

# Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda Uyarılmış Potansiyellerin Eş Zamanlı Kan Şekeri, Serum ve Hücre İçi Magnezyum Düzeyleri ve Glikozillenmiş Hemoglobin ile İlişkisi

## Evoked Potentials in Type 1 Diabetic Children and Their Relation With Synchronous Blood Glucose, Serum and Intracellular Magnesium and Glycosylated Haemoglobin Levels

<sup>1</sup>Yasemin Karal, <sup>1</sup>Serap Tevhide Karasalihoğlu, <sup>2</sup>Nilda Turgut, <sup>3</sup>Cevat Naci Öner, <sup>4</sup>Filiz Tütüncüler

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>2</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup>Memorial Hastaneler Grubu, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Özet:** Tip I Diabetes Mellitus çocukluk çağının ciddi komplikasyonlar ile seyreden kronik metabolik hastalıklarından biridir. Bu çalışmanın amacı Tip I Diabetes Mellituslu çocuklarda erken dönemde santral sinir sistemi tutulumunun uyarılmış potansiyeller aracılığıyla değerlendirilmesi ve metabolik değişikliklerle ilişkisini saptamaktır. Çalışmaya 5-14 yaş arasında 31 Tip I Diabetes Mellituslu ve aynı yaş ve cinsiyette 35 sağlam çocuk alındı. Olgulardan 8 saat açlık sonrası HbA1c, kan şekeri, serum ve hücre içi magnezyum düzeyleri için kan örnekleri alındı. Tüm olguların otoskopik muayeneleri, işitme testleri ve uyarılmış potansiyel ölçümleri yapıldı. Gruplar metabolik parametreler, diabet süresi ve uyarılmış potansiyeller açısından karşılaştırıldı. Çalışma grubunun HbA1c ve kan şekeri değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, serum Mg değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ( $p<0.001$ ) Diabetik grubun görsel uyarılmış potansiyelleri ve işitsel uyarılmış potansiyellerinin anlamlı oranda bozulduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Her iki grup arasında duyuşsal uyarılmış potansiyel değerlerinde belirgin farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Diabetik gruptaki tüm bu etkilenmelerin serum ve hücre içi magnezyumu, eş zamanlı kan şekeri, diabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile ilişkili olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda diabette santral sinir sistemi tutulumu uyarılmış potansiyeller aracılığı ile gösterilebilen en erken bulgu olabileceği saptanmıştır. Bu etkilenmenin nedenleri arasında eş zamanlı kan şekeri ve diabetin süresi kadar glikozillenmiş hemoglobin, serum ve hücre içi magnezyum düzeyleri önemli de önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle uyarılmış potansiyeller ve kan magnezyum düzeyi ölçümlerinin HbA1c, kan şekeri ölçümlerinde olduğu gibi diabetin rutin takip programına alınması yararlı olacaktır.

**Anahar Kelimeler:** Diabetes Mellitus; Uyarılmış potansiyeller; Magnezyum; Çocuk

**Abstract:** Type I Diabetes Mellitus is a chronic disease associated with high morbidity and complications. The aim of this study was to evaluate central nervous system involvement by evoked potentials in diabetic children and identify the relation with metabolic disturbances. The study comprised of 31 Type I diabetic children with aged 5-14 years and 35 age and sex matched controls. Visual, brainstem auditory and somatosensory evoked potentials, otoacoustic emissions were recorded in all subjects. Metabolic control was evaluated in terms of glycaemia, glycosylated haemoglobin, serum and intracellular magnesium status. Groups were compared due to metabolic processes, disease duration and evoked potentials. In the diabetic group, serum glucose and HbA1c levels were higher and serum magnesium levels were lower ( $p<0.001$ ). There were significant abnormalities in the latency values of visual evoked potentials and brainstem auditory evoked potential waves in the diabetic group ( $p<0.05$ ). There was no statistical difference in somatosensory evoked potentials ( $p>0.05$ ). The significant difference of the evoked potentials in the diabetic groups was highly related with HbA1c and serum and intracellular magnesium levels as well as blood glucose levels and duration of diabetes ( $p<0.05$ ). In conclusion, central nervous system involvement, highly related with synchronous blood glucose, glycosylated haemoglobin, duration of diabetes, serum and intracellular magnesium levels may be the earliest complication in diabetes mellitus that can be detected by evoked potentials. We consider that serum and intracellular magnesium levels and evoked potentials will be useful in the routine follow up of diabetes mellitus.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Evoked potentials; Magnesium; Children

**ORCID ID of the author:** Y.K 0000-0003-0096-6676, S.T.K 0000-0001-2345-6789, N.T 0000-0001-9549-1196, C.N.Ö 0000-0001-1234-5678, F.T 0000-0003-3710-288X

Received 22.11.2019

Accepted 06.01.2020

Online published 12.05.2020

**Correspondence:** Yasemin KARAL- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye  
e-mail: [yaseminkaral@trakya.edu.tr](mailto:yaseminkaral@trakya.edu.tr)

