

MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİSİ İLE YUMUŞAK DOKU DEĞİŞİKLİKLERİ

SOFT TISSUE CHANGES WITH DISTRACTION OSTEOGENESIS OF MAXILLOFACIAL REGION

Ayşegül APAYDIN¹, Byashmyrat YAZDURDIYEV²

ÖZET

Distraksiyon osteogenezi yöntemi son yüzyılda başlamış ve günümüze değin sürekli gelişim göstererek çok yaygın uygulama alanı bulmuştur. Uzun yıllar ortopedide uzun kemiklerin uzatılması amacı ile kullanılıyor iken, 1980'li yıllardan itibaren maksillofasial bölgede de çeşitli kemik deformasyonlarının rekonstrüksiyonlarında uygulanmaya başlanmıştır. Distraksiyon osteogenezi yöntemiyle kemik segmentlerine uygulanan germe kuvveti neticesinde, çevre dokularda "Distraksiyon Histogenezi" adı verilen adaptif değişiklikler başlamaktadır. Bu değişiklikler, aktif olarak, damarlar, ligamentler, gingiva, kartilaj, kas ve sinir dokularında meydana gelmektedir. Yumuşak dokulardaki uzama, Distraksiyon osteogenezi süreci içerisinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Kemik segmentleri ve yumuşak dokular orantısız olarak uzatılabilmektedir. Distraksiyon histogenezi, yumuşak dokuların kemikteki değişikliklere adapte olacak koşullarda, değişik biyolojik mekanizmalar sayesinde olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Maksillofasial bölge, distraksiyon osteogenezi, distraksiyon histogenezi, yumuşak doku değişiklikleri.

ABSTRACT

Beginning with the last century, the technique of distraction osteogenesis has showed a continuous improvement and found a wide spectrum of application era. It has already been used for years for the elongation of the long bones in orthopaedics; with the 1980s' it has also started to be used in maxillofacial surgery for the reconstruction of the various bone deformities. With distraction osteogenesis, some adaptive changes known as "distraction histogenesis" starts in the neighbouring soft tissues by the stretching force applied to the bone segments. These changes actively take place in the vessels, ligaments, gingiva, cartilage, muscle and nerve tissues. Lengthening in the soft tissues play an important role in the distraction osteogenesis process. Bone segments and soft tissues may be lengthened proportionally with each other. Distraction histogenesis occur by different biological mechanisms in which the soft tissues adapt to the changes in the bones.

Key Words: Maxillofacial region, distraction osteogenesis, distraction histogenesis, soft tissue changes

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

² İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi.

GİRİŞ

Maksillofasiyal bölgeyi ilgilendiren deformasyonlar geleneksel olarak çeşitli rekonstrüktif yöntemler ve ortognatik cerrahi işlemler ile düzeltilebilmektedir. Her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Konvansiyonel cerrahi yöntemlerin en önemli dezavantajlarından bir tanesi, kemiklerde yapılan değişikliğin kısa sürede gerçekleştirilmesi nedeni ile yumuşak dokuların bu hızlı değişime ayak uyduramamasıdır. Çeşitli konjenital deformitelerde uygulanan büyük kemik hareketleri sırasında kemiğin etrafındaki yumuşak dokuların, oluşan yeni pozisyona uyum göstermemesi; dejeneratif değişikliklere, fonksiyon ve estetik sorunlara yol açabilmektedir. Bu tip problemlerin ortadan kaldırılması amacıyla zaman içinde çeşitli yeni tekniklere başvurulmuştur. Yeni metodlar, gerek anterior-posterior, gerekse transversal ve vertikal deformiteler için geliştirilmiştir. Bu seçenek metodların biri de *Distraksiyon Osteogenezisi (DO)* olarak adlandırılan kemik uzatılması yöntemidir (1-4).

Bu yöntem ile kemik segmentlerinde ani bir değişiklik olmaksızın belirli bir süre içerisinde yeni ve sağlıklı dokular elde etmek mümkün olmaktadır. Bu teknik, yeni kemik dokusu elde etme ve kemik hacmini arttırmak amacıyla yapılmakla birlikte; bu sırada uzatılan bölgeye komşu yumuşak dokularda da, kemik gelişimine paralel olarak bir takım hacimsel değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler *Distraksiyon Histogenezisi (DH)* olarak isimlendirilir (5-9). Bu yazımızda; distraksiyon osteogenezisi ile yapılan klinik ve deneysel çalışmalar değerlendirilerek; yumuşak dokularda olan değişiklikler literatür bilgileri eşliğinde derlenmiştir.

