

HEREDİTER GİNGİVAL FİBROMATOZİS

HEREDITARY GINGIVAL FIBROMATOSIS

*Sermet ŞAHİN**

N. Işıl SAYGUN†

ÖZET

Hereditör gingival fibromatozis (HGF); maksiler ve mandibuler dişetinin iyi huylu fibröz büyümesi ile karakterize, nadir görülen genetik geçişli bir hastalıktır. Gingival fibromatozis ve genetik geçişli geniş bir hastalık grubunun beraber gözükmesi durumunda, bir sendrom olarak tanımlanır. Bu derleme; HGF'nin teşhisi, histopatolojik özellikleri, bilinen biyolojik mekanizmaları, genetik özellikleri ve tedavisi üzerine yoğunlaşacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör gingival fibromatozis, dişeti büyümesi, biyolojik mekanizma, histopatolojik özellik, tedavi

SUMMARY

Hereditary gingival fibromatosis is a rare, genetically inherited overgrowth condition that is clinically characterized by a benign fibrous enlargement of maxillary and mandibular gingiva. A syndromic association between gingival fibromatosis and a wide variety of other genetically inherited disorders has been described. This review will focus on diagnosis, the histopathologic characteristics, the known biologic mechanisms, genetic features and treatment of HGF.

Keywords: Hereditary gingival fibromatosis, gingival hyperplasia, biologic mechanism, histopathological characteristic, treatment

Makale Gönderiliş Tarihi : 14.05.2007

Yayına Kabul Tarihi : 30.07.2008

* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dişhekimliği Bilimleri Merkezi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.*

† *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dişhekimliği Bilimleri Merkezi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.*

HEREDİTER GİNGİVAL FİBROMATOZİS

Hereditör gingival hiperplazi, hipertrofik gingiva, elephantiasis gingiva ve familial gingival fibromatozis olarak da bilinen hereditör gingival fibromatozis (HGF); dişeti dokularının fibröz proliferatif büyümesi ile karakterize nadir bir hastalıktır. 1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflamasına göre; plağa bağlı olmayan genetik orjinli dişeti hastalığı grubuna girmektedir²⁴. Genellikle tek başına görülmesine rağmen; Zimmermann-Laband sendromu, Murray-Puretic-Drescher sendromu, Rutherford sendromu, Cowden sendromu, Cross sendromu, Ramon sendromu, Jones sendromu, Prune-belly sendromu, hipertrikozisli HGF ve belirli yüz hatlı HGF gibi birçok multi-sistem sendromlarının bir klinik bulgusu olarak da görülebilmektedir (Tablo-I)^{2, 4, 6, 9, 11, 16, 19, 20, 26, 36}.

duğu rapor edilmiştir^{4-7,11,22,25,26}. Dişeti büyümelerine rağmen alveol kemiğinin etkilenmediği gösterilmiş⁵, fakat dişetindeki kontur artışıların plak birikimini artırarak periodontitise neden olabileceği belirtilmiştir¹⁸.

HGF'ler yapılarına göre iki gruba ayrılır: Nodüler yapı; dişetinde lokalize ve multiple şekilde büyümelerle karakterizedir. En yaygın tip olan simetrik yapıda ise; benzer büyümeler vardır. Her grupta da dişeti büyümelerinin şiddetine göre dişlerin kuronlarını örttüğü gösterilmiştir^{5,6}.

HGF'de dişeti büyümeleri genellikle daimi dişlerin erupsiyonu esnasında görülse de, süt dişlerinin erupsiyonunda da, hatta nadir olarak yeni doğanlarda da görülebilmektedir^{6,25}. Oluşan dişeti büyümelerinin en yaygın etkileri; diastemalar, dişlerde malpozisyonlar, süt dişlerinde sür-

