



ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับฟันเกิน รุ่งอรุณ เกรียงไกร

Basic knowledge of supernumerary teeth

Rungarun Kriangkrai

ภาควิชาชีววิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Naresuan University, Phisanulok, 65000 Thailand

*Corresponding author. E-mail address: puijung2001@yahoo.com

บทคัดย่อ

ฟันเกิน คือ ความผิดปกติของฟันโดยมีจำนวนฟันเพิ่มขึ้นจากชุดฟันปกติ ฟันเกินพบได้ทั้งฟันน้ำนมและฟันแท้ พบได้ในทุกตำแหน่งบนส่วนโค้งแนฟันทั้งขากรรไกรบนและล่าง อาจพบเพียง 1 ซี่หรือหลายซี่ พบข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของขากรรไกร ฟันเกินอาจขึ้นมาในช่องปากหรือฝังคุดอยู่ในขากรรไกร ฟันเกินมีหลายชนิดจำแนกตามรูปร่างและตำแหน่งการเกิดฟันเกิน ชนิดที่พบมากที่สุด ได้แก่ ฟันเกินตรงกลาง ฟันเกินอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลายประการ เช่น ทำให้ฟันแท้ขึ้นช้ากว่าปกติไม่มีการขึ้นของฟัน ฟันขึ้นผิดตำแหน่ง ฟันซ้อนเก รากฟันละลาย เป็นต้น อย่างไรก็ตามสาเหตุการเกิดฟันเกินยังไม่ทราบแน่ชัด บทความนี้ได้กล่าวถึงความรู้พื้นฐานและรวบรวมทฤษฎีต่างๆ และความรู้จากงานวิจัยในปัจจุบัน เพื่ออธิบายถึงสาเหตุของการเกิดฟันเกินและการวางแผนการรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม นอกจากนี้ปัจจัยทางพันธุกรรมและกลไกระดับโมเลกุลที่ก่อให้เกิดฟันเกินเป็นเรื่องที่น่าสนใจและได้กล่าวถึงในบทความนี้ ข้อมูลดังกล่าวร่วมกับความก้าวหน้าทางการวิจัยด้านวิศวกรรมฟันและชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิด สามารถนำไปใช้ต่อยอดการวิจัยเพื่อเข้าถึงเป้าหมายสูงสุดในการเจริญของฟันเพื่อการทดแทนได้ในอนาคต

คำสำคัญ: supernumerary teeth, dental anomaly, dentition, genetic factor

Abstract

Supernumerary teeth are dental anomaly, defined as those in additional to the normal series of dentition. They are present in deciduous and permanent teeth and may occur in any region of dental arch, in the maxilla and mandible, singly or in multiples, unilateral or bilateral, erupted or unerupted. There are many types of supernumerary teeth, classified according to their form and location. The most common type is mesiodens. Supernumerary teeth may lead to various complications such as delay or failure of eruption permanent teeth, displacement, crowding and root resorption. However, the etiology of supernumerary teeth is not completely understood. The purpose of this manuscript is to introduce the basic knowledge, and review the theories and current research knowledge to support the etiology of supernumerary teeth and proper treatment. Furthermore, genetic factor and molecular mechanisms leading to supernumerary teeth are interesting and they were mentioned. This information, together with the advances in tooth engineering and stem cell biology can be used to reach the ultimate goal of tooth regeneration in the future.

Keywords: supernumerary teeth, dental anomaly, dentition, genetic factor

บทนำ

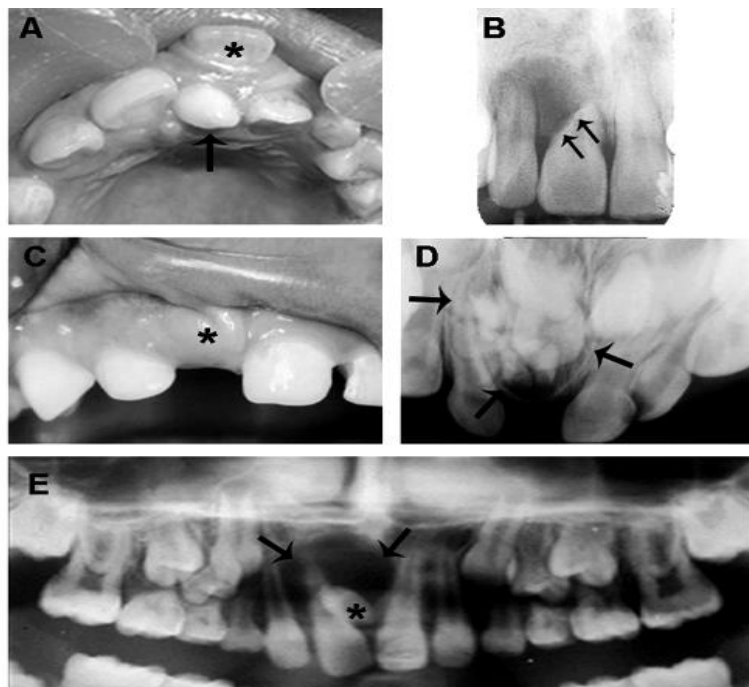
ฟันเกิน (supernumerary teeth) หมายถึง ฟันที่เกินจากชุดฟันปกติ ฟันเกินเกิดขึ้นได้ทุกตำแหน่งบนส่วนโค้งแนฟันทั้งในขากรรไกรบนและขากรรไกรล่าง อาจพบเพียง 1 ซี่หรือหลายซี่ พบข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของขากรรไกร

ฟันเกินอาจฝังตัวอยู่ในขากรรไกรหรือขึ้นมาในช่องปาก ฟันเกินพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีกลุ่มอาการของโรค (non-syndromic patients) และผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการของโรค (syndromic patients) (Batra et al., 2005; Bufalino et al., 2012; Cobourne & Sharpe, 2010; Garvey et al., 1999) ฟันเกินอาจไม่ส่งผลเสียหรือก่อโรคกับผู้ป่วย แต่ก่อให้เกิด



ภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น ขัดขวางการเจริญและการขึ้นของฟันแท้ ครอบฟันข้างเคียงก่อให้เกิดฟันห่าง (diastema) ฟันเคลื่อนผิดตำแหน่ง (displacement) ฟันหมุน (rotation) ฟันซ้อนเก (crowding) รากฟันละลาย (root resorption) ฟันตาย (pulp necrosis) ฟันเกินส่งผลต่อการบดเคี้ยว และการดูแลสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยก่อให้เกิดฟันผุ (dental caries) และโรคปริทันต์ (periodontal disease) ฟันเกินที่ฝังคุดในขากรรไกรยังก่อให้เกิดพยาธิกำเนิดของโรค

ต่างๆ เช่น ก่อให้เกิดถุงน้ำมีฟัน (dentigerous cyst) นอกจากนี้ฟันเกินยังส่งผลต่อการรักษาทางทันตกรรม เช่น ขัดขวางการรักษาการปิดช่องว่างระหว่างฟันโดยการจัดฟัน ขัดขวางการปลูกกระดูกขากรรไกร (alveolar bone grafting) และขัดขวางการฝังรากเทียมเพื่อทดแทนการสูญเสียฟัน (implant placement) (รูปที่ 1) (Garvey et al., 1999; Hyun et al., 2009; Khan et al., 2008; Mukhopadhyay, 2011; Parolia et al., 2011; Shama et al., 2010; Yeung et al., 2003)



รูปที่ 1 แสดงตัวอย่างภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการมีฟันเกิน รูป A คือ ภาพถ่ายแสดงฟันเกิน (ลูกศรชี้) ที่ทำให้ฟันตัดแท่นซี่กลางเคลื่อนผิดตำแหน่ง (*) รูป B คือภาพรังสีแสดงการละลายของรากฟัน (ลูกศรชี้) จากการมีฟันเกินชนิดโอตอนโตมา รูป C คือภาพถ่ายแสดงฟันตัดแท่นซี่กลาง (*) ที่ไม่ขึ้นสู่ช่องปาก เนื่องจากผู้ป่วยมีฟันเกินชนิดโอตอนโตมา มาขัดขวางการขึ้นของฟัน แสดงโดยภาพกายรังสีในรูป D (ลูกศรชี้) รูป E คือภาพถ่ายรังสีแสดงฟันเกิน (*) ที่ก่อให้เกิดถุงน้ำมีฟัน (dentigerous cyst) โดยเห็นเป็นเงาดำในภาพรังสี (ลูกศรชี้) (รูป A จาก Mukhopadhyay et al., 2011; รูป B จาก Garvey et al., 1999; รูป C และ D จาก Yeung et al., 2003; รูป E จาก Garvey et al., 1999)

อย่างไรก็ตามสาเหตุการเกิดฟันเกินยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด บทความปริทัศน์นี้ได้รวบรวม ทฤษฎีต่างๆ ที่แสดงถึงสาเหตุของการเกิดฟันเกินและรวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจากอดีตสู่ปัจจุบัน เพื่อให้เข้าใจถึงพยาธิกำเนิดและการวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ การศึกษาในปัจจุบันมุ่งเน้นศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมเพื่ออธิบายสาเหตุ

