermektedir (O’Callaghan ve ark., 2018; Martins ve ark., 2020).

Kafein ve Yoksunluk/Çekilme Etkileri

Kafeinle ilgili tüm çalışmalarda kafein yoksunluğu etkileri de bulunmaktadır. Çekilme, performans testlerinden önceki zamanlarda kafein kısıtlama protokolleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Kafein kısıtlama süresi birçok çalışmada 6 saatten 10 güne kadar kaynak gıdadan yoksun bırakılarak değişmektedir. Aışkın kullanıcılar kafein yoksunluğu, baş ağrısı atakları, artan uyku hali, yorgunluk, depresyon, sinirlilik ve azalmış uyanıklık, mide bulantısı gibi semptomlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu yan etkiler, kontrol bireylerinin (plasebo grubu) performansını etkilemekte ve kafein uygulamasını tabii iyileşme boyutunun tam olarak anlaşılmasını engellerebilmektedir (Martins ve ark., 2020).

Juliano ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, katılımcılara kafein ve kafein içermeyen kahveler verilmiştir. Her koşul için, katılımcılar, 24 saat boyunca Kahve Yoksunluğu Belirti Anketi ve Kahveye Duyulan Ani/Aşırı İstek için kendi bildirdikleri ölçümlere uygun olarak standart bir anket doldurmuşlar ve daha yüksek puanların kafein tüketiminin

beklenen yokluğuyla ilişkili olduğunu açıklamışlardır. Çalışmanın sonucunda kafeinsiz kahve verilen katılımcılar, çekilmeden 45 dakika ve 8 saat sonra kafein tüketenlere göre daha fazla kafein isteği bildirmişlerdir. Geri çekilme semptomları veya bilişsel performans üzerinde herhangi bir beklenti etkisi görülmemiştir.

Kafein yoksunluğunun fiziksel performansı olumsuz yönde etkileyip etkilemeyeceği belirsizdir. Bu nedenle, kafeinin egzersiz performansını artırmadaki etkinliği hakkında ciddi sorulardan kaçınmak için gelecekteki araştırmalara odaklanmalıdır (James ve Rogers, 2005; Lorenzo-Calvo ve ark., 2021).

Sonuç

Yapılan çalışmalar incelendiğinde kahvenin bilişsel, duyuşsal ve fiziksel olumlu etkilerinin içeriğindeki kafein ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kafein vücutta meydana getirdiği biyokimyasal mekanizmalar sonucunda birçok metabolik hastalık üzerinde etkili olmaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalarda kafein tüketiminin sporcularda adenozin reseptörlerini inhibe ederek performansı arttırdığı saptanmıştır. Ek olarak kafeinin obezlerde lipolizi sağlayarak kilo yönetimine katkı sağladığı belirtilmiştir. Son yıllarda kafeinin bu etkileri üzerine çalışmaların artmasına rağmen kafein kullanımının insanlar üzerindeki çalışmalarını yetersizdir ve gelecekte kafein kullanımının etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Standartlar ile Uyumluluk

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik izin: Araştırma niteliği bakımından etik izne tabii değildir.

Finansal destek: -

Teşekkür: -

Açıklama: -

Kaynaklar

Akça, F., Aras, D., Arslan, E. (2018). Kafein, etki mekanizmaları ve fiziksel performans etkileri. *Spormetre*, 16(1), 1-12.

https://doi.org/10.1501/Sporm_0000000336

Anonim (2021). Beginners guide to the types of coffee beans and roasts. Retrieved from <https://thegeekybarista.com/>:

<https://thegeekybarista.com/types-coffee-beans-roasts/> (accessed 10.10.2022).

Bayraktar, F., Taşkıran, A. (2019). Kafein tüketimi ve atletik performans. *Journal of Health and Sport Sciences*, 2(2), 24-33.

Bell, D.G., McLellan, T.M. (2002). Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *Journal of Applied Physiology*, 93(4), 1227-1234. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00187.2002>

Bertrand, B., Guyot, B., Anthony, F., Lashermes, P. (2003). Impact of the *Coffea canephora* gene introgression on beverage quality of *C. arabica*. *Theoretical and Applied Genetics*, 107(3), 387-394. <https://doi.org/10.1007/s00122-003-1203-6>

Bolignano, D., Coppolino, G., Barilla, A., Campo, S., Criseo, M., Tripodo, D., Buemi, M. (2007). Caffeine and the kidney: what evidence right now? *Journal of Renal Nutrition*, 17(4), 225-234. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.02.006>

Buzdağlı, Y., Tekin, A., Şıktar, E., Eskici, G. (2021). Effect of caffeine on exercise performance: Current Review. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 23(1), 86-101.