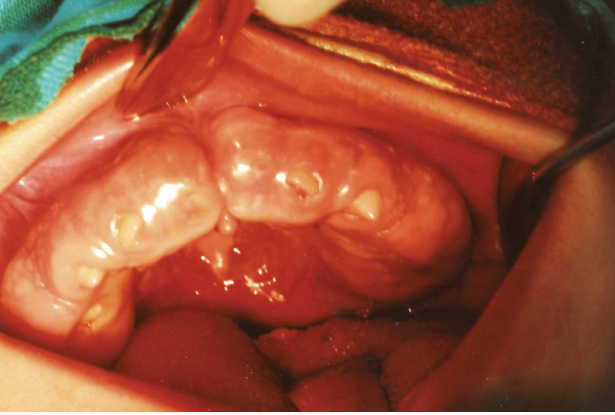
Tablo I: HGF ile görülen sendromlar^{8,11,18}

Sendrom	Kalıtım	Hereditör Gingival Fibromatozisten (HGF) Ayrı Özelliği
Klippel-Trenaunay-Weber	Otozomal dominant/ Otozomal resesif	Yüz,oral mukoza ve periodonsiyumda hemanjiyom
Cowden	Otozomaldominant/ Otozomal resesif	Multiple hamartomas
Hipertrikozisli GF	Otozomal dominant	Hipertrikozis, mental retardasyon
Zimmermann-Laband	Otozomal dominant	Kulak ve burun defektleri, displastik tırnaklar, hipoplastik terminal falanglar, eklem hiperekstensibilitesi, hepatosplenomegaly
Murray-Puretic-Drescher (Jüvenil hyalin fibromatozis)	Otozomal resesif	Multiple hyalin fibromatozis, terminal falanglarda osteolizis, tekrarlayan enfeksiyonlar, erken ölümler, gelişme geriliği
Rutherford	Otozomal dominant	Korneal opasite, gecikmiş diş sürmeleri
Belirli yüz hatlı GF	Otozomal resesif	Makrocefali, hipertelorizm, kalın kaşlar, aşağı eğimli palpebral fissürler, yassı burun kemiği, derin damak kubbesi
Ramon	Otozomal resesif	Cherubism, hipertrikozis, mental yetersizlik, epilepsi, gelişme geriliği, jüvenil romatoid artrid, oküler anormallikler
Cross	Otozomal resesif	Mikroftalmi, mental retardasyon, atetozis, hipopigmentasyon
Jones	Otozomal dominant	İlerleyici sağırılık
Prune-Belly	Otozomal dominant/ Otozomal resesif	Abdominal kasların yokluğu, üriner sistem anormallikleri, fasiyal dimorfizm
Costello	Otozomal resesif	Disfaji, karakteristik yüz hatları, boy kısalığı, gelişim getriliği, kalın dudak, mental retardasyon, gevşek cilt, büyük ağız, konjenital kalp hastalıkları
Ectro-amelia	Otozomal dominant/ Otozomal resesif	Fasiyal anomaliler, atrial septal defekt, unilateral ectrodactyly

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Toplumda 1:175000 oranında görülen, kadınların ve erkeklerin eşit etkilendiği bir hastalıktır²⁹. Dişeti büyümeleri bazen generalize olup, her iki çenede, hem bukkal hem de lingual bölgeyi etkileyebilmekte (Resim 1) veya bazen de lokalize olup sadece özel bir bölgede (maksiller tüber bölgesi, alt molarların labial bölgesi, mandibular anterior labial bölge) bulunabilmektedir (Resim 2). Büyüyen dişetlerinin normal renkte, fibröz yapıda, sıkı, yoğun stippling görüntü veren, genellikle kanamasız ve asemptomatik ol-

me gecikmeleri, çapraz ve açık kapanışlar ve açık dudak postürleridir^{4, 6, 12, 13, 20, 21, 22}. Lezyonların dişlerin kuronlarını örtecek kadar şiddetli olduğu durumlarda estetik ve fonksiyonel problemler de ortaya çıkabilmektedir. Büyümeler çok yoğun olarak hem daimi hem de süt diş erupsiyonlarında görülürken, erişkin yaşta büyüme ya yok, ya da çok az izlenmiştir⁶. Bittencourt ve arkadaşları⁵ adolesans boyunca seks hormonlarının etkisiyle diş eti büyümelelerinin daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Dişsizlikte HGF'nin yok olduğu veya gerilediği gösterilmiştir^{6,12,18,22},



Resim 1: Generalize HGF.



