

Gürültüye bağlı işitme kayıplı hastalarda, vitamin A, E, B12 ve folik asit düzeyleri

The levels of vitamins A, E, B 12 and folic acid in noise induced hearing loss

Dr. Üzeyir GÖK,¹ Dr. İhsan HALİFEOĞLU,² Dr. Mücahit YILDIZ¹

Amaç: Gürültüye bağlı işitme kaybı oluşan işçilerde vitamin A, E, B12 ve folik asit seviyeleri araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Bir hidroelektrik santralinde çalışan ve gürültüye bağlı işitme kaybı bulunan 28 işçi (ort. yaş 37±5) çalışma grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu ise 32 sağlıklı gönüllüden (ort. yaş 36±4) oluşturulmuştur. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler erkekti. Bireylerden venöz kan örnekleri alınarak, vitamin A, E, B12 ve folik asit seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: B12 seviyesi çalışma grubunda düşük, kontrol grubunda ise normal sınırlarda tespit edildi ve bu istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < .005$). Vitamin A, E, ve folik asit seviyelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Gürültülü ortamda çalışan işçilerin rutin kontrolleri yapılırken vitamin B12 seviyesinin ölçülmesinin faydalı olacağı kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Gürültüye bağlı işitme kaybı; vitamin B12; vitamin A; vitamin E; folik asit.

Objectives: To investigate the levels of vitamin A, E, B 12, folic acid in employees with hearing loss due to noise.

Patients and Methods: Employees in a local hydroelectric powerhouse who suffer from hearing loss due to noise were included in the study. Study and control groups were composed of 28 (mean age 37±5) and 30 voluntary subjects (mean age 36±4), respectively. All of the subjects in patient and control groups were male. Blood samples were obtained from all subjects and vitamin A, E, B12 and folic acid levels were measured.

Results: Level of vitamin B12 was found low in patient group and normal in control group and these were found statistically significant ($p < .005$). There were no significant differences between vitamin A, E and folic acid.

Conclusion: We think that measurement of vitamin B12 in routine control of the people who are working in noisy environment may be useful.

Key Words: Noise-induced hearing loss; vitamin B12; vitamin A; vitamin E; folic acid

Gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) erişkin nüfusta sık olarak görülen bir meslek hastalığıdır. Od-yometrik olarak, gürültü ile oluşan 4000 Hz'teki ini-

şi ilk gözlemleyen Fowler olmuştur ve Bunch 1939'da gürültü ile oluşturulan işitme kaybının od-yometrik özelliklerini açıklamıştır.^[1] Gürültüye uzun

♦ Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi 'Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Biyokimya Anabilim Dalı (Departments of 'Otolaryngology and ²Biochemistry, Medicine Faculty of Fırat University, Fırat Medical Center), Elazığ, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 19 Haziran 2003 (Received - June 19, 2003). Düzeltme isteği - 14 Ocak 2004 (Request for revision - January 14, 2004). Yayın için kabul tarihi - 21 Ocak 2004 (Accepted for publication - January 21, 2004).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Üzeyir Gök. Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 23119 Elazığ, Turkey. Tel: +90 424 - 233 35 55 / 2083 Faks (Fax): +90 424 - 238 80 96 e-posta (e-mail): uzeyirgok@yahoo.com

süre maruz kalan hastalarda özellikle 3-6 kHz'de maksimuma ulaşan ve yüksek frekanslarda düzelmeler gösteren, ancak düşük frekansları etkilemeyen işitme kaybı vardır.^[2] Gürültünün işitmeye olan etkisine ilaveten konuşmayı anlamada bozukluk, strese yol açma, uyuma sorunu, moral bozukluğu, verimde azalma, huzursuzluk, konsantrasyon eksikliği ve iştahsızlık gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur.^[3] Yüksek ve uzun süre korumasız olarak gürültüye maruz kalma öyküsü olduğunda, odyometrik olarak 3, 4 veya 6 kHz'de maksimal etkilenme bulunduğu ve tanıyı etkileyecek diğer bir faktöre ait herhangi bir bulgu yoksa olası GBIK tanısı koymak kolaydır.^[4]

