

Gejala, Diagnosis, dan Tata Laksana pada Pasien Peminum Kafein yang Mengalami Adiksi

Susanty Dewi Winata

Staf Pengajar Bagian Kesehatan dan Keselamatan Kerja FK Ukrida
Alamat korespondensi: susandwinata@yahoo.com

Abstrak

Kafein merupakan zat psikoaktif yang paling sering dikonsumsi oleh masyarakat. Kafein digunakan sebagai stimulan sistem saraf pusat dan mempercepat metabolisme. Konsumsi kafein berguna untuk meningkatkan kewaspadaan, menghilangkan kantuk, dan menaikkan mood. Penggunaan kafein juga dapat menyebabkan gangguan ansietas dan gangguan tidur yang terinduksi kafein. Kondisi intoksikasi kafein dapat memberikan gejala antara lain gelisah, gugup, insomnia, emosional, urinasi berlebihan, gangguan pencernaan, otot berkedut, denyut jantung yang cepat dan tidak teratur. Adiksi kafein dapat menyebabkan intoksikasi, keadaan putus kafein, dan kafein dependen. Konsumsi kafein yang berkelanjutan dapat mempengaruhi beberapa faktor seperti efek farmakologi kafein, predisposisi genetik, gejala putus kafein, usia, dan norma sosial. Semakin bertambahnya *coffee shop* di Indonesia, menyebabkan semakin banyaknya masyarakat yang berpeluang menjadi adiksi kafein, sebaiknya diberikan sosialisasi mengenai pencegahan ketergantungan kafein, tatalaksana sesuai gejala simptomatik dan dapat diberikan psikoterapi.

Kata kunci: kafein, adiksi kafein, intoksikasi kafein

Abstract

Caffeine is a psychoactive agent and the most consumed substance in the society. Caffeine is commonly used to stimulate central nervous system and accelerate metabolism. Consuming caffeine can increase alertness, mood, and get rid of drowsiness. Excess in caffeine can cause both sleep and anxiety disorders. Caffeine intoxication can cause symptoms such as anxiety, nervous disorder, insomnia, excessive emotion, excessive diuresis, gastrointestinal disorders, wrinkled muscle, tachycardia and arrhythmia. Caffeine addiction can cause caffeine intoxication. Continuous consumption of caffeine affects many factors such as caffeine pharmacology effects, genetic predisposition, caffeine-withdrawal symptoms, age, and social norms. The increasing the number of coffee shops in Indonesia increase the chance of people to be caffeine addict. Hence, socialization on preventing caffeine addiction, management of caffeine addiction, and psychotherapy should be given.

Key words: *caffeine, caffeine addiction, caffeine intoxication*

Pendahuluan

Kafein merupakan zat psikoaktif yang paling sering dikonsumsi oleh masyarakat. Kopi, teh, soda, dan coklat merupakan jenis minuman yang mengandung kafein. Kafein yang terdapat dalam kopi biasanya dikonsumsi secara oral sebagai minuman, sedangkan dalam obat biasanya berbentuk tablet.¹

Industri kopi di Indonesia dalam sepuluh tahun terakhir semakin bertambah, sering dengan meningkatnya produksi kopi olahan yang dihasilkan oleh industri pengolahan kopi, semakin bertambahnya *cafe* dan *coffee shop* di kota-kota besar. Peningkatan konsumsi kopi di Indonesia, selain didukung dengan pola sosial masyarakat dalam mengonsumsi kopi, juga ditunjang dengan harga yang terjangkau, kepraktisan dalam penyajian, serta keragaman rasa yang sesuai dengan selera konsumen.^{2,3}

Di Amerika Serikat, 80 persen orang dewasa mengonsumsi kafein setiap hari.¹ Finlandia merupakan negara yang paling tinggi konsumsi kafein di dunia, dengan rata-rata mengonsumsi 400 mg setiap hari (4 atau 5 cangkir kopi) dan mencapai 9,6 kg per kapita.^{2,4} Menurut data Asosiasi Eksportir Kopi Indonesia (AEKI), pada tahun 2014 konsumsi kopi Indonesia telah mencapai 1,03 kg per kapita dengan kebutuhan kopi mencapai 260 ribu ton. Data ini meningkat sebesar 36% sejak tahun 2010.⁴ Pada tahun 2004, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mengeluarkan surat keputusan tentang Ketentuan Pokok Pengawasan Suplemen Makanan. Dalam keputusan ini, disebutkan bahwa batas konsumsi kafein maksimum adalah 150 mg/hari dibagi minimal dalam 3 dosis.⁴ Kopi dapat mengandung 50-200 mg kafein per cangkir. Teh dapat mengandung 40-100 mg kafein per cangkir. Berdasarkan surat keputusan tersebut diatas, batas kandungan kafein dalam minuman maksimum 50 mg per sajian.^{4,5}