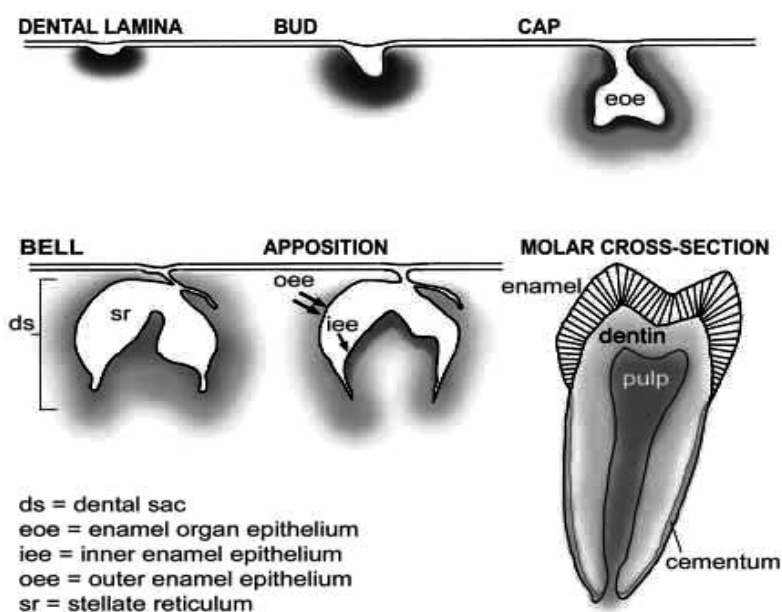
และกลไกของยีนที่ก่อให้เกิดฟันเกิน กลไกของยีนที่มีบทบาทในการเจริญของฟันเกินนั้น นอกจากจะก่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจในกระบวนการเกิดฟันเกินแล้ว นักวิจัยยังมีเป้าหมายในการนำความรู้ดังกล่าวมาใช้ในการศึกษาต่อยอดร่วมกับงานวิจัยทางด้านวิศวกรรมฟัน (tooth engineering) และชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell biology) เพื่อเข้าถึง

เป้าหมายสูงสุดในการเจริญของฟัน เพื่อการทดแทน (tooth regeneration) ได้ในอนาคต

หลักพื้นฐานการเจริญของฟัน

ฟันเป็นโครงสร้างพิเศษที่เจริญขึ้นในขากรรไกร โดยมีเนื้อเยื่อต้นกำเนิด 2 ส่วน คือ เยื่อบุผิวฟัน (dental epithelium) และเด็นเทลมัยเซนไคม์ (dental mesenchyme) ข้างใต้ต่อเยื่อบุผิวฟัน การเจริญของฟันอาศัยปฏิกิริยาต่อกันของเนื้อเยื่อทั้งสอง (epithelial-mesenchymal interaction) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cell differentiation) การเจริญของฟันมี 2 ระยะ คือ การสร้างตัวฟัน (crown formation) และการสร้างรากฟัน (root formation) การสร้างตัวฟัน (crown formation) แสดงลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์เป็นระยะต่างๆ ดังนี้ 1) ระยะแถบเยื่อบุผิวต้นกำเนิดฟัน (dental lamina stage) คือ ระยะที่มีการหนาดตัวของเยื่อบุผิวฟัน ณ ตำแหน่งที่มีการเจริญของฟันบนขากรรไกร 2) ระยะบัต (bud stage) ระยะที่เซลล์เยื่อบุผิวฟันมีการแบ่งตัวมากขึ้น ยื่นลงไปในเด็นเทลมัยเซนไคม์ข้างใต้ทำให้มีรูปร่างคล้ายหน่อ 3) ระยะแคป (cap stage) หน่อฟันมีการเจริญลักษณะคล้ายหมวก ปกคลุมเด็นเทลมัยเซนไคม์ข้างใต้ 4) ระยะเบล (bell stage) เยื่อบุผิวฟันมีการเจริญเพิ่มขึ้น มีลักษณะคล้ายระฆังคว่ำปาก

คลุมเด็นเทลมัยเซนไคม์ที่อยู่ข้างใต้ ระยะนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์โดยเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจากเยื่อบุผิวฟัน จะเจริญไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างเคลือบฟัน (enamel) และเซลล์เด็นเทลมัยเซนไคม์ข้างใต้จะเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างเนื้อฟัน (dentin) และเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (dental pulp) จากนั้นจะมีการสร้างรากฟันต่อมา (รูปที่ 2) (Bei, 2009; Chai et al., 2000; Cobourne & Sharpe, 2010) จากการศึกษาพบว่า การเจริญของฟันในแต่ละระยะจะมีสัญญาณควบคุมจากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเนื้อเยื่อต้นกำเนิด ปัจจุบันพบว่ามียีนที่ทำหน้าที่เป็นสัญญาณควบคุมการเจริญของฟันมากกว่า 200 ยีน กลุ่มสัญญาณที่สำคัญในกระตุ้นการเจริญของฟัน (growth factors) ได้แก่ bone morphogenetic protein (BMP), fibroblast growth factor (FGF), sonic hedgehog (SHH) และ wingless (WNT) families นอกจากนี้การเจริญของฟันยังอาศัยปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ตัวรับสัญญาณ (signal receptors) โมเลกุลสัญญาณ (signaling molecules) และปัจจัยการถอดรหัสทางพันธุกรรม (transcriptional factors) (Jemvall & Thesleff, 2000)

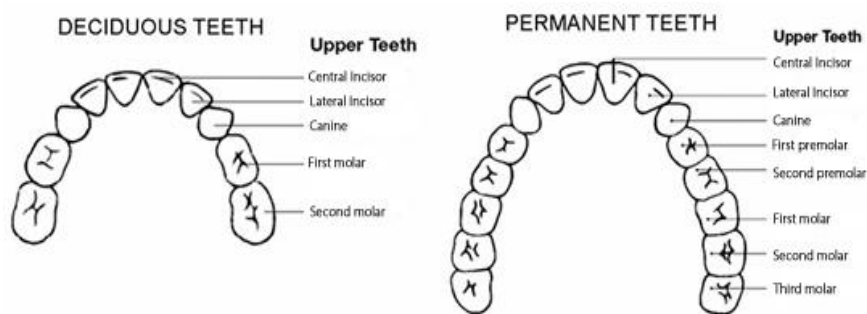


รูปที่ 2 รูปวาดแสดงการเจริญของฟันแบ่งออกเป็น 4 ระยะ คือ 1.ระยะแถบเยื่อบุผิวต้นกำเนิดฟัน (dental lamina stage) 2.ระยะบัต (bud stage) 3. ระยะแคป (cap stage) และ 4.ระยะเบล (bell stage) ตลอดการเจริญของฟันจะอาศัยสัญญาณการควบคุมจากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างเนื้อเยื่อต้นกำเนิด คือ เด็นเทลเยื่อบุผิว (สีขาว) และเด็นเทลมัยเซนไคม์ (สีเทา) (Chai et al., 2000)

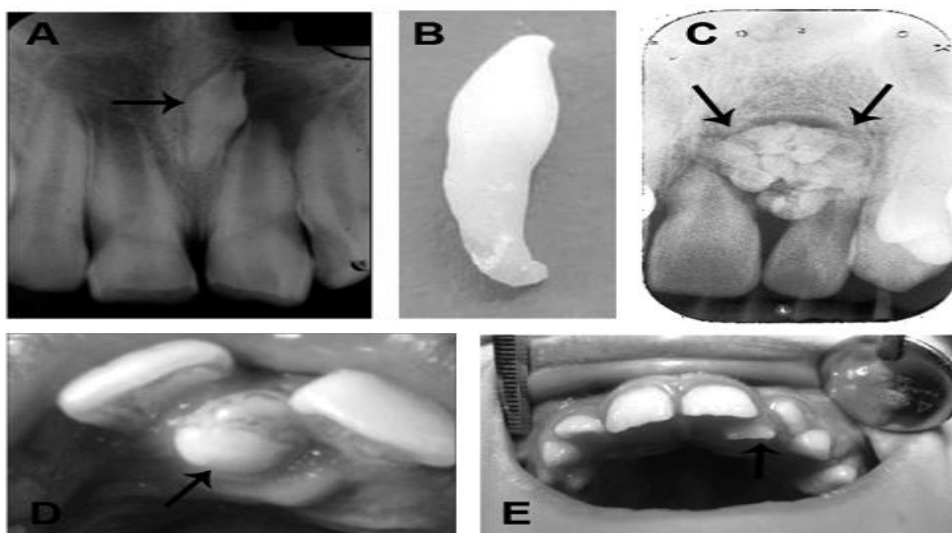


การเจริญของฟันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะเรียงตัวเป็น 1 แถวบนขากรรไกร เรียกแนวการเรียงตัวของฟันนี้ว่าส่วนโค้งแนวฟัน (dental arch) ฟันของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมี 2 ชุด แต่บางจำพวกที่ใช้ฟันแทะ เช่น หนู จะมีฟันเพียง 1 ชุด ไม่มีการสร้างใหม่ขึ้นมาทดแทน (Jarvinen et al., 2009; Koussoulakou et al., 2009; Mikkola, 2009; Tummers & Thesleff, 2009) มนุษย์มีฟันจำนวน 2 ชุด คือ ฟันน้ำนม (deciduous) และฟันแท้ (permanent) ฟันน้ำนมมีจำนวนทั้งหมด 20 ซี่ มีการจำแนกส่วนโค้งแนวฟันบนขากรรไกรบนและล่าง (maxilla and mandible) ออกเป็น 4 จตุภาค