Resim 2: Lokalize HGF.

bu da HGF'nin oluşması için dişlerin varlığına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

GENETİK ÇALIŞMALAR

HGF genel olarak otozomal dominant kalımsal bir hastalıktır, ancak birçok çalışmada otozomal resesif de olabileceği gösterilmiştir^{6,8,11,14,16,23,31}. Bazı kromozom ve kromozom bölgelerinin HGF ile ilişkili mutasyona uğramış genler içerebileceği gösterilmiştir¹⁸ (Tablo-II).

yapılan genetik çalışmalar sorumlu genin; 2. kromozomun 2p21-22, 2p22.3-p23.3 ve 5. kromozomun 5q13-q22 bölgelerinde lokalize olduğunu göstermiştir^{16,17,37,38}. Ancak Casavecchia ve arkadaşları⁸ HGF'li ve agresif periodontitisli aynı aileden üç bireyde yaptıkları incelemede 2p22 ve 5q13q22 kromozomlarında genetik bir işaret bulamamışlar ve bu ailede HGF etiolojisine başka bir kromozomun etken olabileceğini belirtmişlerdir. HGF ile ilgili ilk genetik çalışmayı Martelli ve arkadaşları, her birinde

Tablo II: HGF ile ilişkili genlerin kromozomal bölgeleri¹⁸

Tipi	Kalıtım	Sendrom	Bölge	Mutasyon
NS	AD	-	2p21-p22	SOS-1
NS	AD	-	5q13-q22	Belli değil
NS	AD	-	2p22.3-p23.3	Belli değil
S	AD	Nörofibromatozis	17q11.2	Nörofibromin
S	AD	Costello Sendromu	11p13.3	H-Ras
S	AR	İnfanal sistemik hyalinozis/ Jüvenil hyalin fibromatozis	4q21	Kapiller morfogenezis protein 2
S	Belli değil	Mental retardasyon	2p13-p21	Kısmi dublikasyon
S	Belli değil	Ectro-amelia Sendromu	7q	İnterstitial silinme
S	Belli değil	Belli değil	14q22-q32	Duplikasyon
S	AR	Cherubism	8	Belli değil
S	AD/AR	Hipertirikozis	Xq24-q27.1	Belli değil

NS: sendromsuz, S: sendromlu, AD: otozomal dominant, AR: otozomal resesif

Genetik çalışmalar HGF'nin genetik olarak heterojen karakterde olduğunu göstermişlerdir³⁷. Son zamanlardaki çalışmalarda HGF'nin etiolojisinde SOS-1 (son-of-sevenless-1) genindeki bir mutasyonun etkili olduğu belirtilse de bu hipotezi onaylayacak yeteri kadar çalışma yoktur^{16,17,31,37,38}. SOS-1; dişetininde içinde olduğu birçok doku ve hücrede bulunmaktadır. Dişeti epitelinin basal ve spinosum tabakasında, dişeti bağ dokusunun fibroblastlarında ve damarlarında gösterilmiştir¹⁸. HGF'li hastalarda

100'den fazla birey olan ve en az beş kuşağa yayılan iki büyük ailede yapmışlardır. Bir ailede yayılmanın her bireyde gözükmediği, kuşaklarda tekrarlama riskinin % 7,8 ve kardeşlerde tekrarlama riskinin % 8,5 olduğu, ikinci ailede ise kuşaklarda tekrarlama riskinin % 39 ve kardeşlerde tekrarlama riskinin % 41 olduğu gösterilmiştir²³. Bu çalışma; HGF'nin, aynı ailedeki (soydaki) bireyler arasında farklı yayılım gösteren önceki klinik çalışmalarla uyum göstermektedir^{6,8,16,31}.

HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER

HGF'nin histolojik özellikleri spesifik olmayıp, belirleyici teşhis klinik bulgular ve aile hikayesine bağlı olmalıdır. Nadir bulguları; küçük kalsifiye partiküller, amiloid birikimi, odontojenik epitelyal adacıklar, osseous metaplazi, üst mukozada ülserasyonlar ve inflamasyondur. Günhan ve arkadaşları¹⁴ HGF'li 3 kardeşte yaptıkları histolojik incelemede sayılan bu bulgulardan farklı olarak çok sayıda kalsifikasyonlar tespit etmişlerdir. Özellikle histolojik incelemede odontojenik epitelyal adalar ile ilişkili kalsifiye hücre yapısı görülüyorsa Periferik Odontojenik Fibroma ve HGF arasındaki ayırıcı teşhis ailesel hikaye ve klinik özelliklerle konulmalıdır. HGF dokularının histolojik incelemesinde fibröz bağ dokusunun içerisine uzamış ve ince papillalar şeklinde sokulmuş epitelden oluştuğu ve bu epitel örneklerinde inflamatuvar infiltrasyonun olmadığı, normal dişeti epiteli örneklerine oldukça benzer oldukları gösterilmiştir³.

HGF'NİN EPİTEL VE FİBROBLAST PROLİFERASYONU İLE İLİŞKİSİ

HGF epitelyal hücrelerinin normal gingival epitelyal hücrelerden anlamlı olarak daha yüksek proliferasyon oranları gösterilmiş ve epidermal büyüme faktörlerinin (EGF) ve bunların reseptörlerinin (EGFr) varlığının papiller bölgedeki hücrelerin proliferatif potansiyeli ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir²³. Ancak HGF fibroblastlarının proliferasyonu ile ilgili görüş ayrılıkları vardır. Andrade ve arkadaşları² HGF'li bir aileden alınan 12 farklı hücreden yapılan bir çalışmada normal gingival fibroblastlarla karşılaştırdığında, HGF fibroblastlarında anlamlı olarak daha yüksek oranda proliferasyon göstermiştir. Coletta ve arkadaşları⁹; HGF ve normal gingival fibroblast kültürlerinde yaptıkları çalışmada, benzer olarak HGF fibroblastlarının proliferasyon oranını daha yüksek bulmuşlardır. Son yıllarda proliferasyon markerları kullanılarak yapılan iki çalışmada; Saygun ve arkadaşları²⁶ Ki-67 immunohistokimyasal boyama yöntemiyle HGF fibroblastlarının proliferasyon oranlarında artış olmadığını benzer olarak Martelli ve arkadaşları²³ da Ki-67 ve PCNA (prolifere olmuş hücre nükleer antijen) immunohistokimyasal boyama yöntemleriyle HGF lezyon içi bağ doku fibroblastlarında proliferasyon olmadığını göstermişlerdir.

C-myc nükleer bir proto-onkogen'dir. Birçok hücre tipinin diferensiyasyonunda ve proliferasyonunda anahtar rol oynar. Düzensiz c-myc varlığı kontrolsüz hücre büyümelerine sebep olabilir. Sistemik siklerozisli ve fibrotik siklerodermalı hastaların ciltlerinde artmış fibroblast proliferasyonu ile artmış ve anormal c-myc varlığı arasındaki

ilişki gösterilmiştir³⁴. Tipton ve arkadaşları³³ HGF fibroblastlarının artmış proliferasyonunda, c-myc geninin yüksek miktarlarda bulunduğunu göstermişlerdir.

Anabolik bir enzim olan yağ asitlerinin insan malignitesinde rol aldıkları bildirilmiştir²⁸. Almedia ve arkadaşları¹ artmış yağ asit sentezinin HGF fibroblastlarında proliferasyonu arttırdığını, aksine yağ asit sentezinin engellendiğinde ise HGF ve normal gingival fibroblastlarının proliferasyonunun azaldığını göstermiş, böylece proliferasyonda yağ asit biyosentezinin rolünü kanıtlamışlardır.

ETYOPATOGENEZE YÖNELİK MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR

Son yıllarda yapılan çalışmalar HGF'in oluşumundaki moleküler mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır.