Kafein memiliki efek pada sistem saraf pusat dan stimulan metabolik, digunakan baik sebagai penenang maupun untuk mengurangi kelelahan fisik dan mengembalikan kewaspadaan mental saat kelemahan atau mengantuk.³ Oleh karena penggunaan kafein sangat menyebar dan

diterima secara luas, maka gangguan yang dikaitkan dengan kafein mungkin terlewat. Penggunaan kafein yang berlebih dapat menimbulkan ketergantungan dengan gejala intoksikasi dan gejala putus zat.^{1,6}

Sifat dan Cara Kerja Kafein

Kafein adalah senyawa alkaloida turunan *xantine* (basa purin) yang berwujud kristal berwarna putih. Kafein diproduksi oleh tanaman sebagai pestisida alami untuk pertahanan diri terhadap serangga yang memakan tanaman tersebut. Tanaman yang mengandung kadar kafein tinggi antara lain kopi (*Coffea arabica*), teh (*Camellia sinensis*), coklat (*Theobroma cacao*), dan kola (*Cola acuminata*).⁷

Kafein atau 1,3,7 trimetilsantin mempunyai struktur kimiawi yang berkaitan dengan beberapa metabolit penting, seperti adenin, guanin, santin, dan asam urat. Karena sifatnya yang lipofilik, maka pada penggunaan oral, 99% kafein diserap ke dalam darah dan kadar tertinggi dalam darah dicapai dalam waktu 30-60 menit. Selanjutnya dengan cepat kafein menyebar ke seluruh tubuh dan menembus *blood brain barrier* ke otak. Kafein dapat ditemukan di plasma darah, air liur, ASI, air kemih, cairan serebrospinal, semen, dan air ketuban.^{6,7,8}

Waktu paruh kafein bervariasi antara 2-12 jam dengan rata-rata 4-6 jam, tergantung pada penggunaannya. Kehamilan dan penyakit hati yang kronis meningkatkan waktu paruh, sedangkan merokok menurunkan waktu paruh.^{8,9}

Mekanisme kerja kafein adalah menyekat reseptor adenosin, menghambat enzim fosfodiesterase, dan menginduksi translokasi kalsium intraseluler. Adenosin menyebabkan bronkokonstriksi, menghambat pelepasan renin, dan mengurangi agregasi trombosit. Karena strukturnya mirip, maka kafein akan menggantikan posisi adenosin untuk berikatan dengan reseptor di otak. Adenosin sendiri merupakan neurotransmitter di otak yang menekan aktivitas sistem saraf pusat (neuro-depresan). Bagaimana kafein bisa meningkatkan aktivitas dari SSP masih belum bisa diketahui secara pasti, namun efek dari kafein ini bisa menyebabkan peningkatan aktivitas mental dan membuat seseorang tetap

terjaga. Adenosin juga berperan dalam pembentukan asam nukleat dan ATP.^{6,8,9}

Kafein juga meningkatkan hormon adrenalin dalam darah yang menyebabkan peningkatan aktivitas otot jantung dalam memompa darah dan meningkatkan tekanan darah, sehingga aliran darah ke berbagai organ tubuh meningkat. Hal inilah yang mendasari perasaan segar atau hilangnya rasa lelah setelah mengkonsumsi kafein. Tetapi harus diingat bahwa efek ini hanyalah bersifat sementara.⁶

Selain bekerja pada reseptor adenosin, kafein juga menstimulasi pelepasan norepinefrin, menghambat pemecahan cAMP, meningkatkan kerja cGMP, dan meningkatkan efek dopamin postsinaps. Kafein diduga juga berpengaruh terhadap reseptor GABA dan serotonin.^{6,9}

Pengaruh terhadap Pengguna

Konsumsi 1-2 cangkir kopi (100-200 mg) dapat menghilangkan kantuk, meningkatkan kesegaran, mempertahankan kemampuan motorik, dan menghilangkan rasa lelah. Dosis letal kafein adalah 100 cangkir kopi (10 g) yang dapat menyebabkan muntah, kejang, dan aritmia jantung.^{10,11}