(quadrant) และในแต่ละจตุภาคประกอบด้วยประเภทของ ฟัน น้ำนม คือ ฟันตัดซี่กลาง (central incisor) จำนวน 1 ซี่ ฟันตัดซี่ข้าง (lateral incisor) จำนวน 1 ซี่ ฟันเขี้ยว (canine) จำนวน 1 ซี่ ฟันกราม (molar) จำนวน 2 ซี่ ในขณะที่ฟันแท้มีจำนวนทั้งหมด 32 ซี่ ในแต่ละจตุภาคประกอบด้วยประเภทของฟันแท้ คือ ฟันตัดซี่กลาง (central incisor) จำนวน 1 ซี่ ฟันตัดซี่ข้าง (lateral incisor) จำนวน 1 ซี่ ฟันเขี้ยว (canine) จำนวน 1 ซี่ ฟันกรามน้อย (premolar) จำนวน 2 ซี่ ฟันกราม (molar) จำนวน 3 ซี่ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงจำนวนและประเภทของฟันในชุดฟันน้ำนมและชุดฟันแท้ในขากรรไกรบน
(<http://www.ada.org/2930.aspx>)



รูปที่ 4 แสดงชนิดของฟันเกิน โดยรูป A แสดงภาพรังสีของฟันเกินตรงกลาง (mesiodens) ชนิดรูปกรวย (conical type) ที่ฝังอยู่ในขากรรไกรบนระหว่างรากของฟันตัดบนซี่กลาง (ลูกศรชี้) รูป B แสดงภาพถ่ายฟันเกินรูปกรวยที่ถูกถอนออกเพื่อการรักษา รูป C แสดงภาพรังสีฟันเกินชนิดโอdontoma (odontomas) ที่ฝังอยู่ในขากรรไกรบนระหว่างรากฟันของฟันตัดบนซี่กลางและซี่ข้าง (ลูกศรชี้) รูป D แสดงฟันเกินชนิดมีปุ่ม (tuberculate type) ที่ขึ้นอยู่ระหว่างฟันตัดบนซี่กลาง (ลูกศรชี้) รูป E แสดงฟันเกินชนิดเสริม (supplemental teeth) ที่ขึ้นมาทางด้านเพดานปากของฟันตัดบนซี่กลาง (ลูกศรชี้) (รูป A และ D จาก Mukhipadhyay et al., 2011; รูป B จาก Shamma et al., 2010; รูป C จาก Garvey et al., 1999; รูป E Yildirim and Bakrak, 2011)

ความชุกและชนิดของฟันเกิน

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความชุกของฟันเกินมีความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคประเทศ (Chen et al., 2010; Dash et al., 2003; Ferres-Padro et al., 2009; Kapdan et al., 2012) ฟันเกินชนิดที่พบมากที่สุด คือ ฟันเกินบริเวณกึ่งกลางระหว่างฟันตัดบนซี่กลาง เรียกว่า ฟันเกินตรงกลาง (mesiodens) (Fardi et al., 2011; Ferres-Padro et al., 2009; Hyun et al., 2009) ลำดับต่อมา ได้แก่ ฟันเกินที่บริเวณฟันกรามน้อย (Hyun et al., 2008; Kawashita & Saito, 2010) หรือด้านหลังต่อจากฟันกรามซี่ที่สาม (Martinez-Gonzalez et al., 2012) รูปแบบของฟันเกินมีทั้งลักษณะปกติหรือผิดปกติ โดยในฟันน้ำนมมักพบลักษณะปกติหรือรูปรวย (conical shape) ในขณะที่ฟันเกินในฟันแท้จะมีรูปแบบที่หลากหลายมากกว่าโดยพบได้ทั้งลักษณะปกติหรือผิดปกติ ลักษณะที่ผิดปกติจะปรากฏเป็นฟันที่ไม่เจริญ (rudimentary) หรือฟันที่มีขนาดย่อส่วนลงมา (miniature) หรืออาจมีรูปแบบที่ไม่เหมือนกับฟันซี่ใดๆ ในช่องปาก (Batra et al., 2005) จากรูปแบบที่หลากหลายทำให้สามารถจำแนกฟันเกินออกเป็น 4 ชนิดดังนี้ 1) ชนิดรูปรวย (conical type) 2) ชนิดมีปุ่ม (tuberculate type) 3) ชนิดเพิ่มเติม (supplemental teeth) 4) ชนิดโอdontoma (odontomas) (รูปที่ 4) (Garvey et al., 1999; Howard, 1967) โดยชนิดที่พบมากที่สุด คือ ชนิดรูปรวย และมักจะเกิดกับฟันเกินตรงกลาง ส่วนฟันเกินชนิดมีปุ่มมักพบว่า ตัวฟันมีขนาดใหญ่คล้ายถังเบียร์ (barrel shaped) ร่วมกับมีปุ่มฟันจำนวนมากปกคลุม (multiple cusps) รากฟันมีการเจริญช้าเมื่อเปรียบเทียบกับฟันข้างเคียงส่วนใหญ่ มักจะพบว่ายังไม่ขึ้นสู่ช่องปาก และขัดขวางการขึ้นของฟันตัดบนซึ่งก่อให้เกิดฟันคุด (impaction) (Backman & Wahlin, 2001; Mukhopadhyay, 2011; Rajab & Hamdan, 2002; Shama et al., 2010) ฟันเกินชนิดเพิ่มเติม หมายถึง ฟันเกินประเภทจำลองมาจากชุดฟันปกติ ฟันเกินชนิดนี้มีขนาดและรูปแบบที่เป็นปกติและมักเจริญขึ้นในตำแหน่งท้ายต่อฟันปกติซี่ที่ถูกจำลอง ฟันเกินชนิดนี้มักจะเกิดที่ฟันตัดแท่นซี่ข้างและพบได้ทั้งฟันตัดแท่นซี่กลาง ฟันกรามน้อยแท้และฟันกรามแท้สำหรับฟันเกินชนิดจำลองนี้เป็ชนิดที่พบมากที่สุดในชุดฟันน้ำนมและมักจะขึ้นสู่ช่องปากที่ตำแหน่งฟันตัดแท่นซี่ข้าง อย่างไรก็ตามความชุกของฟันเกินในชุดฟันน้ำนมพบว่าต่ำกว่าชุดฟันแท้ สาเหตุอาจเนื่องมาจากประชากรที่มีฟัน

น้ำนมเกินบางส่วนอาจไม่ได้ถูกรายงาน (Ferres-Padro et al., 2009; Fleming et al., 2010; Yildirim & Bayrak, 2011) ฟันเกินชนิดโอdontoma โทมามีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนขององค์ประกอบฟัน ได้แก่ เคลือบฟัน (enamel) เนื้อฟัน (dentin) เคลือบรากฟัน (cementum) และเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (dental pulp) โอdontoma โทมามีจัดว่าเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง แบ่งเป็นกลุ่มย่อย คือ ชนิดคอมเพล็กซ์ โอdontoma โทม (complex odontoma) และชนิดคอมเพาต์ โอdontoma โทม (compound odontoma) (Ferres-Padro et al., 2009; Rajab & Hamdan, 2002; Yeung et al., 2003) โดยคอมเพาต์ โอdontoma โทมจะมีโครงสร้างบางส่วนคล้ายฟันปกติและมักพบที่บริเวณด้านหน้าของขากรรไกรบน ขณะที่คอมเพล็กซ์ โอdontoma โทมจะมีโครงสร้างที่ซับซ้อนกว่า และเป็นโครงสร้างที่ไม่เหมือนฟันปกติและมักพบที่บริเวณฟันกรามน้อยและฟันกราม (Garvey et al., 1999; Tozoglu et al., 2010; Yildirim-Oz et al., 2007) โอdontoma โทมส่วนใหญ่แล้วจะพบว่าไม่ขึ้นสู่ช่องปาก (Garvey et al., 1999; Yeung et al., 2003) อย่างไรก็ตามมีรายงานพบการขึ้นของโอdontoma โทมสู่ช่องปากได้ (Sena-Sena et al., 2009; Tozoglu et al., 2010)