**Cite this article as:**

Karal Y, Karasalihoğlu ST, Turgut N, Öner CN, Tutunculer F. Evoked Potentials in Type 1 Diabetic Children and Their Relation With Synchronous Blood Glucose, Serum and Intracellular Magnesium and Glycosylated Haemoglobin Levels, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(3)325-333: **Doi:** 10.20515/otd.650078

## 1. Giriş

Çocukluk çağının sık rastlanan endokrin hastalığı Tip I Diabetes Mellitus, genetik olarak yatkın kimselerde çevresel faktörlerin başlattığı, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır (1,2). Kısa dönemde hipoglisemi, hiperglisemi, ketoasidoz, uzun dönemde ise retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar gözlenmektedir (3). Diabetin periferik sinir sistemi üzerine etkileri iyi bilinirken, santral sinir sistemi üzerine olan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4).

Santral afferent ve efferent yollardaki bozulmanın tespiti amacıyla diabetli hastalarda uyarılmış potansiyel ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerde, periferik nöropatisi olan hastalarda santral sinir sistemini bozukluklarına daha sık rastlanmasına rağmen, nöropatisi olmayan hastalarda da uyarılmış potansiyellerin bozulabileceği gösterilmiştir. Glikozillenmiş hemoglobün (HbA1c) düzeylerinin diabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisi bilinirken, uyarılmış potansiyeller ile olan ilişkisi halen araştırmaktadır (5-7).

Diabetin komplikasyonlarından olan santral ve periferik nöropatiye, hipoglisemi ve hipergliseminin kadar, serum ve hücre içi magnezyum (Mg) düzeyi düşüklüğünün de neden olabileceği bildirilmiştir (8). Mg eksikliğinin başta adenilsiklaz olmak üzere pek çok enzimin aktivitesinde azalmaya, inositolün transmembran transportunda yavaşlamaya, intrasellüler sorbitol birikimine, inositol azalması ile Na-K ATPaz enzim aktivitesinde inhibisyona yol açmaktadır. Bu mekanizmanın diabetik komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9).

Diabetli hastalarda görülebilen işitme kaybının mikrovasküler bir komplikasyon değil, diabetin iç kulaktaki dış saçlı hücreleri etkileyerek işitme kaybına neden olduğu ve bunun erken dönemde transiently evoked otoacoustic emissions (TEOAE) ve distortion-product otoacoustic emissions (DPOAE) ile saptanabileceği bildirilmiştir (9,10). Total vücut Mg düzeyi düşüklüğünün de benzer

şekilde iç kulağı ve buradaki dış saçlı hücreleri etkileyerek işitmenin bozulmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (11).

Bu çalışmanın amacı Tip I Diabetes Mellituslu çocuk yaş grubundaki hastalarda, uyarılmış potansiyellerin ölçümleri ile santral sinir sistemi nöropatisini ortaya koymak ve bunların eş zamanlı kan şekeri, serum ve hücre içi Mg düzeyleri ve HbA1c ile ilişkisini araştırmaktır.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup TÜTF Yerel Etik Kurulu'ndan onay almıştır. Çalışmaya alınan çocuklar ve velileri bilgilendirilmiş, bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Anabilim Dalımızdan takipli, 5-14 yaş aralığında, en az 1 yıllık Tip I DM tanısı olan, 10'u erkek, 21'i kız toplam 31 çocuk çalışma grubuna, aynı yaş ve cinsiyette 21'i kız, 14'ü erkek toplam 35 sağlam çocuk kontrol grubuna alındı. Çalışma grubunda öz geçmişlerinde Tip I DM dışında kronik ve genetik hastalık olanlar, nörolojik bozukluğu bulunanlar, muayenesinde retinopati, nefropati ve vasküler hastalık bulgusu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda öz ve soy geçmişlerinde ototoksik ilaç kullanımı, kronik, genetik ve nörolojik bir hastalığı bulunmayanlar çalışmaya alındı.

Çalışma grubunda total günlük insülin dozu ortalama 1 IU/kg şeklinde olan olguların yaş, cinsiyet ve ağırlıklarına uygun diabetik diyetleri mevcut idi. Olgular HbA1c, kan şekeri, serum ve hücre içi Mg düzeyleri ve diabet süresine göre alt gruplara bölündü. HbA1c değeri < %9 olanlar (iyi kontrollü) H1, HbA1c değeri ≥ %9 olanlar (orta ve kötü kontrollü) H2, kan şekeri değeri <250 mg/dl'nin altında olanlar KŞ1, kan şekeri değeri ≥250 mg/dl olanlar KŞ2, serum Mg değeri <1.8 mg/ml olanlar M1, serum Mg değeri ≥1.8 mg/ml olanlar M2, hücre içi Mg

$\leq 4$  mg/dl olanlar HM1, hücre içi Mg'u  $>4$  mg/dl olanlar HM2, diabetes süresi  $<48$  ay olanlar S1, diabetes süresi  $\geq 48$  ay olanlar S2 olarak gruplandırıldı. Tüm olguların ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayeneleri yapıp tartı ve boy persantilleri işaretlendi. Daha sonra olgulardan 8 saatlik açlık sonrası HbA1c, kan şekeri, serum ve hücre içi Mg düzeyi için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Daha sonra sırasıyla olguların otoskopik muayeneleri ve işitme testleri, uyarılmış potansiyel ölçümleri (VEP, SEP, BAEP) yapıldı.