Pada manusia, kematian akibat keracunan kafein jarang terjadi. Namun reaksi yang tidak diinginkan telah terlihat pada penggunaan kafein 1 g yang menyebabkan kadar dalam plasma di atas 30 µg/ml. Gejala permulaan berupa sukar tidur, gelisah dan eksitasi yang dapat berkembang menjadi delirium ringan. Gangguan sensoris berupa tinitus dan kilatan cahaya sering dijumpai. Otot rangka menjadi tegang dan gemetar, sering pula ditemukan takikardi dan ekstrasistol dan pernapasan menjadi lebih cepat.^{10,12}

Kafein dapat mempengaruhi otak melalui dua mekanisme yaitu menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah otak sehingga menyebabkan berkurangnya aliran darah ke otak dan yang kedua adalah meningkatkan konsumsi glukosa pada beberapa daerah hipoperfusi yaitu pada sel monoamin di daerah *substantia nigra*, *raphe medialis* dan *dorsalis*, serta *lokus serereus*. Perubahan faal ini mempengaruhi perubahan perilaku dan fisik selama orang minum kopi.¹⁰

Apabila minum kopi 30-60 menit sebelum tidur dapat memperpanjang periode

laten tidur, mengurangi volume tidur, dan menurunkan mutu tidur. Pengaruh tersebut bervariasi menurut keteraturan dalam mengonsumsi kafein. Kafein juga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistole secara mendadak sebesar 10 mmHg, meningkatkan denyut jantung selama 2-3 jam. Penggunaan jangka panjang kafein dapat menyebabkan terjadi toleransi sehingga pengguna tidak merasakan adanya pengaruh pada denyut jantung maupun tekanan darah. Pada seseorang yang peka terhadap kafein dapat terjadi aritmia jantung dan kontraksi prematur otot jantung. Penelitian membuktikan bahwa ada pengaruh terhadap pemberian dosis minimal kafein terhadap peningkatan memori kerja dan atensi.^{6,12,13}

Intoksikasi ringan kafein ditandai dengan keluhan tidak dapat tidur, gelisah, tidak suka makan, muntah, kekurangan cairan, berdebar-debar, tekanan darah sedikit naik, sesak napas ringan, hiperaktif, mudah tersinggung, kecurigaan, dan cemas. Sedangkan pada intoksikasi berat dapat terjadi takiaritmia, hipertensi yang jelas, demam, kejang, delirium, dan psikosis dengan gambaran paranoid. Toleransi dapat terjadi pada pemakaian kafein secara teratur dan ketergantungan secara psikologis jelas ada.^{7,13}

Gejala putus kafein dapat timbul setelah beberapa minggu mengonsumsi kopi 5 cangkir atau lebih setiap hari. Gejala putus kafein dapat berupa gelisah, gugup, mudah tersinggung, tidak mampu bekerja efektif, mual, letargi, nyeri kepala, gemetar, sembelit, dan kadang-kadang depresi.^{13,14}

Adiksi Kafein

Adiksi kafein adalah penggunaan kafein yang dapat menyebabkan lima sindrom kafein yaitu intoksikasi, ansietas, gangguan tidur, keadaan ketergantungan dan putus kafein.¹³ Konsumsi kafein yang berkelanjutan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti efek farmakologi kafein, predisposisi genetik, gejala putus kafein, usia, dan norma sosial.^{12,13}

Karena senyawa ini bekerja pada SSP, seperti halnya alkohol atau narkotika, maka akan timbul reaksi-reaksi seperti adiksi, *withdrawal*, dan toleransi bila dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama. Adiksi berarti bahwa seseorang menjadi ketagihan terhadap kafein. *Withdrawal* merupakan berbagai reaksi yang timbul bila konsumsi kafein dihentikan

secara tiba-tiba, seperti sakit kepala, mual, rasa lelah, *drowsiness*, cemas, otot-otot kaku, sulit konsentrasi, dan sebagainya. Hal ini biasanya terjadi 12-24 jam setelah konsumsi terakhir dan biasanya berlangsung selama 1 hingga 5 hari (hingga reseptor adenosin bisa kembali dalam jumlah yang normal). Reaksi *withdrawal* akan timbul bila seseorang sudah mengalami adiksi.¹³

Reaksi toleransi, yaitu dimana biasanya seseorang dengan minum secangkir kopi sudah bisa merasakan “manfaat dari kafein”, tetapi kini secangkir kopi tidak memberikan reaksi apa-apa, sehingga dosisnya perlu dinaikkan untuk kembali mendapatkan “manfaat” tersebut.^{13,14}