Distraksiyon Osteogenezisi: Yapay bir kırık oluşturularak, bir cihaz aracılığı ile, kemik bölümlerinin birbirinden yavaş yavaş uzaklaştırılması ve aradaki boşlukta yeni kemik oluşturma tekniğidir. Spesifik olarak DO, kemik segmentlerine germe kuvveti uygulandığı zaman başlar. Germe kuvveti, distraksiyon vektörüne paralel yeni kemik oluşumu uyarır ve kemik segmentleri ile bağlantılı olan dokularda da gerilme oluşturur (10-12).

Distraksiyon Histogenezisi: Kemiğe uygulanan distraksiyon kuvvetinin çevre yumuşak dokularda oluşturduğu adaptif değişikliklere verilen isimdir. Kemikteki uzamaya paralel olarak yumuşak dokularda da bir uzama söz konusudur. Kemik distraksiyonu esnasında oluşan gerilim kuvveti etkisi altında dişeti, damarlar, ligamanlar, kıkırdak, kas ve

sinir dokuları aktif histogenetik değişikliklere uğramaktadır (13, 14).

DH süreci kemik segmentlerine distraksiyon kuvveti uygulandığı zaman başlar. Değişik yumuşak doku tipleri rejenerasyonun elastisitesine ve kapasitesine bağlı olarak distraksiyona değişik cevaplar verirler (15).

DH esnasında, iki ana, uyum gösterme mekanizması bulunmaktadır (2-4,7):

- 1- Dejeneratif değişikliklere verilen yumuşak doku rejenerasyon cevabı.
- 2- Genel hücresel proliferasyon ve büyüme sonucunda oluşan neohistogenezis.

KAS DOKUSU

1. İskelet kası: Kraniyofasiyal distraksiyon esnasındaki adaptif değişikliklerin, distraksiyonun enerji kaynakları ve protein sentezi sistemleri üzerine olan etkisiyle meydana geldiği, bu konuya ilişkin çalışmalarda açıklanmaktadır. Guerrissi ve ark. (16) tavşanlarda yaptıkları bilateral mandibuler distraksiyon esnasında kas dokusunda yapısal değişiklik saptamamışlar ancak, kas dokusunda metabolik ve biyosentez aktivitelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Fisher ve ark. (6) köpek mandibulasında yaptıkları distraksiyonda, çiğneme kaslarındaki değişiklikleri incelemişler ve distraksiyon yönüne paralel olan digastrik kasta distraksiyon boyunca geçici bir atrofi gözlemlemişler. 48 günlük bir konsolidasyon süresi sonrasında rejenerasyon meydana geldiğini belirtmişlerdir. Distraksiyon yönüne dik olan masseter kasında ise 20 mm'lik bir uzatma sonucunda hafif bir atrofi meydana gelmiş ve bu fiksasyon süresince devam ettiğini saptamışlardır. Samchukov ve ark. (9) yaptıkları köpek mandibula uzatmalarında, kastaki ilk değişikliğin satelit hücrelerin artışı ile karakterize olduğunu ve bu satelit hücrelerin neohistogenezisi ile kasın uzunluğunda artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, mevcut kas hücrelerine yeni sarkomerlerin eklendiğini de bildirmişlerdir. İlizarov (3) ise, germe-stres etkisindeki kas gelişimi, sadece önceden var olan kas liflerinde meydana gelen miyofibrilogenез ile değil, ayrıca yeni kas dokusunun oluşumu ile meydana geldiğini ifade etmektedir. Yeni oluşan kas liflerinde miyofibrillerin ve sarkomerlerin aktif oluşumu belirtilmiştir (17).

Tüm bu eksperimental çalışmalar sonucunda gerim-stress etkisiyle **çizgili kas** dokusundaki artma, uzama ve kalınlaşmanın üç yoldan olduğu anlaşılmıştır (3, 18, 19):

- 1- Miyofibrosentez aktivasyonu ile mevcut olan kas kitlesinin interkalar büyümesi oluşmaktadır.
- 2- Mevcut kasın nükleer ve sarkoplazmik komponentlerinin differansiyasyonu ile oluşmuş miyoblastlar ile karakterize yeni kas dokusu gelişmektedir.
- 3- Tamamen bağımsız yeni kas dokusu oluşmaktadır.