Glikozillenmiş hemogloblin (HbA1c) ölçümü Drew Hb Gold Analyser cihazında High Pressure Likid Cromotography (HPLC) yöntemi ile kan şekeri ve serum magnezyum ölçümleri Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model cihazla çalışıldı. Hücre içi (eritrosit içi) Magnezyum düzeyi ölçümü için kan örnekleri sabah erken saatte 0.04 ml %7.5'lik EDTA içeren tam kan sayımı tüplerine alındı ve Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (AAS) ile çalışıldı.

### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13) (Lisans no: wcp 1331. 00197) kullanılarak yapıldı. Bu amaçla  $\chi^2$  testi, Student T Testi, Kruskal Wallis Testi ve Mann-Whitney-U Testleri uygulandı.  $P < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

#### Demografik Bulgular

Çalışma grubuna yaş ortalaması  $10.22 \pm 2.7$  yıl olan 21 kız (%67), 10 erkekten (%33) oluşan 31 Tip I DM olgusu alındı. Olguların hastalık süresi ortalama  $48.51 \pm 22.9$  ay idi. Fizik muayenelerinde özellik saptanmayan olguların hepsinde boy ve tartı persantilleri 3-97 arasındaydı. Altı olguda ailede Tip I DM öyküsü mevcut iken, 3 olguda ailede Tip II DM öyküsü mevcuttu.

Kontrol grubu yaş ortalaması  $9.62 \pm 2.41$  yıl olan 21 kız (%60), 14 erkek (%40) toplam 35 sağlam çocuktan oluşturuldu. Fizik muayeneleri normal olan olguların tartı, boy, kan basınçları yaş gruplarına uygun değerler arasında saptandı. Olguların ailelerinde diabetes öyküsü yoktu. Çalışma ve kontrol grubu yaş, boy, tartı ve kan basıncı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### Biyokimyasal Bulgular

Çalışma ve kontrol grupları HbA1c, kan şekeri, serum Mg, hücre içi Mg değerleri açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunun HbA1c ve kan şekeri değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, serum Mg değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

**Tablo1.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerleri

|                      | Çalışma Grubu (n:31)         | Kontrol Grubu (n:35)        | p         |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------|
| HbA1c (%)            | $9.37 \pm 2.11$ (5.90-13.60) | $4.79 \pm 0.76$ (3.60-7.60) | $< 0.001$ |
| Kan Şekeri (mg/dl)   | $209 \pm 98$ (48-380)        | $89 \pm 8$ (71-107)         | $< 0.001$ |
| Serum Mg (mg/ml)     | $1.77 \pm 0.27$ (1.12-2.34)  | $2.01 \pm 0.20$ (1.60-2.50) | $< 0.001$ |
| Hücre içi Mg (mg/dl) | $4.13 \pm 0.91$ (1.10-5.53)  | $4.23 \pm 0.50$ (2.86-5.50) | AD        |

Sonuçlar; ortalama  $\pm$  SD (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. AD: Anlamlı değil

### VEP İncelemesi Bulguları

Çalışma grubunun VEP P100 latans ve amplitüd ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ( $p < 0.05$ ) ( $p < 0.001$ ). Ortalamalar ve karşılaştırmalar Tablo 2 de gösterilmiştir.

Çalışma alt gruplarında H1'de HbA1c ortalaması  $7.54 \pm 0.92$ , H2'de  $11.09 \pm 1.27$  saptandı. H1 VEP P100 latans ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun, H1 ve H2 grubunun VEP P100 amplitüdüleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2).

Kan şekeri ortalaması çalışma gruplarından KŞ1'de 142±55 mg/dl, KŞ2'de 314±38 mg/dl saptandı. KŞ1'de VEP P100 latans ortalaması 108.73±5.14 ms, amplitüd ortalaması 18.31±6.99 µV; KŞ2'de VEP P100 latans ortalaması 108.15±4.23 ms, amplitüd ortalaması 20.74±7.45 µV bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında KŞ1'de VEP P100 amplitüd ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05).