Sebuah studi menunjukkan bahwa pelepasan dopamin di *nucleus accumbens* merupakan mekanisme yang mendasari potensi adiksi kafein. Pelepasan dopamin di wilayah otak ini juga disebabkan oleh ketergantungan obat lain, termasuk amfetamin dan kokain.⁸ Selain efek langsung dari kafein pada reseptor adenosin, sebuah penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa *paraxanthine* yang merupakan metabolit utama dari kafein meningkatkan aktivitas lokomotor, serta meningkatkan dopamin ekstraselular melalui penghambatan fosfodiesterase.¹⁴ Peningkatan regulasi sistem adenosin setelah pemberian kafein jangka panjang menjadi mekanisme neurokimia yang mendasari keadaan putus kafein.^{13,14}

Beberapa studi membuktikan terdapat beberapa kecenderungan genetik yang menyebabkan terjadinya adiksi kafein. Besarnya heritabilitas untuk penanda ketergantungan kafein adalah sama dengan ketergantungan nikotin dan alkohol.¹⁵ Sebuah studi menunjukkan bahwa polimorfisme pada gen reseptor adenosin A2A (ADORA2A) berhubungan dengan perbedaan individu dalam konsumsi kafein, dan efek kafein pada kecemasan dan tidur.^{12,15} Selain itu, variabilitas dalam gen sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), yang merupakan enzim utama yang bertanggung jawab atas metabolisme kafein, dikaitkan dengan variabilitas dalam konsumsi kafein¹⁵. Selain itu, individu yang membawa varian gen CYP1A2 yang memperlambat metabolisme kafein terbukti meningkatkan risiko terjadinya hipertensi dan infark miokard berkaitan dengan penggunaan kopi.¹⁵

Hubungan antara penggunaan kafein jangka panjang dan demografis seperti umur,

jenis kelamin, dan ras belum banyak diteliti. Survei berbasis populasi menunjukkan bahwa usia pertengahan dapat menggunakan lebih banyak kafein, meskipun penggunaan kafein adalah umum di kalangan segala usia. Beberapa studi telah menemukan bahwa pria menggunakan lebih banyak kafein daripada wanita.^{11,12}

Populasi perokok mengonsumsi lebih banyak kafein daripada bukan perokok. Studi menunjukkan bahwa penggunaan kafein secara teratur dapat berpotensi memperkuat efek nikotin. Gangguan penggunaan zat lain juga terkait dengan penggunaan dan ketergantungan klinis pada kafein. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa proporsi yang lebih besar dari konsumen kafein berat adalah pengguna benzodiazepine.¹⁶

Konsumsi kafein harian yang tinggi juga telah ditemukan di antara individu dengan berbagai gangguan kejiwaan, khususnya di antara orang-orang dengan skizofrenia.¹⁶ Sebuah studi membuktikan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan, toksisitas dan ketergantungan kafein, dengan riwayat gangguan kejiwaan (termasuk depresi mayor, gangguan kecemasan umum, gangguan panik, ketergantungan alkohol, perilaku antisosial, dan penyalahgunaan ganja serta kokain).^{16,17}

Diagnosis

Diagnosis intoksikasi kafein tergantung pada riwayat komprehensif konsumsi produk yang mengandung kafein. Riwayat sebaiknya mencakup apakah seorang pasien pernah mengalami gejala putus kafein selama periode kafein dihentikan atau dikurangi secara drastis. Diagnosis banding gangguan terkait kafein sebaiknya mencakup diagnosis psikiatri seperti gangguan ansietas menyeluruh, gangguan panik dengan atau tanpa agorafobia, gangguan bipolar II, gangguan pemusatan perhatian/hiperaktif, dan gangguan tidur. Diagnosis banding sebaiknya mencakup penyalahgunaan obat bebas yang mengandung kafein, anabolik steroid, dan stimulan lain seperti kokain dan amfetamin. Diagnosis banding lainnya^{13,15} yaitu hipertiroidisme dan feokromositoma.