Vücutta arterioskleroz özellikle uç-arteriyel sistem ile beslenen organlarda hasara neden olmaktadır. Koklea uç-arteriyel sistem ile beslendiğinden arteriosklerozisin derecesine göre labirentin disfonksiyonu gözlenebilmektedir.^[5] Vertebral veya baziller arterin kan akımındaki azalma, labirentin arterde kendini göstererek iç kulakta hipoksiye neden olur. İç kulak kan akımındaki bu değişiklikler ani işitme kaybı, gürültü ve yaşlılığa bağlı işitme kaybı gibi çeşitli patolojileri ortaya çıkarır.^[6] Histolojik olarak labirent, koklea ve vestibuler arterin tunika adventisyasında dejenerasyon ve kalınlaşmaya yol açtığı ve bu değişikliklerin kanlanmayı bozarak nöral dejenerasyona neden olduğu saptanmıştır.^[7] Kan akışkanlığı plazma viskozitesi, tam kan viskozitesi ile sensörinöral işitme kaybı birlikte ele alındığında, hastalardaki işitme eşikleri ile bu parametreler arasında uygunluk olduğu ortaya konmuştur.^[8]

A ve E vitaminleri hücreyi hasara ve oksidatif strese karşı koruyan antioksidan etkili maddelerdendir. A vitamini ön maddesi β karoten olan etkili bir singlet oksijen ve radikal tutucu antioksidandır. Vitamin E membranlarda düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen lipidde çözünen zincir kırıcı başlıca antioksidandır. Biyolojik membranlarda E vitamininin koruyucu fonksiyonu yağ asitlerindeki peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek kromanoksil radikali oluşturmasıdır. E vitamini radikali nispeten stabil, reaktivitesi az olan bir radikaldir. Tokoferol-kinin bileşiği lipid peroksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. α -Tokoferol fosfolipaz A2, C, D'nin biomembranlarındaki zararlı etkilerini önler. Biyolojik aktif şeklinin α -tokoferol olduğu, serum lipoproteinleri ile taşındığı ve immün sistem fonksiyonlarını düzenlediği bilinmektedir.^[9]

Homosistein aterojenik ve trombojenik bir aminoasittir.^[10] Homosistein metabolizması kofaktör olarak folat, vitamin B12 ve B6'ya ihtiyaç duymaktadır. Erişkinlerdeki folat eksikliği koroner arter hastalığı, inme, çeşitli kanser tiplerini ve Alzheimer ve Parkinson hastalığı riskini artırabilir.^[11] Tek başına ya da B6 veya B12 ile güçlendirilmiş folik asit tedavisi belirgin vitamin eksikliği bulunmayan insanlarda homosistein seviyelerini azaltır.^[12]

Bu çalışmanın amacı gürültüye bağlı işitme kaybı bulunan işçilerde vitamin A, E, B12 ve Folik asit seviyelerini araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya bir hidroelektrik santralinde çalışan 28 işçi (ort. yaş 37±5; dağılım 26-51) alınmıştır. Gürültülü ortamda çalışan işçilerin ortalama çalışma süresi 18±5 yıldır. Hidroelektrik santralindeki gürültü seviyeleri gürültü ölçer ile ölçüldü (Bruel and Kjaer 2235, Copenhagen, Denmark) ve 95-114 dB arasında bulundu. Kontrol grubu ise 32 sağlıklı gönüllüden (ort. yaş 36±4; dağılım 27-49) oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler erkeklerden oluşmaktadır. Çalışma grubuna alınan tüm bireylere bir anket formu uygulanmıştır. Doğum tarihi, işe başlama yaşı, çalışma süresi, günlük çalışma ve istirahat süresi sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Ototoksik ilaç kullanma hikayesi, daha önce geçirilmiş kulak hastalığı, baş ve kulağa travma öyküsü ve ailesel edinsel işitme kaybı anemnezi bulunan bireyler çalışma dışında tutulmuştur. Klinik ve laboratuvar incelemesinden önce tüm bireylerin çalışmayı kabul ettiklerine dair izinleri alınmıştır. Tüm bireylere tam bir KBB muayenesi ve odiyolojik değerlendirme yapılmıştır.

Odiyometrik testler standart akustik kontrollü odalarda ISO 1964 standartlarına göre kalibre edilmiş Interacoustics AC-40 odiyometri cihazı ile yapılmıştır. Geçici eşik yükselmesinden kaçınmak için odiyometrik testler, kişiler 24 saat gürültüsüz ortamda dinlendikten sonra yapılmıştır. Hava yolunun değerlendirilmesi 250-8000 Hz, kemik iletimi ise 500-4000 Hz frekans aralığında test edilmiştir. Yaşa göre düzenlenmiş işitme seviyeleri iki ya da daha fazla frekansa 25 dB veya altında ise işitme anormal olarak kabul edilmiştir. Gürültüye bağlı işitme kaybı için kriterimiz her iki kulakta 1 kHz'de işitme eşiği normal iken 4 ve/veya 6 kHz frekansında 25 dB'den fazla simetrik sensörinöral tipte işitme kaybı olması idi.^[12]