Serum Mg ortalaması çalışma gruplarından M1'de 1.56±0.19 mg/ml, M2'de 2.00±0.14 mg/ml bulundu. Serum Mg alt grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında M2 grubunun VEP P100 latansı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulundu (p<0.05). Her iki alt grubun VEP P100 amplitüdlерinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p<0.05) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının VEP Latans ve Amplitüd Karşılaştırmaları

| Dalgalar   | Çalışma Grubu (n=62)           |                                | Kontrol Grubu (n:70)           | p      |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| P 100 (ms) | 108.50±4.78 (99.90-125.10)     |                                | 106.80±3.88 (97.20-114.30)     | <0.05  |
| P 100 (µV) | 19.25±7.21 (6.00-37.60)        |                                | 24.40±9.05 (9.40-43.50)        | <0.001 |
|            | <b>H1 (n=30)</b>               | <b>H2 (n=32)</b>               |                                |        |
| P 100 (ms) | 109.02±4.60 (99.90-117.00)     | 108.02±4.97 (101.40-125.10)    | 106.80±3.88 (97.20-114.30)     | <0.05  |
| P 100 (µV) | 19.99±8.18 (6.00-37.60)        | 18.56±6.22 (6.00-28.70)        | 24.40±9.05 (9.40-43.50)        | <0.05  |
|            | <b>M1 (n=32)</b>               | <b>M2 (n=30)</b>               |                                |        |
| P 100 (ms) | 107.92±4.01 (101.70-114.90)    | 109.13±5.49 (99.90-125.10)     | 106.80±3.88 (97.20-114.30)     | <0.05  |
| P 100 (µV) | 18.45±6.25 (6.00-33.30)        | 20.11±8.14 (6.00-37.60)        | 24.40±9.05 (9.40-43.50)        | <0.05  |
|            | <b>HM1(n=26)</b>               | <b>HM2 (n=36)</b>              |                                |        |
| P 100 (ms) | 109.44±5.85 (99.90-125.10)     | 107.83±3.78 (101.40-114.90)    | 106.80±3.88 (97.20-114.30)     | <0.05  |
| P 100 (µV) | <b>18.55±8.57 (6.00-37.60)</b> | <b>19.76±6.13 (9.70-33.30)</b> | <b>24.40±9.05 (9.40-43.50)</b> | <0.05  |

Sonuçlar; ortalama ± SD (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Hücre içi Mg değerleri ortalaması çalışma gruplarından HM1'de 3.34±0.79 mg/dl, HM2'de 4.70±0.45 mg/dl bulundu. Hücre içi Mg değerlerine göre yapılan alt gruplarda HM1 VEP P100 latansı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulundu (p<0.05). Her iki alt grubun VEP P100 amplitüdlерinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı (p<0.05) (Tablo 2).

Diabet süresi ortalaması çalışma gruplarından S1'de 31.3±9.9 ay, S2'de 64.6±19.9 ay bulundu. S1'de VEP P100 latans ortalaması 107.80±3.86 ms, amplitüd ortalaması 19.79±6.84 µV; S2'de VEP P100 latans ortalaması 109.17±5.49 ms, amplitüd ortalaması 18.75±7.62 µV saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında S2 grubunun VEP P100 latansı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulundu (p<0.05). Her iki alt grubun VEP P100 amplitüdlерinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05).

### SEP İncelemesi Bulguları

Çalışma grubundaki olguların sağ SEP P40 latans ortalaması 37.80±4.15 ms, sol SEP P40 latans ortalaması 37.62±3.29 ms, sağ SEP N35 latans ortalaması 30.56±3.73 ms, sol SEP N35 latans ortalaması 30.38±3.43 ms olarak tespit edildi. Bu grupta bir olguda sol taraf SEP kaydı alınmazken, bir olguda hem sağ hem de sol taraf SEP kaydı alınmadı. SEP'i kayıtlanamayan taraflar ortalamaya alınmadı.

Kontrol grubundaki olguların sağ SEP P40 latans ortalaması 36.47±4.67 ms, sol SEP P40 latans ortalaması 36.55±5.59 ms iken, sağ SEP N35 latans ortalaması 29.97±3.77 ms, sol SEP N35 latans ortalaması 29.63±4.21 ms saptandı. Bu grupta bir olguda SEP kaydı iki taraflı olarak alınmadı. Bu olgu ortalamaya dahil edilmedi.

Çalışma grubu ve çalışma grubunun alt grupları, kendi aralarında ve kontrol grubu ile, SEP latansları açısından karşılaştırıldığında

M1 grubu ve kontrol grubu karşılaştırması dışında ( $p<0.05$ ), SEP P40, SEP N35 latans ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