Konsumsi lebih dari 1 g kafein dapat menyebabkan bicara meracau, pikiran bingung, aritmia jantung, rasa tidak mudah lelah, agitasi nyata, tinitus, dan halusinasi visual ringan (kilasan cahaya). Konsumsi lebih

dari 10 g kafein (80-100 cangkir kopi) dapat menyebabkan kejang umum tonik klonik, gagal napas, dan kematian. Kafein memiliki waktu paruh yang relatif singkat (4-6 jam), sehingga intoksikasi kafein biasanya akan hilang dengan cepat dan sering tanpa gejala sisa yang signifikan. Pasien dengan keracunan kafein umumnya memiliki prognosis yang baik.¹⁶

Keadaan Putus Kafein

Gejala putus kafein mencerminkan toleransi dan ketergantungan fisiologis yang timbul dengan konsumsi kafein yang berkelanjutan. Beberapa studi epidemiologis melaporkan bahwa gejala putus kafein terjadi pada 50-75% pengguna kafein yang diteliti. Jumlah dan keparahan gejala putus kafein berkorelasi erat dengan jumlah kafein yang dikonsumsi serta putus kafein yang mendadak. Gejala putus kafein memiliki awitan 12-24 jam setelah dosis terakhir, gejala memuncak pada 24-48 jam, dan menghilang dalam satu minggu.^{13,16,17}

Penelitian mengenai dampak dari putus kafein menunjukkan bahwa 43% melaporkan gangguan fungsional. Sakit kepala adalah gejala yang paling sering dalam penelitian ini (89%), dan muntah adalah gejala yang paling jarang (5%).¹⁶ Sakit kepala biasanya digambarkan sebagai sakit kepala pada umumnya, sakit kepala berdenyut yang sensitif terhadap gerakan dan diperparah oleh latihan dan manuver valsava. Gejala ini mulai timbul 12 sampai 24 jam setelah konsumsi kafein terakhir, onset dapat terjadi selama 40 jam setelah dosis terakhir dan biasanya sembuh dalam 2-4 hari, meskipun sakit kepala dapat terus sampai 21 hari. Konsumsi kafein dapat menekan gejala sakit kepala dari keadaan putus kafein.^{16,17}

Keadaan putus kafein dapat terjadi setelah konsumsi dosis yang relatif rendah (100 mg per hari yaitu satu cangkir kopi). Keadaan putus kafein juga dapat bertambah setelah paparan sedikitnya tiga hari untuk dosis sedang kafein (misalnya, 300 mg per hari). Dosis rendah kafein (misalnya 25 mg) mampu menekan gejala penarikan kafein pada individu yang berhenti mengonsumsi dosis sedang kafein.¹⁷

Gejala putus kafein biasanya membaik dengan konsumsi satu dosis kafein. Sakit kepala akibat putus kafein dapat diberikan

aspirin atau analgesik lainnya. Jika putus kafein terjadi karena seseorang tiba-tiba menghentikan penggunaan kafein, dokter dapat menyarankan pasien untuk *tapering off* konsumsi kafein.¹⁶

Tata Laksana

Kadar serum kafein dalam darah >100 µg/mL dapat mematikan. Pengukuran serum kafein merupakan indikator yang buruk untuk mengetahui toksisitas, karena variabilitas hubungan antara konsentrasi darah dan efek toksik. Tata laksana untuk overdosis kafein yang signifikan yaitu dengan pemantauan intensif, pengobatan simptomatik (misalnya takikardi), aspirasi lambung, penilaian tingkat kafein serum, hemodialysis, atau hemoperfusi.^{18,19}

Analgesik digunakan untuk mengendalikan sakit kepala dan nyeri otot yang menyertai keadaan putus kafein. Pasien jarang membutuhkan benzodiazepin untuk meredakan gejala putus zat. Jika benzodiazepin digunakan untuk tujuan ini sebaiknya digunakan dalam dosis kecil untuk jangka waktu yang singkat (paling lama 7-10 hari).¹⁹

Langkah pertama untuk mengurangi atau menghentikan konsumsi kafein adalah meminta pasien menentukan dan mencatat jumlah konsumsi kafein harian. Selanjutnya menentukan jadwal penurunan konsumsi kafein (penurunan 10% setiap beberapa hari). Oleh karena kafein biasanya dikonsumsi dalam bentuk minuman, menggunakan prosedur substitusi dengan minuman tanpa kafein secara bertahap. Pengurangan sebaiknya diindividualisasi bagi setiap pasien sehingga tingkat penurunan konsumsi kafein meminimalkan gejala putus zat. Sebaiknya dihindari penghentian kafein secara mendadak karena cenderung timbul gejala putus kafein.¹⁹

Kesimpulan

Adiksi kafein adalah penggunaan kafein yang dapat menyebabkan intoksikasi, ansietas, gangguan tidur, ketergantungan dan keadaan putus kafein. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya adiksi kafein adalah neurofarmakologi, efek subjektif masing-masing individu, genetik, usia, jenis kelamin, ras, dan populasi tertentu seperti perokok, pengguna benzodiazepin, dan adanya

gangguan kejiwaan sebelumnya. Penggunaan 10 g kafein (80-100 cangkir kopi) merupakan dosis letal yang dapat menyebabkan kematian. Badan POM telah menetapkan bahwa dosis maksimal kafein di Indonesia adalah 150 mg/hari yang dibagi minimal dalam 3 sajian.