สาเหตุของการเกิดฟันเกิน

สาเหตุของการเกิดฟันเกินในมนุษย์ยังไม่ทราบแน่ชัด มีทฤษฎีและการศึกษาวิจัยต่างๆ ที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดฟันเกินดังนี้

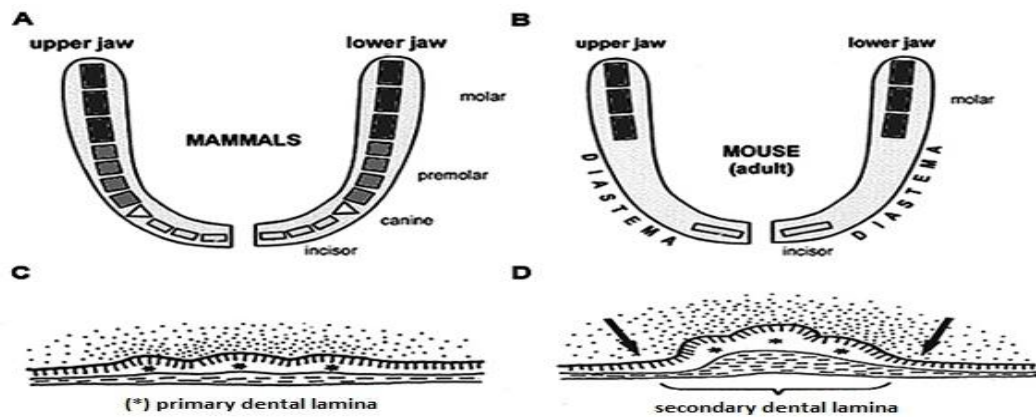
1) ทฤษฎีวิวัฒนาการชาติพันธุ์ (atavisms or phylogenetic theory) การเกิดฟันเกินน่าจะเกิดจากการเจริญของฟันที่ย้อนกลับไปสู่รูปแบบเดียวกันกับการเจริญของฟันในบรรพบุรุษ ทฤษฎีนี้อ้างอิงมาจากหลักฐานที่พบว่าบรรพบุรุษของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีจำนวนฟันมากกว่าฟันของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ปรากฏอยู่ในปัจจุบัน โดยในแต่ละจุดภาคของบรรพบุรุษของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีฟันตัดจำนวน 3 ซี่ ฟันเขี้ยวจำนวน 1 ซี่ ฟันกรามน้อยจำนวน 4 ซี่ และฟันกรามจำนวน 3 ซี่ (รูปที่ 5A) (Natsume et al., 2005; Peterkova et al., 2006; Peterkova et al., 2005) จากวิวัฒนาการทำให้สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมปัจจุบันมีจำนวนฟันลดลง เพื่อปรับให้เหมาะสมกับการใช้งานในขณะเดียวกันรูปแบบและโครงสร้างของตัวฟันของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในปัจจุบันจะมีความซับซ้อนมากกว่าของบรรพบุรุษ (Koussoulakou et al., 2009) ตัวอย่างเช่น ฟันของมนุษย์จะมีจำนวนฟันบางประเภทลดลงและมีความซับซ้อนของโครงสร้างมากกว่าในบรรพบุรุษ ฟันของหนูมีจำนวนและประเภทของ



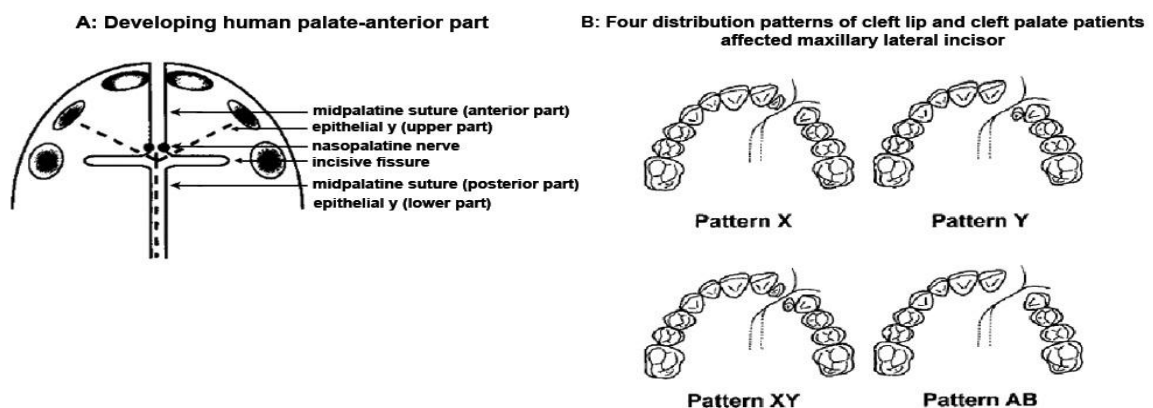
ฟันลดลงโดยในแต่ละจุดภาคจะมีฟันตัดจำนวน 1 ซี่ทางด้านหน้าและฟันกรามจำนวน 3 ซี่ด้านหลัง เนื้อเยื่อต้นกำเนิดของฟันเขี้ยวและฟันกรามน้อยจะเกิดการเสื่อมถอยและเข้าสู่โปรแกรมการตายของเซลล์ (programmed cell death) จึงไม่มีการสร้างฟันเขี้ยว และฟันกรามน้อยในขากรรไกรและเกิดเป็นช่องว่าง (diastema) ขึ้นแทน (รูปที่ 5B) (Keränen et al., 1999; Peterkova et al., 2003; Peterkova et al., 1998)

2) ทฤษฎีการแบ่งเนื้อเยื่อต้นกำเนิดฟัน (tooth germ dichotomy) โดยทฤษฎีกล่าวว่าการเจริญของฟันต้องอาศัยเนื้อเยื่อต้นกำเนิดเยื่อบุผิวฟันและเดินเทลม์เซนโคม์ในปริมาณที่เพียงพอที่จะก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันของการเจริญของฟันหากมีการแบ่งเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันออกเป็น 2 ส่วนเท่ากันและมีปริมาณเดินเทลม์เซนโคม์ข้างใต้ที่เพียงพอจะทำให้เกิดการเจริญของฟันจำนวน 2 ซี่ในขนาดที่เท่ากัน แต่ทั้งสองซึ่งจะมีขนาดเล็กกว่าฟันปกติในกรณีที่มีการแบ่งเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันเป็น 2 ส่วนที่ไม่เท่ากันจะทำให้มีการเจริญของฟันจำนวน 2 ซี่ได้เช่นกัน แต่ฟันซี่ที่มีเนื้อเยื่อต้นกำเนิดมากกว่าจะเจริญเป็นปกติได้ แต่ฟันอีกซี่ที่มีเนื้อเยื่อต้นกำเนิดน้อยกว่าอาจจะมีการเจริญที่ผิดปกติไปหรือไม่สามารถสร้างเป็นฟันได้ (Liu, 1995; Taylor, 1972) จากการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อต้นกำเนิดของฟันตัดของหนูทดลองมีการเจริญที่ซับซ้อนมากกว่าฟันกราม โดยพบว่าเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันของฟันตัดเจริญมาจากผลรวมของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันขนาดเล็กเข้าด้วยกัน เรียก เยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันขนาดเล็กนี้ว่าเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิ (primary dental lamina) (รูปที่ 5C) และเรียกผลรวมของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมินี้ว่า เยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันทุติยภูมิ (secondary dental lamina) (รูปที่ 5D) เยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันทุติยภูมินี้จะเจริญเป็นฟันตัด 1 ซี่ ในแต่ละจุดภาค (Kriangkrai et al., 2006; Peterkova et al., 1993, 1995) กลไกการรวมของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิในการเจริญของฟันตัดอาจอ้างอิงได้จากผลของวิวัฒนาการในการลดจำนวนฟันตัดของหนูจากบรรพบุรุษ ในขณะที่การเจริญของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันของฟันกรามจะไม่มีกระบวนการดังกล่าวและฟันกรามเจริญมาจากเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันเดี่ยว นอกจากนี้การเจริญของฟันตัดยังต้องอาศัยสัญญาณการควบคุมจากการทำปฏิกิริยาต่อกันของ