### BAEP İncelemesi Bulguları

Çalışma grubu ve kontrol grubu BAEP dalga latans ve interval ortalamaları açısından

karşılaştırıldı. Buna göre çalışma grubundaki I. dalga latans ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışma ve kontrol grubunun I-III ve I-V intervallerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak kısaldığı saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının BAEP Latans Karşılaştırmaları

| Dalgalar        | Dalga Latansları(ms)<br>Çalışma Grubu (n=62) | Dalga Latansları (ms)<br>Kontrol Grubu (n=70) | p     |
|-----------------|--|---|-------|
| I. Dalga        | 1.70±0.15 (1.40-2.10)                        | 1.65±0.08 (1.50-1.90)                         | <0.05 |
| III. Dalga      | 3.74±0.19 (3.36-4.16)                        | 3.77±0.12 (3.54-4.08)                         | AD    |
| V. Dalga        | 5.60±0.28 (4.06-6.14)                        | 5.65±0.15 (5.32-5.98)                         | AD    |
| I-III İntervali | 2.03±0.15 (1.68-2.40)                        | 2.10±0.13 (1.72-2.38)                         | <0.05 |
| III-V İntervali | 1.89±0.13 (1.62-2.36)                        | 1.88±0.14 (1.52-2.26)                         | AD    |
| I-V İntervali   | <b>3.92±0.17 (3.54-4.52)</b>                 | <b>3.99±0.17 (3.62-4.40)</b>                  | <0.05 |

Sonuçlar; ortalama ± SD (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. AD: Anlamlı değil

Çalışma gruplarından H1'de BAEP dalga latans ve interval ortalamaları: I.Dalga: 1.69±0.17 ms, III.Dalga: 3.72±0.18 ms, V.Dalga: 5.60±0.17 ms, I-III intervali: 2.03±0.15 ms, III-V intervali: 1.88±0.12 ms, I-V intervali: 3.91±0.16 ms; H2'de I.Dalga:1.72±0.12 ms, III.Dalga:3.76±0.19 ms, V.Dalga: 5.60±0.36 ms, I-III intervali: 2.04±0.16 ms, III-V intervali: 1.90±0.14 ms, I-V intervali: 3.92±0.18 ms saptandı.Gruplar karşılaştırıldığında, H2 grubunun I. dalga latans ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulundu ( $p<0.05$ ). H1 grubu I-III intervali kontrol grubuna göre anlamlı oranda kısa bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışma gruplarından KŞ1'de BAEP dalga latans ve interval ortalamaları: I.Dalga: 1.71±0.16 ms, III.Dalga: 3.73±0.19 ms ve V.Dalga: 5.59±0.34 ms, I-III intervali: 2.02±0.14 ms, III-V intervali: 1.90±0.14 ms, I-V intervali: 3.92±0.18 ms; KŞ2'de I.Dalga: 1.70±0.12 ms, III.Dalga: 3.75±0.20 ms, V.Dalga: 5.62±0.16 ms, I-III intervali: 2.05±0.18 ms, III-V intervali: 1.87±0.11 ms ve I-V intervali: 3.92±0.17 ms saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında KŞ1'de I. dalga belirgin olarak uzun, I-III intervalinin KŞ1 grubunda anlamlı derecede kısa bulundu ( $p<0.05$ ).

Çalışma gruplarından M1'de BAEP dalga latans ve interval ortalamaları: I.Dalga: 1.73±0.14 ms, III.Dalga: 3.75±0.18 ms, V.Dalga: 5.58±0.35 ms, I-III intervali: 2.02±0.14 ms, III-V intervali: 1.88±0.15 ms, I-V intervali: 3.90±0.19 ms; M2'de I.Dalga: 1.68±0.15 ms, III.Dalga: 3.72±0.20 ms, V.Dalga: 5.62±0.19 ms, I-III intervali: 2.04±0.16 ms, III-V intervali: 1.89±0.10 ms, I-V intervali: 3.94±0.16 ms saptandı.M1 grubunun I.dalga latans ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun, I-III ve I-V intervalleri kontrol grubuna oranla belirgin derecede kısa saptandı ( $p<0.05$ ).

Çalışma gruplarından HM1'de BAEP dalga latans ve interval ortalamaları: I.Dalga: 1.67±0.14 ms, III.Dalga: 3.73±0.19 ms, V.Dalga: 5.53±0.34 ms, I-III intervali: 2.05±0.17 ms, III-V intervali: 1.86±0.10 ms, I-V intervali: 3.92±0.15 ms; HM2'deI.Dalga: 1.72±0.15 ms, III.Dalga: 3.74±0.19 ms, V.Dalga: 5.65±0.22 ms, I-III intervali: 2.02±0.16 ms, III-V intervali: 1.90±0.14 ms, I-V intervali: 3.92±0.19 ms saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında HM1'de I-V intervalinin, HM2'de I-III intervalinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).

Çalışma gruplarından S1'de BAEP dalga latans ve interval ortalamaları: I.Dalga:  $1.69 \pm 0.16$  ms, III.Dalga:  $3.71 \pm 0.17$  ms, V.Dalga:  $5.64 \pm 0.17$  ms, I-III intervali:  $2.01 \pm 0.14$  ms, III-V intervali:  $1.93 \pm 0.14$  ms, I-V intervali:  $3.95 \pm 0.14$  ms; S2'de I.Dalga:  $1.72 \pm 0.14$  ms, III. Dalga:  $3.77 \pm 0.20$  ms, V.Dalga:  $5.56 \pm 0.35$  ms, I-III intervali:  $2.05 \pm 0.17$  ms, III-V intervali:  $1.84 \pm 0.10$  ms, I-V intervali:  $3.89 \pm 0.18$  ms saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında her iki alt grubun da I. dalga latans ortalamaları kontrol grubuna göre uzun bulunmasına rağmen sadece S2 alt grubunun I. dalga latans ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. S1 grubunun I-III ve III-V intervalleri, S2 grubunun III-V ve I-V intervalleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa olarak saptandı ( $p < 0.05$ ).