Gejala intoksikasi kafein biasanya timbul bila mengonsumsi lebih dari 250 mg, sedangkan gejala putus kafein dapat timbul setelah penghentian tiba-tiba atau pengurangan jumlah kafein dalam waktu 24 jam. Keadaan putus kafein yang menimbulkan gejala tersering adalah sakit kepala dan dapat dikendalikan dengan pemberian analgetik. Tata laksana sesuai dengan gejala simptomatik dan dapat diberikan psikoterapi.

Dengan semakin menjamurnya *coffee shop* di Indonesia, menyebabkan semakin banyaknya masyarakat yang berpeluang menjadi adiksi kafein, sebaiknya disosialisasikan mengenai pencegahan ketergantungan kafein, serta pengetahuan untuk mengenali dan mengobati apabila ada pasien yang datang dengan gejala intoksikasi dan putus zat akibat kafein.

Daftar Pustaka

1. US food and drug administration overview of dietary supplements. US department of health and human services. Available from: <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/ConsumerInformation/ucm110417.htm>. [Cited 2 Juli 2015].
2. Konsumsi kopi Indonesia. Asosiasi eksportir dan industri kopi Indonesia. Available from: <http://www.aeki-aice.org>. [Cited 2 Juli 2015].
3. Caffeine pharmacologi. News medical life sciences & medicine. Available from: <http://www.newsmedical.net/health/Caffeine-Pharmacology.aspx>. [Cited 11 Juli 2015].
4. Badan dan pengawas obat dan makanan Republik Indonesia. Keputusan kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. HK.00.05.23.3644 tentang Ketentuan Pokok Pengawasan Suplemen Makanan. Jakarta; 2004.
5. Caffeine consumption by countr. Available from: <http://www.caffeineinformer.com/caffeine-what-the-world-drinks>. [Cited 11 Juli 2015].
6. Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: A review. *Human nutrition dietetics* 2003; 16: 411-20.
7. About the caffeine molecule. Available from: <http://www.scienceofcooking.com/caffeine.htm>. [Cited 11 Juli 2015].
8. Behavioral pharmacology research unit fact sheet: Caffeine dependence. Johns Hopkins medicine. Available from: http://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/research/BPRU/docs/Caffeine_Dependence_Fact_Sheet.pdf. [Cited 11 Juli 2015].
9. Orru M, Guitart X, Karcz KM, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, et al. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, The main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology* 2013; 67: 476-84.
10. Yeomans MR, Jackson A, Lee MD, Nesic J, Durlach PJ. Expression of flavour preferences conditioned by caffeine is dependent on caffeine deprivation state. *Psychopharmacology* 2000; 150: 208-15.
11. Caffeine and your body. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/UCM200805.pdf>. [Cited 11 Juli 2015].
12. Drapeau C, Hamel-Hebert I, Robillard R, Selmaoui B, Filipini D: 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.
13. Caffeine addiction diagnosis. Caffeine informer. Available from: <http://www.caffeineinformer.com/caffeine-addiction-diagnosis>. [11 Juli 2015].
14. Steven EM, Laura MJ, John RH, Roland RG. Caffeine use disorder: A comprehensive review and research agenda. *Journal of caffeine research* 2013; 3(3): 114-30.
15. Rogers PJ, Hohoff C, Heatherley SV, Mullings EL, Maxfield PJ, Evershed RP, et al. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *PubMed Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1973-83.
16. Kendler KS, Myers J, Gardner CO. Caffeine intake, toxicity and dependence

- and lifetime risk for psychiatric and substance use disorders: An epidemiologic and co-twin control analysis. *Psychol Med* 2006; 36(12): 1717.
17. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *JAm diet assoc* 2005; 105(1): 110.
 18. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, Nyholt DR, Medland SE, Gehrman PR, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *PubMed Sleep* 2012; 35: 967-75.
 19. Yang A, Palmer AA, Dewit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology* 2010; 211: 245–57.