Camfield, D.A., Stough, C., Farrimond, J., Scholey, A.B. (2014). Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 72(8), 507-522. <https://doi.org/10.1111/nure.12120>

Cano-Marquina, A., Tarín, J.J., Cano, A. (2013). The impact of coffee on health. *Maturitas*, 75(1), 7-21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.002>

De Castro, R.D., Marraccini, P. (2006). Cytology, biochemistry and molecular changes during coffee fruit development. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 18, 175-199. <https://doi.org/10.1590/S1677-04202006000100013>

dePaula, J., Farah, A. (2019). Caffeine consumption through coffee: Content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages*, 5(2), 37. <https://doi.org/10.3390/beverages5020037>

Duangjai, A., Nuengchamnon, N., Suphrom, N., Trisat, K., Limpeanchob, N., Saokaew, S. (2018). Potential of coffee fruit extract and quinic acid on adipogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 64(3), 84-92.

EFSA (2015). Scientific opinion on the safety of caffeine. Retrieved from <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4102> (accessed 19.10.2022).

Esquivel, P., Jimenez, V.M. (2012). Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food research international*, 46(2), 488-495. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.05.028>

Farag, M.A., von Bergen, M., Saleh, B.M., Homsy, M.N., Abd El-Al, M.S. (2021). How do green and black coffee brews and bioactive interaction with gut microbiome affect its health outcomes? Mining evidence from mechanistic studies, metagenomics and clinical trials. *Trends in Food Science and Technology*, 118, 920-937. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.004>

Faudone, G., Arifi, S., Merk, D. (2021). The medicinal chemistry of caffeine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(11), 7156-7178. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00261>

Fisone, G., Borgkvist, A., Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: Mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61, 857-872. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3269-3>

Girginol, C.R. (2017). Kahve: Topraktan Fincana. Türkiye: Cinius Yayınları, s. 21. ISBN: 9786053235682

Gomes, L.C., Bianchi, F.J.J.A., Cardoso, I.M., Fernandes, R.B.A., Fernandes Filho, E.I., Schulte, R.P.O. (2020). Agroforestry systems can mitigate the impacts of climate change on coffee production: A spatially explicit assessment in Brazil. *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 294, 106858. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2020.106858>

Haile, M., Kang, W.H. (2019). Isolation, identification, and characterization of pectinolytic yeasts for starter culture in coffee fermentation. *Microorganisms*, 7(10), 401. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100401>

Harpaz, E., Tamir, S., Weinstein, A., Weinstein, Y. (2017). The effect of caffeine on energy balance. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28(1), 1-10.

<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0090>

Heckman, M.A., Weil, J., De Mejia, E.G. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *Journal of Food Science*, 75(3), R77-R87.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x>

Hawke, T.J., Allen, D.G., Lindinger, M.I. (2000). Paraxanthine, a caffeine metabolite, dose dependently increases $[Ca^{2+}]_i$ in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 89(6), 2312-2317.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.6.2312>

Jahanfar, S., Jaafar, S.H. (2015). Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), 1-20.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006965.pub4>

James, J.E., Rogers, P.J. (2005). Effects of caffeine on performance and mood: withdrawal reversal is the most plausible explanation. *Psychopharmacology*, 182(1), 1-8.
<https://doi.org/10.1007/s00213-005-0084-6>

Jamieson, R.W. (2001). The essence of commodification: Caffeine dependencies in the early modern world. *Journal of Social History*, 35(2), 269-294.
<https://doi.org/10.1353/jsh.2001.0125>

Jessen, A., Buemann, B., Toubro, S., Skovgaard, I.M., Astrup, A. (2005). The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(4), 327-333.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00389.x>

Juliano, L.M., Griffiths, R.R. (2004). A critical review of caffeine withdrawal: Empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 176(1), 1-29.
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-2000-x>

Juliano, L.M., Evatt, D.P., Richards, B.D., Griffiths, R.R. (2012). Characterization of individuals seeking treatment for caffeine dependence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(4), 948.
<https://doi.org/10.1037/a0027246>

Juliano, L.M., Kardel, P.G., Harrell, P.T., Muench, C., Edwards, K.C. (2019). Investigating the role of expectancy

in caffeine withdrawal using the balanced placebo design. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 34(2), 2692.

<https://doi.org/10.1002/hup.2692>

Kamimori, G.H., Karyekar, C.S., Otterstetter, R., Cox, D.S., Balkin, T.J., Belenky, G.L., Eddington, N.D. (2002). The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*, 234(1-2), 159-167.