#### TEAOE İncelemesi Bulguları

Çalışma grubu TEOAE reproduktibilite değeri ortalaması sağ ve sol kulak birlikte değerlendirildiğinde reproduktibilite değeri ortalaması  $\%81.41 \pm 18.65$  olarak bulundu. Kontrol grubu TEOAE reproduktibilite değeri ortalaması sağ ve sol kulak birlikte değerlendirildiğinde reproduktibilite değeri ortalaması  $\%83.47 \pm 13.47$  olarak saptandı.

Çalışma ve kontrol grubu TEOAE reproduktibilite değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### 4. Tartışma

Diabetes Mellitus komplikasyonlar ile seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. Hastalığın seyri esnasında nöropati, retinopati ve nefropati gelişmektedir. Nöropati prevalansı  $\%10-90$  arasında değişmektedir. (3).

Diabetik nöropatinin patogenezindeki mekanizmalar tam olarak çözümlenmiş olmasa da polyol yolu, non enzimatik glikolizasyon, myoinozitol metabolizması bozuklukları gibi metabolik faktörler, vasküler anormallikler suçlanmaktadır (3, 12). Diabette sadece periferik değil santral sinir sistemi de tutulmaktadır (5). Diabetik

hastalarda nöropati subjektif semptomlar ve geçici bulgularla çoğu zaman yıllar sonra ortaya çıkar. Klinik olarak normal olan bireylerde santral sinir sistemi tutulumu erken bulgu olabilir. Bunu saptamak amacıyla uyarılmış potansiyel ölçümleri yapılmaktadır (5,6).

Optik sinirin nöropatisi diabetes mellitusta sık görülmeyen bir bulgudur. Algan ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmada diabetli olgularda VEP dalga latansları ölçülmüş, diabetli grupta VEP P100 latansları kontrollere göre anlamlı oranda uzun saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde (14,15) diabetli olguların VEP P100 latansları kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur. Parisi ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmada ortalama diabet süresi 3 ay olan 14 Tip I DM olgusunda VEP P100 latansları kontrollere göre gecikmiş bulunmuştur. Ziegler ve ark.'nın (17) yaptıkları bir çalışmada diabetli hastaların VEP P100 dalga latansları ve HbA1c ve eş zamanlı kan şekeri arasında bir ilişki saptanamazken, diabetli grupta VEP P100 latansları kontrollere göre uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da diabet süresi 48 aydan uzun olan ve HbA1c düzeyi yüksek olan diabetli olgularda VEP P100 latansları kontrol grubuna göre uzun bulunurken, VEP P100 amplitüdüleri düşük olarak saptandı.

Literatürde (18,19) DM'li hastalarda tibial SEP değerlerini kontrol grubuna göre belirgin oranda gecikmiş saptayan çalışmaların aksine çalışmamızda diabetli hasta grubunda SEP değerlerini kontrol grubundan farklı saptamadık.

Diabetli hastalarda işitme siniri de etkilenmektedir (7,10). İşitmenin değerlendirilmesinde BAEP objektif bir testtir. BAEP'te I. dalganın koklear sinir, III. dalganın superior oliver kompleks ve V. dalganın inferior kollikulustan kaynaklandığı kabul edilmektedir (20). Klinik nöropati, odimetrik testlerle ortaya konulabilen işitme kaybı olarak değerlendirilirken, subklinik nöropatide işitme normal olarak değerlendirilir. BAEP ile santral işitme yollarında ileti gecikmesi saptanır. Diabetli hastalarda, özellikle yüksek frekanslarda

olmak üzere ilerleyici bilateral sensorinöral işitme kaybı gelişir (21). Wackym ve Linthicum (22) diabetik ve sağlıklı olguların temporal kemiklerini çalışmışlar ve bulgularını, olguların klinik durumları ve odimetrik testleri ile karşılaştırmışlar. Diabetik grupta işitmeyi daha kötü bulmuşlar ve mikroanjiopatiyi sadece bu grupta saptamışlardır.