TABLO I
KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBUNA AİT VİTAMİN DÜZEYLERİ

Parametre	Kontrol	Çalışma grubu	p
Vitamin A (µmol/L)	1.85±0.41 (n=30)	1.87±0.43 (n=27)	>0.05
Vitamin E (µmol/L)	33.10±11.63 (n=30)	30.87±3.36 (n=28)	>0.05
Folik asit (nmol/L)	12.69±3.50 (n=32)	10.71±4.16 (n=28)	>0.05
Vitamin B12 (pmol/L)	443.29±169.95 (n=32)	373.50±53.03 (n=28)	<0.05

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışma grubu ve kontrol grubunun kanları bir gece açlığı takiben alındı ve 30 dakika içerisinde kanlar santrifüj edilerek serumlar kırmızı hücrelerden ayrıldı. Elde edilen serumlar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklandı. Bu çalışma parametreleri için hazır ticari kitler kullanıldı. Vitamin A ve E düzeyleri, Chromsystems marka (Chromsystems Chemical and Instruments GmbH, München, Germany) ticari kitleri kullanılarak, Shimadzu marka yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile tespit edildi. HPLC'de UV dedektörlü isocratic sistem kullanıldı ve 325 nm'de üç dakika sonra 295 nm'de ölçüm yapıldı. Kolon sıcaklığı 20°C olarak ayarlandı ve bu vitaminler için ticari kitin özel C18 kolonu kullanıldı. Bu çalışmada akım hızı 1.5 ml/min, enjeksiyon hacmi 50 µl ve verilme hızı 12 dakika alınarak ölçüm yapıldı.

Vitamin B12 ve folat düzeyleri ise microparticle enzyme immunoassay yöntemi ile Elecsys Modular Analytix E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile aynı firmanın kitleri kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemler yarışmalı test prensiplerine dayanmaktadır.

İstatistiki analiz 10.0 SPSS versiyonu kullanılarak yapıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama±standart deviasyon olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırma Student's t-testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hidroelektrik santralinde gürültülü ortamda toplam 47 işçi çalışıyordu. Gürültüye bağlı işitme kaybı olan 28 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda işitme kaybı 4000 Hz'de başlamakta ve 6000 Hz'de maksimal seviyeye ulaşmaktaydı.

Çalışma ve kontrol grubunun vitamin A, E, B12 ve folik asit düzeyleri Tablo I'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi Vitamin A düzeyleri kontrol grubunda 1.85±0.41 mmol/l iken çalışma grubunda 1.87±0.43 mmol/l olarak ölçüldü. Vitamin E düzeyleri ise çalışma grubunda 30.87 mmol/l, kontrol grubunda 33.10±11.63mmol/l ve folik asit düzeyi çalışma grubunda 10.71±4.16 nmol/l, kontrol grubunda ise 12.69±350 nmol/l bulundu. Bu üç parametre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0.05) çalışma (373.53±53.03 pmol/l) ve kontrol grubundaki (443.29±169.95pmol/l) vitamin B12 seviyeleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.005).

TARTIŞMA

Hızlı endüstrileşme, gürültü kaynaklarının yaygınlaşması ve gürültüye maruz kalan nüfusun artması nedeni ile artık günümüzde, erişkinlerdeki kalıcı tip işitme kayıplarının en önemli nedenlerinden birini gürültü oluşturmaktadır. Gürültü kirliliği, hava ve su kirliliğinden sonra dünyanın en önemli üçüncü çevre sorunudur. Dünya çapında yaklaşık 400-500 milyon insan gürültü ile ilişkili işitme sorunu yaşamaktadır. Gürültüye bağlı mesleki işitme kayıpları ise gerekli tedbirlerin alınmasıyla önlenebilir en yaygın tek hastalıktır.^[13]

İç kulağın normal fonksiyonlarını yapabilmesi sürekli ve düzenli olarak arteriyel sistem tarafından beslenmesi ile mümkündür. Arteriyel sistemde meydana gelen trombus, emboli, kanama gibi nedenler yanında vasküler sistemi etkileyen spazm ve hiperkoagülasyon da iç kulağın beslenmesini bozar.^[14]