Matriks metalloproteinazlar (MMP); kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikan içeren bağ dokusu ekstraselüler matriksini yıkan proteolitik konak enzimlerindedir. Transforming growth factor- β (TGF- β) ise normal ve HGF gibi patojenik fibrogenesis de, hücre göçünde, proliferasyonda önemli rol oynayan düzenleyici bir sitokindir. İnsan dişetinde; epitelyal, inflamatuvar, endotelial ve fibroblast hücrelerinde TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere 3 formu da bulunur¹⁸. Schiller ve arkadaşları²⁷; TGF- β 1 ve muhtemelen TGF- β 2'nin fibrosis gelişmesinde etkili olduklarını belirtmişlerdir. Hücre kültürü çalışmalarında HGF fibroblastlarının ürettiği, artmış TGF- β 1 ve TGF- β 2 seviyeleri gösterilmiştir^{10,23,32}. Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) ve TGF- β , MMP'ın doğal inhibitörlerindedir^{2,30,35}. Steffensen ve arkadaşları³⁰ TIMP'ın MMP'ların aktivitesini engellediğini, MMP'lara göre TIMP'ların yüksek oranda bulunmalarının artmış kollajen birikimiyle sonuçlanacağını göstermişlerdir. Almedia ve arkadaşları¹ çalışmalarında; anormal derecede yüksek TGF- β 1 seviyesine bağlı olarak, MMP-1 ve MMP-2 miktar ve aktivitesini normal fibroblastlara göre, HGF fibroblastlarında anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır. Tipton ve arkadaşları³² HGF fibroblastları tarafından üretilen artmış miktardaki TGF- β formlarının ekstraselüler matriks moleküllerinden Tip-1 kollajen ve fibronektin miktarlarının artmasına katkıda bulunacağını belirtmiştir. Ekstraselüler matriks moleküllerindeki artışın da HGF'nin klinik olarak dişeti büyümesi özelliğine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir^{1,2,11,26}.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

HGF; daimi dişlerin sürmesinde gecikme, süt dişlerinde retansiyon, konuşmada ve çiğneme güçlükleri, diş malpozisyonları, estetik olumsuzluklar, hasta ve ailesi için

psikolojik problemler gibi önemli sorunlara neden olabilen bir hastalıktır. Hastalarda fonksiyonel, fizyolojik ve estetik değişiklikler yapabilen HGF'nin tedavi planlaması ve zamanlamasının iyi ayarlanması önemlidir. Büyüme-ler minimal ise scaling ve ev bakımı iyi bir ağız sağlığını devam ettirmek için yeterli olabilir. Ancak büyümeler yaygın ve fazla ise tedavi cerrahidir. Nüksün daha az görülmesi için, tedavi zamanı olarak en iyi dönemin daimi dişler sürdükten sonraki periyot olduğu söylenebilir de hasta mutsuz ise, büyümeler fonksiyonları bozuyorsa hastanın iyi bir oral hijyen gösterdiği dönemde tedavi yapılabilir. Cerrahi tedavi; eksternal ve internal bevel gingivektomi ile birlikte gingivoplasti, apikale pozisyone flep, elektrokoter, karbondioksit laser yöntemleri ile yapılabilir. Operasyonlar kuadrant kuadrant, 2-3 ay aralarla yapılmalıdır. Postoperatif 2 hafta süreyle klorheksidin gargara kullanımını önerilmektedir¹¹. Harrison ve arkadaşları 4 yaşındaki, her iki çenede de yaygın lezyonlu HGF hastasının operasyonunu genel anestezi altında gingivektomi ile yapmışlardır¹⁵. Erişkinlerden ziyade çocuklarda nüksün daha fazla görüldüğü belirtilmiştir^{7,31}. Nüksün derecesine göre ikinci bir cerrahi operasyon gerekebilir.

Andrade ve arkadaşları² TGF- β miktarını nötralize ederek, kollajen ve fibronektin üretimini azaltmasıyla HGF'ni tedavi edilebileceğini iddia etmişlerdir. Ancak Tipton ve arkadaşları³² otojen TGF- β 'nin engellenmesi ile böyle bir etki tespit edememişlerdir.

SONUÇ

Bu hastalığın etyopatogenezine yönelik, özellikle hücresele seviyedeki çalışmaların artmış olmasına rağmen, henüz HGF'e neden olan patoloji anlaşılamamıştır.