เนื้อเยื่อต้นกำเนิดฟันที่เหมาะสมร่วมด้วย หากมีสัญญาณการควบคุมผิดไปจะส่งผลให้เกิดการไม่รวมกันของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิและมีการเจริญของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิแยกออกจากกัน และเจริญเป็นฟันตัดเกินได้จำนวน 2 ถึง 3 ซี่ (Munne et al., 2010; Murashima-Suginami et al., 2007; Murashima-Suginami et al., 2008) นอกจากนี้ตำแหน่งการเจริญของฟันตัดบนยังมีความซับซ้อนของการเจริญมากขึ้น จากการศึกษาในหนูทดลองแสดงให้เห็นว่าการเจริญของฟันตัดบนต้องอาศัยกลไกการเจริญของใบหน้าและช่องปากร่วมด้วย โดยพบว่าเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิของฟันตัดบนมีตำแหน่งอยู่บนส่วนยื่นมีเดียลนาเซล (medial nasal process) และส่วนยื่นแมกซิลลารี (maxillary process) ซึ่งการเชื่อมกันของสองส่วนนี้ทำให้เกิดการเจริญของริมฝีปากบนและเพดานปาก ในขณะที่มีการเชื่อมกันของสองส่วนนี้จะเกิดการรวมกันของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิเพื่อเจริญเป็นฟันตัดร่วมด้วย ดังนั้นหากมีการขัดขวางการเชื่อมกันของสองส่วนนี้จะเกิดการไม่เชื่อมกันของเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันปฐมภูมิไป ด้วย ก่อให้เกิดการเจริญของฟันตัดบนเกินได้ (Kriangkrai et al., 2006) ได้มีการศึกษาถึงตำแหน่งเนื้อเยื่อต้นกำเนิดของฟันตัดบนซี่ข้างของมนุษย์และพบว่าเยื่อบุผิวฟันกำเนิดฟันของฟันตัดบนซี่ข้างอยู่ตรงตำแหน่งการเชื่อมกันของส่วนยื่นมีเดียลนาเซลและส่วนยื่นแมกซิลลารี (รูปที่ 6A) (Hovorakova et al., 2006; Lisson & Kjaer, 1997) หากมีความล้มเหลวในการเชื่อมกันของสองส่วนนี้ จะก่อให้เกิดรอยแยกที่เรียกว่า ปากแหว่ง (cleft lip) เพดานโหว่ (cleft palate) และส่งผลกระทบต่อการเจริญของฟันตัดบนซี่ข้างทั้งในฟันน้ำนมและฟันแท้ การเจริญที่ผิดปกติของฟันตัดบนซี่ข้างในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่พบได้ คือ 1. มีฟันเกินของฟันตัดบนซี่ข้าง (Feres-Padro et al., 2009; Hansen & Mehdinia, 2002) 2. ฟันตัดบนซี่ข้างมีรูปร่างผิดปกติ ส่วนใหญ่พบเป็นชนิดรูปกรวย (conical type) หรือชนิดฟันเขี้ยว (canine type) (Suzuki & Takahama, 1992) 3. ไม่พบการเจริญของฟันตัดบนซี่ข้าง (Lourenco Ribeiro et al., 2003; Suzuki & Takahama, 1992) Tai et al. ได้ศึกษารูปแบบการเจริญของฟันตัดบนซี่ข้างในฟันน้ำนมและฟันแท้โดยอาศัยจำนวนและตำแหน่งของฟันตัดบนซี่ข้างในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ พบการเจริญของฟันตัดบนซี่ข้างเป็น 4 แบบ โดยพบฟันตัดบนซี่ข้างข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของบริเวณรอยแยกหรือไม่พบการเจริญของฟันตัดบนซี่ข้าง (รูปที่ 6B) (Tsai et al., 1998)



รูปที่ 5 รูป A แสดงประเภทของฟันบนขากรรไกรในแต่ละจุดภาคของบรรพบุรุษของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จะมีฟันตัดจำนวน 3 ซี่ ฟันเขี้ยวจำนวน 1 ซี่ ฟันกรามน้อยจำนวน 4 ซี่ และฟันกรามจำนวน 3 ซี่ รูป B แสดงประเภทของฟันบนขากรรไกรของหนูที่มีการลดลงของจำนวนฟันโดยพบฟันตัด 1 ซี่ ทางด้านหน้าและฟันกราม 3 ซี่ทางด้านหลังและไม่พบการเจริญของฟันเขี้ยวและฟันกรามน้อยเกิดเป็นช่องว่างขึ้น (diastema) (Peterkova et al., 1998, 2003) รูป C แสดงการเจริญของแถบเยื่อฟันตัวต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิ (primary dental lamina) รูป D แสดงแถบเยื่อฟันตัวต้นกำเนิดฟันทุติยภูมิ (secondary dental lamina) ที่เกิดจากการเจริญรวมกันของแถบเยื่อฟันตัวต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิในการเจริญของฟันตัดของหนู (Peterkova et al., 1993, 1995)

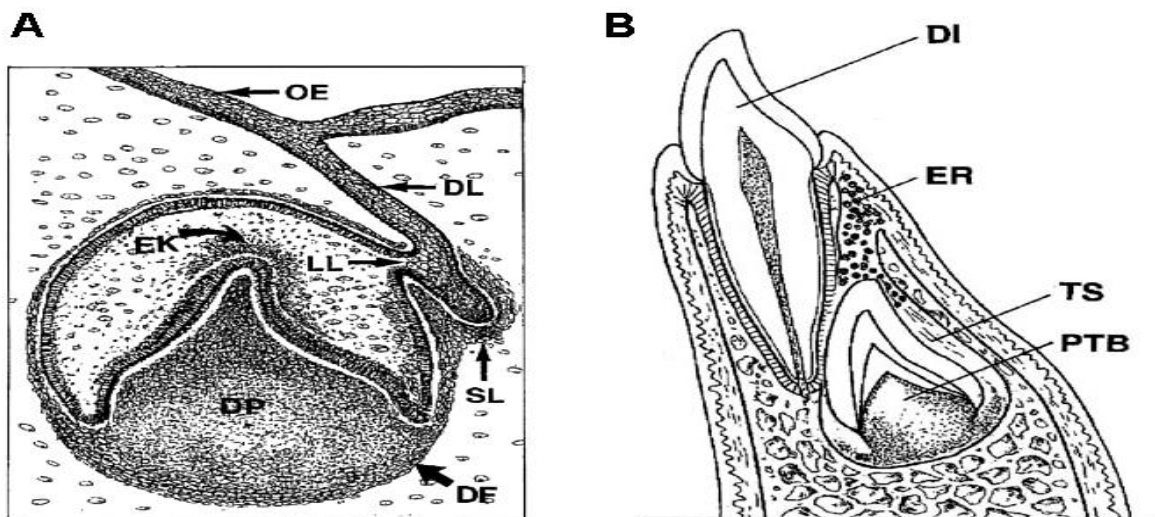


รูปที่ 6 รูป A รูปวาดการเจริญของเพดานปากส่วนหน้าของมนุษย์ เส้นประแสดงตำแหน่งการเชื่อมกันของเยื่อฟันตัว Y ซึ่งเกิดจากการเชื่อมกันของส่วนยื่นมีเดียนและส่วนยื่นแมกซิลลารี ในระยะแรกของการเจริญพบว่ารอยเชื่อมกันของเยื่อฟันตัว Y ทางด้านหน้าจะตรงกับตำแหน่งของฟันตัดบนซี่ข้าง เส้นทึบแสดงตำแหน่งรอยแยกหลังฟันตัด (incisive fissure) และรอยเชื่อมกึ่งกลางเพดานเมื่อมีการเจริญของเพดานปากสมบูรณ์ (midpalatine suture) ในผู้ป่วยเพดานโหว่จะเห็นรอยแยกตามแนวเส้นประรูปตัว Y (Lisson & Kjaer, 1997) รูป B รูปวาด 4 รูปแบบของการเจริญที่ผิดปกติของฟันตัดบนซี่ข้างในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ โดยแบบ X พบฟันตัดบนซี่ข้างขนาดเล็กกว่าปกติอยู่ด้านใกล้กลางต่อรอยแยก แบบ Y พบฟันตัดบนซี่ข้างขนาดเล็กกว่าปกติอยู่ด้านใกล้กลางต่อรอยแยก แบบ XY พบฟันตัดบนซี่ข้างขนาดเล็กกว่าปกติอยู่ทั้งด้านใกล้กลางและด้านใกล้กลางต่อรอยแยก แบบ AB ไม่พบฟันตัดบนซี่ข้างทั้งด้านใกล้กลางและด้านใกล้กลางต่อรอยแยก (Tsai et al., 1998)



3) ภาวะทำงานมากเกินไปของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟัน (hyperactivity of the dental lamina) แถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิ (primary dental lamina) หมายถึง แถบการหนาตัวขึ้นของเยื่อฟันฟันไปตามแนวโค้งของขากรรไกรและถือว่าเป็นเนื้อเยื่อพื้นฐานที่แสดงแนวการเจริญของฟันบนขากรรไกร เมื่อแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิถูกกระตุ้นให้มีการเจริญ ณ ตำแหน่งใดจะเกิดการสร้างฟัน ณ ตำแหน่งนั้นๆ โดยแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิจะกระตุ้นให้สร้างชุดฟันน้ำนมขึ้นมาก่อน ส่วนการเจริญของฟันแท้จะมี 2 ประเภท คือ 1. ฟันแท้ที่ทดแทนฟันน้ำนม (successional tooth) ได้แก่ ฟันตัด ฟันเขี้ยวและฟันกรามน้อย 2. ฟันแท้ที่ไม่ได้ทดแทนฟันน้ำนม (non-successional tooth) ได้แก่ ฟันกราม การเจริญของฟันแท้ทั้งสองประเภทนี้มีการเจริญมาจากแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันในตำแหน่งที่ต่างกัน ฟันแท้ที่ขึ้นทดแทนฟันน้ำนมจะเจริญมาจากการกระตุ้นแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันที่เจริญต่อมาจากหน่อฟันน้ำนมขึ้นนั้นๆ หมายถึง จะมีการเจริญของฟันน้ำนมขึ้นมาก่อนและเมื่อฟันน้ำนมเจริญเข้าสู่ระยะเฉป