Oksidatif stres gürültüye bağlı oluşan koklear hasarın oluşumunda önemli bir rol oynar ve bunun

sonucunda sürekli işitme kaybı meydana gelir.^[15] Plazma yüksek konsantrasyonda antioksidanların bulunması nedeni ile plazmada kısmen az oksidasyon gözlenirken oksidasyonun büyük kısmı vasküler intima tabakasında gözlenmektedir.^[16]

E vitamini, iskemi ve reperfüzyon ile ilişkili peroksidatif hasarı engellemede etkilidir. Fiziksel egzersiz sırasında dokular primer antioksidan olarak E vitamini harcadığı için egzersiz sırasında E vitamini gereksinimi artmaktadır. E vitamini trombosit egresyonu ve prostaglandin oluşumunu engeller. E vitamini ve aspirin tedavisi uygulanan sağlıklı kişilerde trombositlerin kollajene adezyonu anlamlı derecede azalmıştır.^[9]

Karlıdag ve ark.^[17] hiperlipidemik hastalarda sensorinöral işitme kaybı meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Kaikkonen ve ark.^[18] hiperkolesterolemik hastalardan E vitamini ile beslenenlerde arteriosklerozisin önlenebileceğini göstermişlerdir. Brockes ve ark.^[19] yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında vitamin E'nin LDL'nin oksidasyonunu ve artmış vasküler hastalık riskine karşı koruyucu olduğunu ve arteriogenesisin potent bir inhibitörü olarak düşünülebileceğini ortaya koymuşlardır. D'Odorico ve ark.^[20] yaptıkları bir çalışmada artmış plazma alfa ve beta-karoten konsantrasyonlarının önemli derecede azalmış arteriosklerozis riski ile birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda antioksidan tedavinin yaşlılığa bağlı işitme kaybını azalttığı ileri sürülmüştür. Romeo ve Giorgetti^[21] yaptıkları çalışmada presbiakuzisi bulunan 40 hastayı A ve E vitamini kombinasyonu ile tedavi etmişler semptomlarda ve bazı olgularda odiyometrik kayıtlarda düzelme olduğunu tespit etmişlerdir. Cyrus ve ark.^[22] yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında vitamin E ile beslenen hayvanlarda oksidatif ve enflamatuvar reaksiyonların azalarak arteriosklerozis seyrini azalttığını ortaya koymuşlardır. Biesalski ve ark.^[23] elektrofizyolojik deneysel bir çalışma ile vitamin A eksikliğinin kokleanın gürültüye duyarlılığını artırdığını göstermişlerdir. Yaptığımız bu çalışmada GBİK'li hastalar ile kontrol grubu arasında A ve E vitamini seviyelerinde anlamlı bir fark yoktu.

Homosistein aterojenik ve thrombojenik bir risk faktörüdür. Homosistein metabolizması folat, vitamin B12 ve vitamin B6 gibi kofaktörlere ihtiyaç duymaktadır. Artmış homosistein, azalmış folat ve B12 konsantrasyonları vasküler komplikasyonlara katkıda bulunabilir.^[10] Artmış homosistein intraselüler

glutatyon konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir ve böylece lipid peroksidasyonunu artırabilir.^[24] Shemesh ve ark.^[25] gürültüye bağlı işitme kaybı bulunan hastalarda vitamin B12 seviyelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda GBİK'li hastalarda vitamin B12 düzeyinin düşük olması, lipid peroksidasyonunu artırarak GBİK oluşumuna katkıda bulunmuş olabilir.

İnsanlar folat sentez edemezler ve bu nedenle diyetle almak zorundadır. Folat ile desteklenmiş diyet plazma homosistein seviyelerini normale getirebilir ve böylece kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Diyetle folat alımı ve koroner hastalık riski ile ilgili bilgiler günlük folat alımının önerilmesinin supoptimal olarak faydalı olabileceğini gösterir.^[26] Maksimal homosistein azaltma etkinliğini başarmak için folik asitin günlük minimum efektif dozu yaklaşık olarak 400 µg'dir.^[27] Günlük 2-5 mg folik asit, 25 mg vitamin B6, ve 250 µg vitamin B12 arteriosklerozis gelişimini azaltır böylece homosistein seviyesinin düşürülmesi önemli arteriosklerotik vasküler olayların önlenmesini sağlayabilir.^[28] Diyetle alınan folik asitin kan homosistein konsantrasyonlarını yaklaşık %25 azaltırken B12 vitamininin eklenmesi ilave %3-10 azalma sağlamaktadır.