Kaynaklar :

- Almedia JP, Coletta RD, Silva SD, Agostini M, Vargas PA, Bozzo L, Graner E. Proliferation of fibroblasts cultured from normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis is dependent on fatty acid synthase activity. *J Periodontol* 76:272-278, 2005.
- Andrade CR, Cotrin P, Graner E, Almedia OP, Sauk JJ, Coletta RD. Transforming growth factor- β 1 autocrine stimulation regulates fibroblast proliferation in hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol* 72: 1726-1733, 2001.
- Araujo CS, Graner E, Almedia OP, Sauk JJ, Coletta RD. Histomorphometric characteristics and expression of epidermal growth factor and its receptor by epithelial cells of normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol* 38:237-241, 2003.
- Baptista IP: Hereditary gingival fibromatosis: a case report. *J Clin Periodontol* 29: 871-874, 2002.
- Bittencourt LP, Campos V, Moliterno L, Ribeiro DP, Sampaio RK: Hereditary gingival fibromatosis: Review of the literature and a case report. *Quintessence Int.* 31: 415-418, 2000.
- Bozzo L, Almedia OP, Scully C, Aldred MJ: Hereditary gingival fibromatosis : Report of an extensive four-generation pedigree. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 452-454, 1994.
- Bozzo L, Machado MA, Almedia OP, Lopes MA, Coletta RD. Hereditary gingival fibromatosis: Report of three cases. *J Clin Pediatr Dent* 25: 41-46, 2000.
- Casavecchia P, Uzel MI, Kantarcı A, Hastürk H, Dibart S, Hart CT, Trackman PC, Dyke TEV: Hereditary gingival fibromatosis associated with generalized aggressive periodontitis: A case report. *J Periodontol* 75: 770-778, 2004.
- Coletta RD, Almedia OP, Graner E, Page RC, Bozzo L: Differential proliferation of fibroblasts cultured from hereditary gingival fibromatosis and normal gingiva. *J Periodontol* 33: 469-475, 1998.
- Coletta RD, Almedia OP, Reynolds MA, Sauk JJ. Alteration in expression of MMP-1 and MMP-2 but not TIMP-1 and TIMP-2 in hereditary gingival fibromatosis is mediated by TGF- β 1 autocrine stimulation. *J Periodontol* 34: 457-463, 1999.
- Coletta R, Graner E: Hereditary gingival fibromatosis: a systematic review. *J Periodontol* 77: 753-764, 2006.
- Danesh-Meyer MJ, Holborow DW: Familial gingival fibromatosis: A case report of two patients. *N Z Dent J* 89: 119-122, 1993.
- Goldblatt J, Singer SL: Autosomal recessive gingival fibromatosis with distinctive facies. *Clin Genet* 42: 306-30, 1992.
- Günhan Ö, Gardner DG, Bostancı H, Günhan M: Familial gingival fibromatosis with unusual histologic findings. *J Periodontol* 66: 1008-1011, 1995.
- Harrison M, Odell EW, Agrawal M, Saravanamuttu R, Longhurst P. Gingival fibromatosis with Prune-Belly Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:304-307, 1998.
- Hart TC, Pallos D, Bozzo L, Almedia OP, Marazita ML, O'Connell JR, Cortelli JR: Evidence of genetic heterogeneity for hereditary gingival fibromatosis. *J Dent Res* 79(10): 1758-1764, 2000.
- Hart TC, Zhang Y, Gorry MC: A Mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 70: 943-954, 2002.
- Häkkinen L, Csiszar A. Hereditary gingival fibromatosis: Characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *Critical reviews in oral biology and medicine.* *J Dent Res* 86: 25-34, 2007.
- Hozhausen M, Gonçalves D, Correa FOB, Spolidorio LC, Rodrigues VC, Orrico SRP: A case of Zimmermann-Laband Syndrome with supernumerary teeth. *J Periodontol*; 74: 1225-1230, 2003.
- Kamolmatyakul S, Kietthubthwe S, Anusaksathien O: Long – term management of an idiopathic gingival fibromatosis patient with the primary dentition. *Pediatr Dent* 23: 508-513, 2001.
- Kavvadia K, Pepelassi E, Alexandridis C, Arkadopoulou A, Polyzois G, Tossios K: Gingival fibromatosis and significant tooth eruption delay In an 11-year-old male: A 30-month follow-up. *Int J Paediatr Dent* 15: 294-302, 2005.