[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00958-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00958-9)

Karayigit, R. (2022). Kafeinli kahvenin fiziksel ve bilişsel performans üzerine etkisi. İstanbul: Efe Akademi Yayınları, s.12, ISBN: 9786057140678

Korekar, G., Kumar, A., Ugale, C. (2020). Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: A review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(28), 34715-34733.

<https://doi.org/10.1007/s11356-019-06998-8>

Lashermes P., Andrade A.C., Etienne H. (2008). Genomics of Coffee, One of the World's Largest Traded Commodities. In *Genomics of Tropical Crop Plants*: Moore P.H., Ray, M. Ed.; Springer (Etats-Unis): New York, pp. 203-226, ISBN: 9780387712185

https://doi.org/10.1007/978-0-387-71219-2_9

Lelyana, R. (2017). Underlying mechanism of coffee as inhibitor adipogenesis for complementary medicine use in obesity. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, 8(1), 2-3.

Lorenzo-Calvo, J., Fei, X., Domínguez, R., Pareja-Galeano, H. (2021). Caffeine and cognitive functions in sports: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(3), 868.

<https://doi.org/10.3390/nu13030868>

Magkos, F., Kavouras, S.A. (2005). Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(7-8), 535-562.

<https://doi.org/10.1080/1040-830491379245>

Martinez, H.E.P., Clemente, J.M., Lacerda, J.S.D., Neves, Y.P., Pedrosa, A.W. (2014). Nutrição mineral do cafeeiro e qualidade da bebida. *Revista Ceres*, 61, 838-848.

<https://doi.org/10.1590/0034-737x201461000009>

Martins, G.L., Guilherme, J.P.L.F., Ferreira, L.H.B., de Souza-Junior, T.P., Lancha Jr, A.H. (2020). Caffeine and exercise performance: Possible directions for definitive findings. *Frontiers in Sports and Active Living*, 2, 574854. <https://doi.org/10.3389/fspor.2020.574854>

Mateos, R., García-Cordero, J., Bravo-Clemente, L., Sarría, B. (2022). Evaluation of novel nutraceuticals based on the combination of oat beta-glucans and a green coffee phenolic extract to combat obesity and its comorbidities. A randomized, dose–response, parallel trial. *Food and Function*, 13(2), 574-586. <https://doi.org/10.1039/D1FO02272E>

Morais, S.A.L.D., Aquino, F.J.T.D., Nascimento, E.A.D., Oliveira, G.S.D., Chang, R., Santos, N.C.D., Rosa, G.M. (2008). Bioactive compounds, acids groups and antioxidant activity analysis of arabic coffee (*Coffea arabica*) and its defective beans from the Brazilian savannah submitted to different roasting degrees. *Food Science and Technology*, 28, 198-207. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612008000500031>

Nehlig, A. (2018). Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 384-411. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014407>

NCBI (2022). PubChem Compound Summary for CID 2519, Caffeine. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeine> (accessed 19.10.2022).

Nordestgaard, A.T., Thomsen, M., Nordestgaard, B.G. (2015). Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: A Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*, 44(2), 551-565. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv083>

O’Callaghan, F., Muurlink, O., Reid, N. (2018). Effects of caffeine on sleep quality and day time functioning. *Risk Management and Healthcare Policy*, 11, 263-271. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S156404>

Pinheiro, P.F., Pinheiro, C.A., Osório, V.M., Pereira, L.L. (2021). Chemical constituents of coffee. In *Quality Determinants In Coffee Production*: Louzada Pereira, L., Rizzo Moreira, T. Ed.; Food Engineering Series, Springer, Cham, pp. 209-254. ISBN: 9783030544379 https://doi.org/10.1007/978-3-030-54437-9_5

Pohanka, M. (2022). Role of caffeine in the age-related neurodegenerative diseases: A review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 22(21), 2726-2735. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220413103529>

Purkiewicz, A., Pietrzak-Fiećko, R., Sorgel, F., Kinzig, M. (2022). Caffeine, paraxanthine, theophylline, and theobromine content in human milk. *Nutrients*, 14(11), 2196. <https://doi.org/10.3390/nu14112196>

Qi, H., Li, S. (2014). Dose–response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatrics and Gerontology International*, 14(2), 430-439. <https://doi.org/10.1111/ggi.12123>

Rashidinejad, A., Tarhan, O., Rezaei, A., Capanoglu, E., Boostani, S., Khoshnoudi-Nia, S., Jafari, S.M. (2022). Addition of milk to coffee beverages; The effect on functional, nutritional, and sensorial properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(22), 6132-6152. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1897516>

Renda, G., De Caterina, R. (2020). Caffeine. In *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics*; De Caterina, R., Martinez, A. J., Kohlmeier, M., Ed.; Academic Press, pp. 335-340. ISBN: 9780128045725 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00045-8>