Bu çalışmada GBİK bulunan hastalarda vitamin B12 seviyesinin azaldığını tespit ettik ve bunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Vitamin B12 seviyesinin gürültülü ortamda çalışan işçilerin rutin kontrollerinde ölçülmesi ile GBİK oluşumu hakkında fikir edinilebilir. Vitamin B12'nin sensorinöral işitme kaybındaki rolünü ve kesin mekanizmasını ortaya koymak için deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rybak LP, Matz GJ. Effects of toxic agents. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. Otolaryngology-head and neck surgery. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 2943-64.
2. Ward WD. Noise induced hearing damage. In: Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. London: WB Saunders Company; 1991. p. 1639-52.
3. Richard DL. Understanding industrial noise. Plant Engineering 2001;6:51-5.
4. Coles RR, Lutman ME, Buffin JT. Guidelines on the diagnosis of noise-induced hearing loss for medicolegal purposes. Clin Otolaryngol 2000;25:264-73.
5. Donaldson JA, Ducker LG. Anatomy of the ear. In: Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. London: WB Saunders Company; 1991. p. 591-991.

6. Campbell JB, Pearman K, Nahl SS. Basilar artery ectasia: a rare cause of sensorineural deafness. *J Laryngol Otol* 1986;100:333-5.
7. Schuknecht HF. Presbycusis. *Laryngoscope* 1955;65:402-19.
8. Gatehouse S, Gallacher JE, Lowe GD, Yarnell JW, Hutton RD, Ising I. Blood viscosity and hearing levels in the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1227-30.
9. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1996;27:41-50.
10. Bony-Westphal A, Petersen S, Hinrichsen H, Czech N, J Muller M. Increased plasma homocysteine in liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001;20:28-38.
11. Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev* 2002;1:95-111.
12. Turkkahraman S, Gok U, Karlıdag T, Keles E, Ozturk A. Findings of standard and high-frequency audiometry in workers exposed to occupational noise for long durations. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2003;10:137-42.
13. Abdulla S. Noise-induced hearing loss: the future is hear. Cochlear pharmacology and noise trauma: prevention and progress-a joint symposium organized by The Novartis Foundation and the European Commission Concerted Action Against Noise. The Novartis Foundation London, UK, 1-2 May 1998. *Mol Med Today* 1998;4:284-5.
14. Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, O'uchi T, Tokumaru A. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:873-7.
15. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Campbell KC, Riffenburgh RH. Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss. *Laryngoscope* 2002;112:1515-32.
16. Daugherty A, Zweifel BS, Sobel BE, Schonfeld G. Isolation of low density lipoprotein from atherosclerotic vascular tissue of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis* 1988;8:768-77.
17. Karlıdag T, Yalcin S, Ozturk A, Ustundag B, Gok U, Kaygusuz I, Susaman N. The role of free oxygen radicals in noise induced hearing loss: effects of melatonin and methylprednisolone. *Auris Nasus Larynx* 2002;29:147-52.
18. Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Nyyssonen K, Salonen R, et al. Supplementation with vitamin E but not with vitamin C lowers lipid peroxidation in vivo in mildly hypercholesterolemic men. *Free Radic Res* 2001;35:967-78.
19. Brockes C, Buchli C, Locher R, Koch J, Vetter W. Vitamin E prevents extensive lipid peroxidation in patients with hypertension. *Br J Biomed Sci* 2003;60:5-8.
20. D'Odorico A, Martines D, Kiechl S, Egger G, Oberhollenzer F, Bonvicini P, et al. High plasma levels of alpha- and beta-carotene are associated with a lower risk of atherosclerosis: results from the Bruneck study. *Atherosclerosis* 2000;153:231-9.
21. Romeo G, Giorgetti M. Therapeutic effects of vitamin A associated with vitamin E in perceptual hearing loss. *Acta Vitaminol Enzymol* 1985;7:139-43. [Abstract]
22. Cyrus T, Yao Y, Rokach J, Tang LX, Pratico D. Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice with established vascular lesions. *Circulation* 2003;107:521-3.
23. Biesalski HK, Wellner U, Weiser H. Vitamin A deficiency increases noise susceptibility in guinea pigs. *J Nutr* 1990;120:726-37.
24. Moat SJ, Bonham JR, Cragg RA, Powers HJ. Elevated plasma homocysteine elicits an increase in antioxidant enzyme activity. *Free Radic Res* 2000;32:171-9.
25. Shemesh Z, Attias J, Ornan M, Shapira N, Shahar A. Vitamin B12 deficiency in patients with chronic-tinnitus and noise-induced hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1993;14:94-9.
26. Graham IM, O'Callaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:577-87.
27. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1009-15.
28. Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997;20:295-300.