2. Düz kas: Gerim-stres sonucu kan damarları civarında düz kas oluşumu artmaktadır. Yapılan eksperimental çalışmalar sonucunda, uzayan düz kas hücrelerinde üç önemli değişiklik olduğu anlaşılmıştır (17, 20-22):

- 1- Düz kas hücreleri arasındaki bağlantı sayısı ve biyosentetik aktivasyonları artmaktadır.
- 2- Arter duvarında yeni elastik yapılar oluşmaktadır.
- 3- Düz kas hücreleri sirküler konfigürasyondan longitudinal dizilime geçmektedirler.

Kas hücreleri distraksiyona büyüme ile cevap verirler, fakat bu cevap uzatma işlemi bittikten sonra sona erer. Simpson ve ark. (42) distraksiyon hızlarına göre kas cevabını değerlendirmişler ve en iyi kas cevabı için, optimal kemik formasyonu için gereken hızlardan daha düşük hızlara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Distraksiyon osteogenezi için en uygun değer olan 1mm'lik hızlarda bile kas hasarı oluşabilmektedir. 1mm'den fazla olan distraksiyon hızlarında kas lifleri arasında fibröz doku proliferasyonu meydana gelebilmektedir (3).

DO yumuşak dokulardaki adaptif değişiklikleri içeren çalışmalarda, distraksiyon alanında kemiğe komşu diğer dokuların incelenmeleri sonucunda şu bulgular elde edilmiştir.

Bağ dokusu: Distraksiyon sırasında bağ dokusunda fibroblast biyosentezi önemli oranda artmaktadır (11, 12, 17). Gerilim baskısı altındaki fasyaların fibroblast biyosentezi 100 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Distraksiyonun 7. günündeki fasyasının 1 cm³'deki fibroblast sayısı normalden iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (19).

Deri: Derinin bazal hücrelerinin silindirik şekil alarak, hiperkromatik nukleuslarının distraksiyonun

longitudinal aksına göre yerleştiği ve bazal seviyede mitoz bölünmenin başladığı saptanmıştır (12, 24). Derinin bazal hücre katmanlarında (skuamöz, granüler ve korneal katlarında) büyüme yaklaşık olarak 10 kat artmaktadır. Derideki kıl folikülleri, sebace ve ter bezleri hipertrofiye olmakta ve sayıca artmaktadır (17, 23).

Sinir dokusu: İlizarov ve bazı Rus araştırmacılar, periferel sinirlerin de distraksiyona yanıt verdiklerini göstermişlerdir (4, 7, 9). McCarthy ve ark. (20) sıgırlarda distraksiyon uygulayarak periferel sinirlerdeki cevabı elektron mikroskopunda incelemişlerdir ve %10'dan düşük uzatmalarda miyelin dejenerasyonu ve %20'den fazla uzatmalarda aksoplazmik değişimler meydana geldiğini saptamışlardır. Makarov ve ark. (24) yaptıkları araştırmada, distraksiyon bölgesi bütün periferel sinirlerde lif boylarında uzamalar olduğunu saptamışlardır. Fakat iletim hızlarında azalmalar olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek hızlı ve fazla uzatmalarda belirgin değişimler görülmüştür ve nöromusküler hasar olasılığı daha da artmaktadır.

Bu çalışmalar ışığı altında, özetlemek gerekirse, distraksiyon neticesinde sinir dokusunda, mevcut sinirlerde interkalar büyüme ve yeni sinir fibrilleri oluştuğu söylenebilir (10, 24-26).

Ekstremitte uzatması ve ciddi ortopedik deformitelerin düzeltilmesi gibi büyük uzatma gereken olgularda periferik sinire ilişkin çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar çeşitli araştırmacılar tarafından aksonal şişlik, miyelinli fibril kaybı ve Wallerian dejenerasyon gibi değişiklikler olarak rapor edilmiştir (24, 26). Distraksiyon osteogenezisinde her hangi bir sinir komplikasyonu meydana geldiğinde tedavinin bırakılması ve sinirin dekompresyonu gerekmektedir (27, 28).

Dişeti dokusu: Distraksiyon esnasında dişeti dokusu devamlılığının sağlanabilmesi için benzer mekanizmalar devreye girmektedir. Örneğin, ciddiyetine bağlı olarak inflamasyonla birlikte doku irritasyonu sonrasında dejenerasyon ve skarla iyileşme veya hücresel proliferasyon olmaktadır. Distraksiyonun stimülatör etkisi neticesinde yumuşak dokunun uzamaya uyum göstermesi ile neohistogenezis oluşmaktadır. Distraksiyon esnasında ve konsolidasyon evresinin ilk haftasında dişeti dokusunda hafif inflamatuvar ve reaktif değişiklikler görülmektedir. Konsolidasyon evresinin 2. ve 8. haftaları arasında mastikatör mukozanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü devam ettirmek için

neohistogenezis ile rejeneratif değişiklikler olmaktadır (29, 30).