Ribeiro, J.S., Ferreira, M.M., Salva, T.J.G. (2011). Chemometric models for the quantitative descriptive sensory analysis of Arabica coffee beverages using near infrared spectroscopy. *Talanta*, 83(5), 1352-1358. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.11.001>

Sınar, D.S., Acar, N.E, Yıldırım, İ. (2019). Kafein ve obezite. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi*, 3 (1), 10-20. <https://doi.org/10.32706/tusbid.542906>

Singh, H., Singh, H., Latief, U., Tung, G.K., Shahtaghi, N.R., Sahajpal, N.S., Jain, S.K. (2022). Myopia, its prevalence, current therapeutic strategy and recent developments: A Review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 70(8), 2788-2799. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2415_21

Sovrlić, M., Mrkalić, E., Jelić, R., Ćendić Serafinović, M., Stojanović, S., Prodanović, N., Tomović, J. (2022). Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to human serum albumin: A spectroscopic study and molecular docking. *Pharmaceuticals*, 15(3), 266.

<https://doi.org/10.3390/ph15030266>

Smith, A.P. (2005). Caffeine at work. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 20(6), 441-445.
<https://doi.org/10.1002/hup.705>

Spiller, G.A. (2019a). Basic metabolism and physiological effects of the methylxanthines. In Caffeine; Spiller, G.A., Ed.; CRC press: U.K., pp. 225-231. ISBN: 9780849326479
<https://doi.org/10.1201/9780429126789-10>

Spiller, M.A. (2019b). The chemical components of coffee. In Caffeine; Spiller, G.A., Ed.; CRC press: U.K., pp. 97-116. ISBN: 9780849326479
<https://doi.org/10.1201/9780429126789-6>

Statista (2020/21). Global coffee consumption. 2020/21. Retrieved from
<https://www.statista.com/statistics/263311/worldwide-production-of-coffee/> (accessed 19.10.2022).

van Dam, R.M., Hu, F.B., Willett, W.C. (2020). Coffee, caffeine, and health. *The New England Journal of Medicine*, 383, 369-378.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1816604>

Vieira, H.D. (2008). Coffee: The plant and its cultivation. In Plant-parasitic Nematodes of Coffee: Souza, R.M. Ed.; Springer, Dordrecht, pp. 3-18. ISBN: 9781402087202
https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8720-2_1

Welsh, E.J., Bara, A., Barley, E., Cates, C.J. (2010). Caffeine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001112.pub2>

WHO (2013). WHO model list of essential medicines: 18th list, April 2013. Retrieved from
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/93142/?sequence=1>
(accessed 12.10.2022).

WHO (2021). Obesity and overweight. Retrieved from
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 24.11.2022).

Wink, M. (2016). Alkaloids: Toxicology and health effect. In Encyclopedia of Food and Health: Caballero, B., Finglas, P., Toldrá, F. Ed.; Oxford: Academic Press, pp. 109-112, ISBN: 9780123849472

Wood, S., Sage, J.R., Shuman, T., Anagnostaras, S.G. (2014). Psychostimulants and cognition: A continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 193-221.
<https://doi.org/10.1124/pr.112.007054>

Xu, M., L. Yang, Y. Zhu, M. Liao, L. Chu, X. Li, L. Lin, G. Zheng. (2019). Collaborative effects of chlorogenic acid and caffeine on lipid metabolism via the AMPK α -LXR α /SREBP-1c pathway in high-fat diet-induced obese mice. *Food and Function*, 10 (11), 7489-7497.
<https://doi.org/10.1039/C9FO00502A>

Zain, M.Z.M., Baba, A.S., Shori, A.B. (2018). Effect of polyphenols enriched from green coffee bean on antioxidant activity and sensory evaluation of bread. *Journal of King Saud University-Science*, 30(2), 278-282.
<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.12.003>

Zhang, B., Liu, Y., Wang, X., Deng, Y., Zheng, X. (2020). Cognition and brain activation in response to various doses of caffeine: A near-infrared spectroscopy study. *Frontiers in Psychology*, (11), 1393.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01393>

Zhu, X., Yang, L., Xu, F., Lin, L., Zheng, G. (2017). Combination therapy with catechins and caffeine inhibits fat accumulation in 3T3-L1 cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(2), 688-694.
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3975>

Zhu, M.Z., Zhou, F., Ouyang, J., Wang, Q.Y., Li, Y.L., Wu, J.L., Liu, Z.H. (2021). Combined use of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine in low doses exhibits marked anti-obesity synergy through regulation of gut microbiota and bile acid metabolism. *Food and Function*, 12(9), 4105-4116.
<https://doi.org/10.1039/D0FO01768J>