หรือระยะเบล พบว่า จะมีการเจริญยืนยาวของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันต่อออกมาทางด้านลิ้นต่อจากหน่อฟันน้ำนมเพื่อการสร้างฟันแท้ทดแทนต่อไป (successional lamina) (รูปที่ 7A) ส่วนฟันแท้ที่ไม่ได้ขึ้นทดแทนฟันน้ำนมจะเจริญมาจากแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันที่เจริญต่อมาจากด้านท้ายต่อฟันกรามน้ำนมซี่สุดท้าย ในขณะที่มีการขยายของขากรรไกรเพื่อรองรับการเจริญของฟันกรามแท้ (Jarvinen et al., 2009) โดยปกติแล้วแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันจะมีการเสื่อมถอยและเข้าสู่โปรแกรมการตายของเซลล์เมื่อฟันแท้มีการสร้างตัวฟันเสร็จสมบูรณ์ แต่ในกรณีที่มีการสลายตัวของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันไม่สมบูรณ์ อาจเกิดการเจริญที่ผิดปกติก่อให้เกิดถุงน้ำฟันขึ้นคั่งเลือด (eruption cyst) และหากไม่มีการสลายตัวของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันและมีกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เพื่อสร้างฟันเกินได้ (รูปที่ 7B) (Cohen, 1984; Diaz et al., 2009; Jarvinen et al., 2009; Philipsen & Reichart, 2004)



รูปที่ 7 รูป A การเจริญของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟันของฟันแท้ที่ขึ้นทดแทนฟันน้ำนม (successional lamina) ที่เจริญขึ้นทางด้านลิ้นต่อหน่อฟันน้ำนม รูป B แสดงเซลล์เยื่อฟันที่ เกิดจากการสลายตัวของแถบเยื่อฟันต้นกำเนิดฟัน (epithelial remnants of dental lamina) เมื่อมีการสร้างตัวฟันของฟันแท้ หากมีการสลายตัวไม่สมบูรณ์ของเซลล์เยื่อฟัน ดังกล่าวอาจก่อให้เกิดการกระตุ้นให้มีการสร้างฟันเกินได้ (OE= oral epithelium; DL= dental lamina; SL= successional lamina; LL=lateral lamina EK: enamel knot; DP= dental papilla; DF= dental follicle; DI= deciduous incisor; ER= epithelial remnants of dental lamina; TS= tooth sac; PTS= permanent successor) (Philipsen and Reichart, 2004)

4) ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม (genetic and environmental factors) ปัจจัยทางพันธุกรรมถือว่าเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญ จากการศึกษาพบว่าฟันเกินมักพบในผู้ป่วยมากกว่าคนทั่วไป (Half et al., 2009; Mortellaro et al., 2010) ฟันเกินในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการของโรคตัวอย่างเช่น การเจริญผิดปกติ ไคลโดเครเนียล (cleidocranial dysplasia) ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *runx-2* (*RUNX2*) และมีการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant) พบความผิดปกติของฟันโดยมีการคงอยู่ของฟันน้ำนมและการขึ้นของฟันแท้ที่ล่าช้าร่วมกับมีฟันเกิน (D'Alessandro et al., 2010; Diaconescu et al., 2011) และผู้ป่วยกลุ่มอาการการ์เดนเนอร์ (Gardner syndrome) ที่เกิดจากความผิดปกติของยีน *adenomatous polyposis coli* (*APC*) และมีการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant) และพบฟันเกินชนิดโอดอนโตมา (Half et al., 2009; Wijn et al., 2007) ฟันเกินยังพบได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีกลุ่มอาการของโรค (non-syndromic patients) และมีการถ่ายทอดลักษณะพันธุกรรมได้หลายแบบ คือ การถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant) การถ่ายทอดแบบลักษณะด้อย (autosomal recessive) และการถ่ายทอดทางโครโมโซมเอ็กซ์ (X-linked trait) (Batra et al., 2005; Cassia et al., 2004; Nance et al., 1974) นอกจากนี้ปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมน่าจะมีส่วนร่วมด้วยเช่นกัน โดยพบว่าสาเหตุที่ส่งผลให้เกิดฟันเกินชนิดโอดอนโตมานั้นอาจจะได้รับการถ่ายทอดลักษณะผิดปกตินี้ทางพันธุกรรมหรือมีการรบกวนในขณะที่มีการเจริญของฟันจากการได้รับบาดเจ็บ (trauma) หรือภาวะการติดเชื้อ (infection) (Tozoglu et al., 2010) อย่างไรก็ตามสาเหตุของการเกิดฟันเกินในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาบทบาทของยีนต่อการเจริญของฟันเกินกำลังเป็นที่สนใจ ผลการศึกษาพบว่าสาเหตุหลักของการเกิดฟันเกินน่าจะมาจากความไม่สมดุลของสัญญาณควบคุมในขณะที่มีการเจริญของฟัน ปัจจุบันพบว่ากลุ่มสัญญาณควบคุมที่น่าจะมีบทบาทต่อการสร้างฟันเกินในมนุษย์ ได้แก่ SHH FGF WNT และ BMP (Fleming et al., 2010; Munne et al., 2010; Murashima-Suginami et al., 2007; Murashima-Suginami et al., 2008) ตัวอย่างความไม่สมดุลของสัญญาณ WNT พบได้ในผู้ป่วยการ์เดนเนอร์ซินโดรมที่มีการการกลายพันธุ์ของยีน *APC* ที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออก

ของ เบต้าแคทีนิน (β -catenin) ซึ่งเป็นโมเลกุลสัญญาณของ WNT ดังนั้นหากมีการกลายพันธุ์ของยีน *APC* ทำให้ *APC* ทำงานไม่ได้ตามปกติ ทำให้สัญญาณ WNT การทำงานของมากกว่าปกติเกิดการเหนี่ยวนำให้สร้างฟันเกินได้ (Grodin et al., 1991; Heinen, 2010) นอกจากนั้นนักวิทยาศาสตร์ได้ศึกษาเพิ่มเติมถึงอิทธิพลของยีนที่ส่งผลต่อการเกิดฟันเกินในฟันตัดบน ฟันตัดล่าง ฟันเขี้ยว ฟันกรามน้อยและฟันกราม โดยอาศัยการศึกษาการทำงานของยีนใดยีนหนึ่งทำให้ไม่มีการแสดงออกของยีนนั้นๆ ในหนูทดลอง (knockout mice) เพื่อให้เกิดความไม่สมดุลของสัญญาณตามปกติในการสร้างฟัน จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าฟันตัดบนของหนูเจริญมาจากการรวมตัวของแถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิและมีโปรแกรมการตายของเซลล์เพื่อกำจัดแถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิที่เหลือค้างไม่ให้เกิดการสร้างฟันเกิน การศึกษาพบว่าหากมีการหายไปของ Uterine sensitization associated gene -1 (*USAG-1*) จะเกิดฟันตัดบนเกินในหนูทดลองการหายไปของ *USAG-1* ส่งผลให้ไม่เกิดโปรแกรมการตายของเซลล์ของแถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิที่เหลือค้างในฟันตัดบน นอกจากนั้นยังเกิดสัญญาณ BMP4 และ WNT กระตุ้นเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันปฐมภูมิที่เหลือค้างสร้างเป็นฟันตัดบนเกินขึ้นได้ (Murashima-Suginami et al., 2007; Murashima-Suginami et al., 2008) การเกิดฟันตัดล่างเกินของหนูทดลองเกิดจากความไม่สมดุลของสัญญาณควบคุมในขณะที่มีการเจริญของฟันที่ต่างออกไปจากการเกิดฟันตัดบนเกิน โดยพบว่าสัญญาณของ WNT มีบทบาทต่อการควบคุมจำนวนการเจริญของฟันตัดล่าง หากมีการกีดการทำงานของ *USAG-1* ส่งผลให้สัญญาณของ WNT ลดลงจากการกีดการทำงานของเบต้าแคทีนิน ส่งผลให้มีการลดลงของสัญญาณ BMP4 ไปด้วยกลไกดังกล่าวทำให้เกิดการแยกออกของแถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันตัดล่างออกเป็น 2 ส่วน ควบคู่ไปกับการแยกของสัญญาณกระตุ้นเจริญของฟันตัดล่างได้แก่สัญญาณ SHH ไปด้วย ทำให้เกิดการสร้างตัดล่างจำนวน 2 ซี่หรือเกิดฟันตัดล่างเกินได้ (Fujimori et al., 2010) การศึกษาพบว่าการทำงานของเซลล์ของแถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันเขี้ยวและฟันกรามน้อยของหนูที่เจริญเป็นบริเวณช่องว่าง (diastema) บนขากรรไกรของหนูนั่น ดังนั้นหากมีการกีดการทำงานของ *USAG-1* ที่แถบเยื่อผิวหนังต้นกำเนิดฟันบริเวณช่องว่างดังกล่าว จะเกิดการกระตุ้นสัญญาณของ WNT ที่ช่องว่างเกิดการสร้างหน่อฟันเป็นฟันเกินที่ช่องว่างบน