Dişeti dokusu, travmanın derecesine bağlı olarak, yaralanmaya üç farklı şekilde yanıt vermektedir. Travma minimal ise ve inflamatuvar yanıt yoksa, dişeti hiperkeratinizasyonu gibi hafif adaptif değişiklikler olabilmektedir. Eğer yaralanma inflamatuvar bir reaksiyona neden olursa, iyileşme cevabı olmaktadır. Sonuç olarak; DO ile dişeti dokusunun tam rejenerasyonu veya dokunun skar ile iyileşmesi görülmektedir (31-33).

Periodontal doku: DO uygulaması sırasında diş ve diş soketinin arasındaki ilişki, ortodontik tedavi sırasında meydana gelen ilişkiye benzer. Kemiğe doğrudan uygulanan distraksiyon kuvvetleriyle dişin periodontal ligamanına iletilen kuvvetler aynı olmadığından, kemik segmentinin hareket miktarı ile dişler arası mesafenin artış miktarı aynı olmayacaktır. Bunun sonucu, bir tarafta baskı altında kalan ligaman diğer tarafta ezilir. Baskı altındaki tarafta rezorpsiyon olurken, diğer tarafta yeni kemik oluşumu başlamaktadır (9, 34-37).

SONUÇ

DO yönteminin çeşitli avantajları vardır. Diğer yöntemlere göre daha az invaziv bir yöntem olması, kemik mobilizasyonu oluşturan diğer konvansiyonel yöntemlere oranla daha az komplikasyon oluşmasını sağlar. Çok genç hastalarda standart tekniklerden daha erken yaşlarda uygulanabilmektedir. Relaps oranları diğer tekniklerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Kemikteki değişiklikler yavaş-yavaş gerçekleştirildiği için; yumuşak dokuların sert dokunun yeni şekline uyması da diğer cerrahi işlemlere oranla daha iyi olmaktadır (38-42).

DO vücudun kendi iyileşme potansiyelinin kullanıldığı rejeneratif yöntemlerden biri olması sebebiyle, uygun endikasyon olduğunda çok başarılı sonuçlar veren ve birçok yeni çalışmaya açık bir konu olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ilizarov GA, Ledyayev VI. The replacement of tubular bone defects by lengthening distraction osteotomy of the fragments. *Clin Orthop* 1992; 280: 7-14.
2. Ilizarov GA. Clinical application at the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop* 1990; 250: 8-17.
3. Ilizarov GA. *Transosseous Osteosynthesis: Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue*. Berlin: Ed by Green, Springer-Verlag; 1992.
4. Ilizarov GA.: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989; 239: 163-72.
5. Castano FJ, Troulis MJ, Glowacki J, Kaban LB, Yates KE. Proliferation of masseter myocytes after distraction osteogenesis of the porcine mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 302-7.
6. Fisher E, Staffenberg DA, McCarthy JG, et al.: Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 366-72.
7. Ilizarov GA.: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989; 238: 249-54.
8. Lee YL, Chung YC, Cung CH, Chi JG, Suh YL.: Effect of tibial lengthening on the gastrocnemius muscle. A histopathologic and morphometric study in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1993; 64 (6): 688-92.
9. Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Cranifacial distraction osteogenesis*. ABD, Missouri: Mosby, Inc.; 2001.
10. Makarov MR, Harper RH, Cope JB, Samchukov ML. Evaluation of inferior alveolar nerve function during distraction osteogenesis *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 1417-21.
11. McCormick S. Distraction osteogenesis. *Dentistry Today* 1996;15: 22-34.
12. McCormick SU, Grayson BH, McCarthy JG, Staffenberg DA. Effect of mandibular distraction on the temporomandibular joint: part II: clinical study. *J Craniofac Surg* 1995; 6: 364-67.
13. McCormick SU, McCarthy JG, Grayson BH, et al. Effect of mandibular distraction on the temporomandibular joint: part I: canine study. *J Craniofac Surg* 1995; 6: 358-62.