Diabetik ratlarda BAEP'de I, III, V. dalga latanslarında, I-V intervalinde uzama olmaktadır (23). Buller ve ark. (24) yaptıkları çalışmada BAEP dalgaları ile HbA1c, kan şekeri ve diabet süresi arasında ilişki bulmamışlardır. Bu sonuçlara göre diabetik hastalardaki santral nöropati hem koklear sinir seviyesinde (I. dalga), hem de işitsel beyin sapı yolları düzeyinde (III. ve V. dalga) bulunmaktadır. I-V intervalinin uzaması santral ileti zamanını gösterdiğinden diabetteki işitme kaybının hem periferik, hem de santral olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda diabetli grubun BAEP I. dalga latansı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede uzun saptanırken, I-III ve I-V intervalleri diabetik grupta kontrollere göre belirgin olarak kısa saptandı. Bu kısalmanın koklear tutulumu gösterdiğini düşündüğümüz I. dalganın belirgin olarak uzamasından kaynaklandığı, III. ve V. dalgaların etkilenmediği görüldü. Yaptığımız çalışmada diabetik olguların TEOAE değerleri kontrollerden farklı bulunmadı. Koklear sinirin durumunu göstermede BAEP uygun bir test olmakla birlikte, kokleanın fonksiyonunu erken evrede değerlendirmek için DPOAE'nin kullanılmasının daha duyarlı olacağı düşünülmektedir (10,25).

Yaptığımız çalışmada, HbA1c düzeyine göre orta ve kötü kontrollü diabetlilerde BAEP I. dalga latansı kontrollere göre anlamlı derecede uzun bulundu. Bizim çalışmamızda literatürdeki gibi (26-28) BAEP'te I ve V. dalgalarda uzama ve I-III ve I-V'te kısalmanın HbA1c ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Virtaniemi ve ark.'nın (29) yaptıkları çalışmada mikroanjiopati varlığı ve diabet süresi uzamasının BAEP'teki dalga

uzaması ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda diabet süresi 48 aydan uzun olan olgularda BAEP I. dalga latansı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede uzun saptandı.

Hipergliseminin artmış renal Mg atılımına neden olduğu ve bu nedenle diabetik hastalarda hipomagnezemi geliştiği bilinmektedir (8). Çalışmamızda serum Mg düzeyleri diabetli grupta düşük saptandı. Serum Mg'u düşük olan grupta periferik nöropati bulgusu olmadan duyusal uyarılmış potansiyel ölçümleri uzamış olarak saptandı. Sheibe ve ark.'nın (30) yaptıkları çalışmada Mg'un kokleadaki mikrosirkülasyon ve sensörial ve nöronal hücreleri etkileyerek işitme kaybını önlediği gösterilmiştir. Çalışmamızda işitmesi normal olan ve serum Mg düzeyleri düşük olan diabetli grubun BAEP I. dalga latansı anlamlı olarak uzamış, buna bağlı olarak I-III ve I-V intervalleri kontrol grubuna göre kısalmış saptandı. Literatürde ciddi retinopatisi olup mikrovasküler komplikasyonları olmayan hastalarda hipomagnezemi gözlenmiştir (31). Yaptığımız çalışmada diabetli hasta grubunun VEP P100 amplitüdüleri kontrol grubunkilere göre düşük saptanırken, hücre içi Mg düzeyi düşük olan diabetik alt grupta VEP P100 latansları anlamlı olarak uzun bulundu.