ชากรไกรของหนูทดลองได้ (Ahn et al., 2010) การเกิดฟันเกินของฟันกรามพบได้ในหนูทดลองที่กดการทำงานของ odd-skipped related gene2 (Osr2) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของโปรตีนต่างๆ ในแนวด้านลิ้นและด้านแก้มอย่างเหมาะสมที่ควบคุมไปกับการแสดงออกของสัญญาณ BMP4 ในการสร้างฟันกราม ผลการศึกษาพบว่าเมื่อไม่การทำงานของ Osr2 จะเกิดการแสดงออกของสัญญาณ BMP4 มากเกินไปในแนวด้านลิ้นและด้านแก้มส่งผลให้มีการเจริญของฟันเกินในตำแหน่งด้านลิ้นของฟันกรามปกติได้ (Zhang et al., 2009)

การจัดการผู้ป่วยที่มีฟันเกินในปัจจุบันและอนาคต

การตรวจพบฟันเกินของผู้ป่วยต้องอาศัยการซักประวัติ การตรวจทางคลินิก และการตรวจทางภาพถ่ายรังสี (radiographic examination) การตรวจทางคลินิกสามารถตรวจพบในกรณีที่ผู้ป่วยมีฟันเกินที่ขึ้นสู่ช่องปาก อย่างไรก็ตามลักษณะทางคลินิกบางประการที่แสดงถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากฟันเกิน เช่น ฟันแท้ไม่ขึ้นสู่ช่องปากหรือฟันแท้ขึ้นล่าช้าหรือขึ้นผิดตำแหน่ง มีการคงอยู่ของฟันน้ำนมมากกว่าปกติ เกิดช่องว่างระหว่างฟันมาก ดังนั้น ควรรับเข้ารับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโดยอาศัยภาพถ่ายรังสี ภาพถ่ายรังสีที่นิยมใช้ในการตรวจฟันเกิน ได้แก่ ภาพรังสีรอบปลายราก (periapical radiograph) และภาพถ่ายรังสีปริทัศน์ (panoramic radiograph) ปัจจุบันมีวิธีการถ่ายภาพรังสีชนิดใหม่ ได้แก่ การถ่ายภาพรังสีระนาบอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography) และการถ่ายภาพรังสีแบบโคนบีบคอมพิวเตอร์โทโมกราฟี (cone-beam computed tomography) ซึ่งมีประโยชน์ในการประเมินรอยโรคหรือพยาธิสภาพใน 3 มิติและลดปัญหาในการซ้อนทับของโครงสร้างที่อยู่ในแนวผ่านของรังสี ด้วยคุณสมบัติการแสดงรายละเอียดของภาพ ทำให้วิธีการถ่ายภาพรังสีทั้ง 2 ชนิดนี้ได้เข้ามามีส่วนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจและการวางแผนการรักษาฟันเกินได้เป็นอย่างดี (Ballal et al., 2007; Liu et al., 2007) การรักษาฟันเกินขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งของฟันเกินและผลกระทบของฟันเกินต่อฟันข้างเคียงโดยมีข้อบ่งชี้ในการนำฟันเกินออกดังนี้

1. ฟันเกินขัดขวางการขึ้นของฟันหรือทำให้ฟันขึ้นช้ากว่าปกติ
2. ฟันเกินส่งผลให้ฟันปกติขึ้นผิดตำแหน่ง บิดหมุน ซ้อนเก
3. ฟันเกินที่ก่อให้เกิดโรค เช่น โรคฟันผุ ปริทันต์ หนอง
4. ฟันเกินขึ้นมากในช่องปากแล้วขัดขวางการบดเคี้ยวและการดูแลสุขภาพช่องปาก
5. ฟันเกินมีตำแหน่งขัดขวาง

การรักษาทางทันตกรรม เช่น การฝังรากเทียมเพื่อทดแทนฟันในช่องปาก การรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน การปลูกกระดูกเพื่อการรักษาในผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ อย่างไรก็ตามการนำฟันเกินออกไม่ได้เป็นทางเลือกเดียวของการรักษา หากฟันเกินนั้นไม่ได้ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย การตรวจและติดตามฟันเกินของผู้ป่วยเป็นระยะๆ โดยไม่ต้องนำฟันเกินออกนั้นเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่อยู่ในแผนการรักษาของผู้ป่วยได้

เนื่องจากการมีฟันเกินอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลายประการแก่ผู้ป่วยและเป็นสาเหตุให้เกิดการสูญเสียฟันที่ปกติข้างเคียงได้ การรักษาเพื่อทดแทนฟันที่สูญเสียไปในปัจจุบันทำได้หลายทางด้วยกัน เช่น การใส่ฟันปลอมทั้งชนิดติดแน่นหรือถอดได้ รวมทั้งการฝังรากเทียมเพื่อทดแทนฟันที่หายไป (Bartlett, 2007; Hobson et al., 2003) อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดบางประการในการรักษาผู้ป่วยด้วยการฝังรากเทียม ได้แก่ การฝังรากเทียมในผู้ป่วยที่มีการเจริญของกระดูกใบหน้ายังไม่สมบูรณ์ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของรากเทียมที่ฝัง ส่งผลต่อความสำเร็จในการรักษาได้ และรากเทียมยังไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอ็นยึดปริทันต์รอบรากเทียมได้ เหมือนกับรากฟันปกติได้ (Bartlett, 2007) งานวิจัยด้านวิศวกรรมฟันเพื่อพัฒนาการสร้างฟันและเนื้อเยื่อรองรับฟันโดยอาศัยเซลล์ต้นกำเนิด เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย โดยการสร้างฟันจะอาศัยเซลล์ต้นกำเนิด 2 ส่วนคือ เซลล์ต้นกำเนิดเยื่อบุผิว (epithelial stem cells) และเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchyme stem cells) แหล่งเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ได้มาจากไขกระดูก เอ็นยึดปริทันต์ และเนื้อเยื่อในโพรงฟันของมนุษย์ เป็นต้น (Bluteau et al., 2008; Mao et al., 2006) องค์ประกอบสำคัญของการสร้างฟันจากเซลล์ต้นกำเนิด ได้แก่ จำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด สารกระตุ้นการเจริญของฟัน (growth factors) และโมเลกุลสัญญาณ (signaling molecules) ต่างๆ ที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์และการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์เป้าหมายเพื่อทำหน้าที่ในการสร้างฟันและเนื้อเยื่อรองรับฟัน ปัจจุบันการศึกษาในหนูทดลองพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดสามารถเจริญไปเป็นเซลล์ที่สร้างเนื้อเยื่อฟันและเนื้อเยื่อรองรับฟันได้ (Duailibi et al., 2004; Ohazama et al., 2004; Yen & Sharpe, 2006) แต่ยังไม่สามารถสร้างฟันได้สมบูรณ์ จากผลการศึกษาที่กล่าวถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่



แสดงถึงถึงบทบาทและกลไกของสัญญาณกระตุ้นการเจริญของฟันเกินชนิดต่างๆ ในหนูทดลอง เช่น BMP4 WNT และ SHH ผลการวิจัยดังกล่าวเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญ โดยนำมาไปใช้ในการศึกษาต่อยอดร่วมกับงานวิจัยด้านวิศวกรรมฟัน (tooth engineering) และชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell biology) เพื่อให้เกิดความสำเร็จในการเจริญของฟันเพื่อการทดแทนฟันที่สูญเสียและการเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อของผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

บทสรุป

ฟันเกินเกิดขึ้นได้ในทุกตำแหน่งบนขากรรไกรทั้งในฟันน้ำนมและฟันแท้ อาจพบเพียง 1 ซี่หรือหลายซี่ ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนแก่ผู้ป่วยได้หลายประการ อย่างไรก็ตามสาเหตุการเกิดฟันเกินในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและยังทำการศึกษาวิจัยกันอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เกิดความรู้ความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของการเกิดฟันเกินและนำความรู้ดังกล่าวไปใช้ในการตรวจและให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมต่อไป ปัจจุบันนักวิจัยให้ความสนใจที่จะศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมและกลไกระดับโมเลกุลที่เป็นสาเหตุของการเกิดฟันเกิน เนื่องจากความรู้ดังกล่าวสามารถนำมาใช้ในการศึกษาต่อยอดร่วมกับงานวิจัยด้านวิศวกรรมฟันและชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อเข้าถึงเป้าหมายสูงสุดในการเจริญของฟันเพื่อการทดแทนได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

Ahn, Y., Sanderson, B. W., Klein, O. D. & Krumlauf, R. (2010). Inhibition of Wnt signaling by Wise (Sostdc1) and negative feedback from Shh controls tooth number and patterning. *Development*, 137(19), 3221–3231.