14. Yasui N, Kojimoto H, Shimuzu H, Shimomura Y. The effect of distraction upon bone, muscle and periosteum. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 563-7.
15. Murray JH, Fitch RD. Distraction histogenesis: principles and indications. *J Am Acad Orthop Surg* 1996; 4: 317-22.
16. Guerrissi J, Ferrentino G, Margulies D, Fiz D. Lengthening of the mandible by distraction osteogenesis: experimental work in the rabbits. *J Craniofac Surg* 1999; 5: 313-21.
17. Makarov MR, Samchukov ML, Cope JB, Muirhead DE. In Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Craniofacial distraction osteogenesis. The Effect of Gradual Traction on Skeletal Muscles*. ABD, Missouri: Mosby, Inc.; 2001.
18. Bernd F, Eva NJ, Arnd L, Niggemeyer FA, Wolfgang R. Changes in canine skeletal muscles during experimental tibial lengthening. *Clin Orthop* 2000; 323: 261-72.
19. Hayatsu K, Deyne PGD.: Muscle adaptation during distraction osteogenesis in skeletally immature and mature rabbits. *J Orthop Res* 2001; 19: 897-905.
20. McCarthy JG, editor. *Distraction of the Craniofacial Skeleton*. New York: Springer Inc.; 1999.
21. Gülşen M, Toğrul E, İçinde Çakmak M, Kocaoğlu M, editor. *İlizarov cerrahisi ve prensipleri: İlizarov Yönteminin Biyolojik Temelleri*. İstanbul: Tıp Kit; 1999.
22. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE, Samchukov ML, Cherkashin AM, Cope JB.: Distraction osteogenesis: history and biologic basis of new bone formation. Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics. Carol Stream, *Quintessence* 1998; 3: 65-9.
23. Orban B. Orban's Oral Histology and embryology, 7th ed, St. Louis, CV Mosby, p202, 1972.
24. Makarov MR, Samchukov ML, Cope JB: *The effect of gradual traction on peripheral nerves*. In Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors: *Craniofacial Distraction Osteogenesis*. ABD, Missouri: Mosby Inc.; 2001.
25. Block MS, Daire J, Stover J, Matthews M. Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 652-8.
26. Wang XX, Wang X, Li ZL. Effects of mandibular distraction on the inferior alveolar nerve: An experimental study in monkeys. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 2373-81.
27. Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve: acute effects of stretching on rabbit nerve. *J Bone Joint Surg* 1970; 52B: 354-403.
28. Wall EJ, Massie JB, Kwan MK, et al. Experimental stretch neuropathy: changes in nerve conduction under tension *J Bone Joint Surg* 1992; 74B: 126-32.
29. Coleman SS, Stevens PM. Leg lengthening. *Clin Orthop* 1978; 136: 92-6.
30. Cope JB, Samchukov ML, Muirhead DE. In Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Craniofacial Distraction Osteogenesis. The effect of gradual distraction on gingival tissue*. ABD, Missouri: Mosby Inc.; 2001.
31. Stucki-McCormick SU: The effect of distraction on the temporomandibular joint. In McCarthy JG (Ed), *Distraction of the Craniofacial Skeleton*, Springer-Verlag, 1999.
32. Yen SL, Shang W, Shuler C, Yamashita DD. Orthodontic spring guidance of bilateral mandibular distraction in rabbits. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120: 435-42.
33. Gosain AK. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 278-86.
34. Arun T, Kayhan F, Kızıltan M. Treatment of condylar hypoplasia with distraction osteogenesis: A case report. *Angle Orthodontist* 2002; 72: 371-8.
35. Constantino PD, Friedman CD, Shindo ML, et al. Experimental mandibular regrowth by distraction osteogenesis: Long-term results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 511-9.
36. Constantino PD, Friedman CD. Distraction osteogenesis. Applications for mandibular regrowth. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1433-41.
37. Dean A, Alamillos F. Mandibular distraction in temporomandibular joint ankylosis. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 2021-8.

38. Kruse-Lösler B, Meyer U, Flören C, Joos U: Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1452-63.
39. Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bulletin of the Hospital For Joint Diseases Orthopaedic Institute*, 1988; 48: 1-12.
40. Matano T, Tamai K, Kurokawa T. Adaptation of skeletal muscle in limb lengthening: a light diffraction study on the sarcomere length in situ. *J Orthop Res* 1994; 12: 193-202.
41. McCarthy JG, Schreiber JS, Karp NS, et al. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 1-8.
42. Simpson AHRW, Williams PE, Kyberd P, Goldspink G, Kenwright.: The response of muscle to leg lengthening. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995; 77-B: 630-6.

Yazışma Adresi:**Prof. Dr. Ayşegül APAYDIN**

İstanbul Üniversitesi

Dişhekimliği Fakültesi

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerahisi Anabilim Dalı

e-mail: apaydin@istanbul.edu.tr

Tel: 0212 414 20 20 / 30308