22. Kratz CL, Morin CK: Hereditary gingival fibromatosis: A child affected with concurrent abnormalities. *J Pedod* 11: 187-192, 1987.
23. Martelli JH, Lemos DP, Silva CO, Graner E, Coletta RD: Hereditary gingival fibromatosis: Report of a five-generation family using cellular proliferation analysis. *J Periodontol* 76: 2299-2305, 2005.
24. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA: *Clinical Periodontology* 10. Basım, Saunders, 2006.
25. Ramer M, Stahl B, Burakoff R: Hereditary gingival fibromatosis: Identification, treatment, control. *J Am Dent Assoc* 127: 493-495, 1996.
26. Saygun I, Özdemir A, Günhan Ö, Ayıntuğ YS, Karşoğlu Y: Hereditary gingival fibromatosis and expression of Ki-67 antigen: a case report. *J Periodontol* 74: 873-878, 2003.
27. Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF- β - Induced SMAD signaling and gene regulation: Consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci* 35: 83-92, 2004.
28. Silva SD, Agostini M, Nishimoto IN. Expression of fatty acid synthase , ErB2 and Ki-67 in head and neck squamous cell carcinoma. A clinicopathological study. *Oral Oncol* 40: 688-696, 2004.
29. Singer SL, Goldblatt J, Halam LA: Hereditary gingival fibromatosis with a recessive mode of inheritance. *Case Reports. Aust Dent J* 38: 427-432, 1993.
30. Steffensen B, Håkinken L, Larjava H. Proteolytic events of wound-healing- coordinated interactions among matrix mettaloproteinases (MMPs), integrins, and extracellular matrix molecules. *Crit Rev Oral Biol Med* 12: 373-398, 2001.
31. Takagi M, Yamamoto H, Mega H, Hsieh KJ, Shioda S, Enomoto S: Heterogeneity in the gingival fibromatoses. *Cancer* 68: 2202-2212, 1991.
32. Tipton DA, Dabbous MK. Autocrine transforming growth factor- β stimulation of extracellular matrix production by fibroblasts from fibrotic human gingiva. *J Periodontol* 69: 609-619, 1998.
33. Tipton DA, Woodard III ES, Baber MA, Dabbous MK. Role of the c-myc proto-oncogene in the proliferation of hereditary gingival fibromatosis fibroblasts. *J Periodontol* 75: 360-369, 2004.
34. Trojanowska M, Wu L, LeRoy E. Elevated expression of c-myc proto-oncogene in scleroderma fibroblasts. *Oncogene* 3: 477-481, 1988.
35. Wolf HF, Rateitschak M, Rateitschak KH. *Dişhekimiğinin Renkli Atlası 1*, Periodontoloji. 3. Basım Türkçe çevirisi, Palme Yayıncılık, 2007, 50.
36. Wynne ES, Aldred MJ, Bartold MP: Hereditary gingival fibromatosis associated with hearing loss and supernumerary teeth-a new syndrome. *J Periodontol* 66: 75-79, 1995.
37. Xiao S, Wang X, Qu B: Refinement of the locus for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis (GINGF) to a 3,8-cM region on 2p21. *Genomics* 68: 247-252, 2000.
38. Ye X, Shi L, Cheng Y: A novel L, for autosomal dominant hereditary gingival fibromatosis GINGF3, maps to chromosome 2p22.3-p23.3. *Clin Genet* 68: 239-244, 2005.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Sermet ŞAHİN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Dişhekimiği Bilimleri Merkezi, Periodontoloji A.D.
Etlik/ANKARA
Tel: 0312 3046079
Fax:0312 3046020
e-posta: sermetsahin@superonline.com