## 5. Sonuç

Diabetli çocuklarda erken dönemde görsel, işitsel ve duyusal uyarılmış potansiyel değişiklikleri gelişmektedir. Bu değişikliklerin HbA1c, serum ve hücre içi Mg düzeyleri ve diabet süresi ile ilişkisi bulunmakla birlikte, özellikle kan Mg düzeylerinin bu değişikliklerde etkisinin belirgin olduğu saptandı. Bu bulgular ışığında özellikle Tip I DM'li çocukların takibinde gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması amacıyla uyarılmış potansiyel ölçümleri ve kan Mg düzeyleri ölçümlerinin de yapılması gerektiği düşünüldü. Diabetik hasta izleminde bu ölçümlerin rutin takip programına alınması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Pala Ö, Ünal B. Çocuk diabeti. In: Yenigün M, Ed. Her yönü ile diabetes mellitus'ta. *İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını* No:II; 1995. s.141-218.
2. Büyükdevrim AS. Tip-1 diabetik klinik yaklaşım. In: Büyükdevrim AS (Ed.). *Diabetes Mellitus I'de. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi ve Matbaası*; 1989. s.71-99.
3. Svoren BM, Jospe N. Diabetes Mellitus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2016. p. 2760-90.
4. Biessels GJ, Cristiano NA, Rutten GJ, Hammers FPT, Erkelens W, Gispen WH, et al. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats (Course of development and effects of insulin treatment). *Brain* 1999; 122:757-68.
5. Lee SS, Han HS, Kim H. Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes. *Turk Pediatri Ars*. 2017; 52:133-7.
6. Balta O, Sungur G, Yakin M, Unlu N, Balta OB, Ornek F, et al. Pattern Visual Evoked Potential Changes in Diabetic Patients without Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2017 Hindawi Article, 6 pages.
7. Radwan HM, El-Gharib AM, Erfan AA, Emara AA, et al. Auditory brain stem response and cortical evoked potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137:511-5.
8. Joy SS, George TP, Siddiqui K. Low magnesium level as an indicator of poor glycemic control in type 2 diabetic patients with complications. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13:1303-7.
9. Grafton G, Bunce CM, Sheppard MC, Brown G, Baxter MA, et al. Effect of Mg<sup>2+</sup> on Na<sup>(+)</sup>-dependent inositol transport. Role for Mg<sup>2+</sup> in etiology of diabetic complications. *Diabetes* 1992; 41:35-9.
10. Spankovich C, Long GR, Hood LJ. Early Indices of Reduced Cochlear Function in Young Adults with Type-1 Diabetes Revealed by DPOAE Fine Structure. *J Am Acad Audiol* 2019; 30:459-71.
11. Dolev E, Tamir A, Leventon G. Is magnesium depletion the reason for ototoxicity caused by aminoglycosides? *Med Hypotheses* 1983; 10:353-8.
12. Rojas DR, Kuner R, Agarwal N. Metabolomic signature of type 1 diabetes-induced sensory loss and nerve damage in diabetic neuropathy. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97:845-54.
13. Algan M, Ziegler O, Gehin P, Got I, Raspiller A, Weber M, et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989; 12:227-9.
14. Pozzessere G, Rizzo PA, Vale E, Mollica MA, Meccia A, Morano S, et al. Early detection of neurological involvement in type I DM and non-type I DM. *Diabetes Care* 1988; 11: 473-80.
15. Akıncı A, Deda G, Karagöl U, Teziç T, et al. Brainstem auditory evoked potential, visual evoked potential and nerve conduction velocity and their relation with HbA1c and  $\beta_2$  microglobulin in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Turkish J Ped* 1994;36:279-87.
16. Parisi V, Uccioli L, Parisi L, Colacino G, Manni G, Menzinger G et al. Neural conduction in visual pathways in newly diagnosed IDDM patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998;108:490-6.
17. Ziegler O, Guerci B, Algan M, Lonchamp P, Weber M, Drouin P, et al. Improved visual evoked potential latencies in poorly controlled diabetic patients after short-term strict metabolic control. *Diabetes Care* 1994; 17:1141-7.
18. Barros JI, Fachine FV, Montenegro Júnior RM, Vale OC, Fernandes VO, Souza MH, et al. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58:369-76.
19. Zheng W, He Y, Chen L. Correlation of current perception threshold and somatosensory evoked potential in diabetes. *Neurophysiol Clin*. 2012; 42:241-7.
20. Weihing J, Leahy N. Evoked Measurement of Auditory Sensitivity. In: Watkinson JC, Clarke RW (Eds.). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Volume 2: Paediatrics, The Ear, and Skull Base Surgery, Boca Raton: CRC Press* 2018 ch.52, 14 pages.
21. Krishnappa S, Naseeruddin K. A clinical study of age related hearing loss among diabetes patients. *Indian J Otol* 2014; 20:160-5.
22. Wackym PA, Linticum FH. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationships. *Am J Otol*. 1986; 7:176-82.
23. Liu DS, Gao W, Lin WW, Hao YY, Zhong LH, Li W et al. Effects of the Chinese Yi-Qi-Bu-Shen Recipe extract on brainstem auditory evoked potential in rats with diabetes. *J Ethnopharmacol* 2011;137:414-20.
24. Buller N, Shvili Y, Laurian N, Laurian L, Zohar Y, et al. Delayed brainstem auditory evoked responses in diabetic patients. *J Laryngol Otol* 1988; 102:857-60.
25. Wu HP, Guo YL, Cheng TJ, Hsu CJ, et al. Chronological changes in compromised olivocochlear activity and the effect of insulin in diabetic Wistar rats. *Hear Res*. 2010 1;270:173-8.
26. Obrebowski A, Pruszczyk A, Gawlinski M, Swidzinski P, et al. Electrophysiological hearing examinations in children and youngsters with insulin dependent diabetes. *Otolaryngologia Polska* 1999; 53:595-8.
27. Durmus C, Yetiser S, Durmus O. Auditory brainstem evoked responses in insulin-dependent (ID) and non-insulin-dependent (NID) diabetic subjects with normal hearing. *Int J Audiol* 2004; 43:29-33.
28. Uzun N, Uluduz D, Mikla S, Aydin A, et al. Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2006; 46:131-7.
29. Virtaniemi J, Laakso M, Karja J, Nuutinen J, Karjalainen S, et al. Auditory brainstem latencies

- in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Otolaryngol* 1993; 14:413-8.
30. Sheibe F, Haupt H, Vlastos GA. Preventive magnesium supplement reduces ischemia-induced hearing loss and blood viscosity in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:355-61.
  31. Kumar P, Bhargava S, Agarwal PK, Garg A, Khosla A, et al. Association of serum magnesium with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *J Family Med Prim Care* 2019; 8:1671-7.