American Dental Association. (n.d.). *Electronic reference*. Retrieved May 17, 2012, from <http://www.ada.org/2930.aspx>

Backman, B. & Wahlin, Y. B. (2001). Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 11(1), 11–17.

Ballal, S., Sachdeva, G. S. & Kandaswamy, D. (2007). Endodontic management of a fused mandibular second molar and paramolar with the aid of spiral computed tomography: a case report. *Journal of Endodontics*, 33(10), 1247–1251.

Bartlett, D. (2007). Implants for life? A critical review of implant-supported restorations. *Journal of Dentistry*, 35(10), 768–772.

Batra, P., Duggal, R. & Parkash, H. (2005). Non-syndromic multiple supernumerary teeth transmitted as an autosomal dominant trait. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 34(10), 621–625.

Bei, M. (2009). Molecular genetics of tooth development. *Current Opinion in Genetics & Development*, 19(5), 504–510.

Bluteau, G., Luder, H. U., De Bari, C. & Mitsiadis, T. A. (2008). Stem cells for tooth engineering. *European Cell and Materials Journal*, 16, 1–9.

Bufalino, A., Paranaiba, L. M., Gouvea, A. F., Gueiros, L. A., Martelli-Junior, H., Junior, J. J. et al. (2012). Cleidocranial dysplasia: oral features and genetic analysis of 11 patients. *Oral Disease*, 18(2), 184–190.

Cassia, A., El-Toum, S., Feki, A. & Megarbane, A. (2004). Five mandibular incisors: an autosomal recessive trait? *British Dental Journal*, 197(6), 307–309.



- Chai, Y., Jiang, X., Ito, Y., Bringas, P., Jr., Han, J., Rowitch, D. H. et al. (2000). Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*, 127(8), 1671-1679.
- Chen, Y. H., Cheng, N. C., Wang, Y. B. & Yang, C. Y. (2010). Prevalence of congenital dental anomalies in the primary dentition in Taiwan. *Pediatric Dentistry*, 32(7), 525-529.
- Coboume, M. T. & Sharpe, P. T. (2010). Making up the numbers: The molecular control of mammalian dental formula. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 21(3), 314-324.
- Cohen, R. L. (1984). Clinical perspectives on premature tooth eruption and cyst formation in neonates. *Pediatric Dermatology*, 1(4), 301-306.
- D'Alessandro, G., Tagariello, T. & Piana, G. (2010). Cleidocranial dysplasia: etiology and stomatognathic and craniofacial abnormalities. *Minerva Stomatologica*, 59(3), 117-127.
- Dash, J. K., Sahoo, P. K., Das, S. & Mohanty, U. K. (2003). Prevalence of supernumerary teeth in deciduous and mixed dentition. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 21(1), 37-41.
- Duailibi, M. T., Duailibi, S. E., Young, C. S., Bartlett, J. D., Vacanti, J. P. & Yelick, P. C. (2004). Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *Journal of Dental Research*, 83(7), 523-528.
- Diaconescu, S., Paduraru, G., Vasu, A. M. & Burlea, M. (2011). Pierre Marie-Sainton cleidocranial dysplasia. *Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 115(2), 341-348.
- Diaz, A., Orozco, J. & Fonseca, M. (2009). Multiple hyperodontia: report of a case with 17 supernumerary teeth with non syndromic association. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 14(5), 229-231.
- Fardi, A., Kondylidou-Sidira, A., Bachour, Z., Parisis, N. & Tsirlis, A. (2011). Incidence of impacted and supernumerary teeth—a radiographic study in a North Greek population. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(1), 56-61.
- Ferres-Padro, E., Prats-Armengol, J. & Ferres-Amat, E. (2009). A descriptive study of 113 unerupted supernumerary teeth in 79 pediatric patients in Barcelona. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 14(3), 146-152.
- Fleming, P. S., Xavier, G. M., DiBiase, A. T. & Coboume, M. T. (2010). Revisiting the supernumerary: the epidemiological and molecular basis of extra teeth. *British Dental Journal*, 208(1), 25-30.
- Fujimori, S., Novak, H., Weissenbock, M., Jussila, M., Goncalves, A., Zeller, R. et al. (2010). Wnt/beta-catenin signaling in the dental mesenchyme regulates incisor development by regulating Bmp4. *Developmental Biology*, 348(1), 97-106.
- Garvey, M. T., Barry, H. J. & Blake, M. (1999). Supernumerary teeth—an overview of classification, diagnosis and management. *Journal-Canadian Dental Association*, 65(11), 612-616.
- Glasstone, S. (1965). The development of tooth germs in tissue culture. In E. Willmer (Ed.), *In Cells and Tissues in Culture* (pp.273-282). New York: Academic.



- Groden, J., Thliveris, A., Samowitz, W., Carlson, M., Gelbert, L., Albertsen, H. et al. (1991). Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 66(3), 589–600.
- Half, E., Bercovich, D. & Rozen, P. (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4, 22.
- Hansen, K. & Mehdiinia, M. (2002). Isolated soft tissue cleft lip: the influence on the nasal cavity and supernumerary laterals. *The Cleft palate–Craniofacial Journal*, 39(3), 322–326.
- Heinen, C. D. (2010). Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutation Research*, 693(1–2), 32–45.
- Hobson, R. S., Carter, N. E., Gillgrass, T. J., Jepson, N. J., Meechan, J. G., Nohl, F. et al. (2003). The interdisciplinary management of hypodontia: the relationship between an interdisciplinary team and the general dental practitioner. *British Dental Journal*, 194(9), 479–482.
- Hovorakova, M., Lesot, H., Peterkova, R. & Peterka, M. (2006). Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *Journal of Dental Research*, 85(2), 167–171.
- Howard, R. D. (1967). The unerupted incisor. A study of the postoperative eruptive history of incisors delayed in their eruption by supernumerary teeth. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 17(9), 332–341.
- Hyun, H. K., Lee, S. J., Ahn, B. D., Lee, Z. H., Heo, M. S., Seo, B. M. et al. (2008). Nonsyndromic multiple mandibular supernumerary premolars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(7), 1366–1369.
- Hyun, H. K., Lee, S. J., Lee, S. H., Hahn, S. H. & Kim, J. W. (2009). Clinical characteristics and complications associated with mesiodentes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2639–2643.
- Jarvinen, E., Tummers, M. & Thesleff, I. (2009). The role of the dental lamina in mammalian tooth replacement. *Journal of Experimental Zoology. Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 312B(4), 281–291.
- Jernvall, J. & Thesleff, I. (2000). Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mechanism of Development*, 92(1), 19–29.
- Kapdan, A., Kustarci, A., Buldur, B. & Arslan, D. (2012). Dental anomalies in the primary dentition of Turkish children. *European Journal of Dentistry*, 6(2), 178–183.
- Kawashita, Y. & Saito, T. (2010). Nonsyndromic multiple mandibular supernumerary premolars: a case report. *Journal of Dentistry for Children*, 77(2), 99–101.
- Keranen, S. V., Kettunen, P., Aberg, T., Thesleff, I. & Jernvall, J. (1999). Gene expression patterns associated with suppression of odontogenesis in mouse and vole diastema regions. *Development Genes and Evolution*, 209(8), 495–506.
- Khan, M. H., Alam, M. T., Haque, S., Khan, S. H., Fatema, C. N., Tahsin, T. et al. (2008). Upper lip swelling caused by a large dentigerous cyst with mesiodens. *Mymensingh Medical Journal*, 17(2), 100–103.



- Koussoulakou, D. S., Margaritis, L. H. & Koussoulakos, S. L. (2009). A curriculum vitae of teeth: evolution, generation, regeneration. *International Journal of Biological Sciences*, 5(3), 226–243.
- Kriangkrai, R., Chareonvit, S., Yahagi, K., Fujiwara, M., Eto, K. & Iseki, S. (2006). Study of Pax6 mutant rat revealed the association between upper incisor formation and midface formation. *Developmental Dynamics*, 235(8), 2134–2143.
- Kriangkrai, R., Iseki, S., Eto, K. & Chareonvit, S. (2006). Dual odontogenic origins develop at the early stage of rat maxillary incisor development. *Anatomy and Embryology*, 211(2), 101–108.
- Lisson, J. A. & Kjaer, I. (1997). Location of alveolar clefts relative to the incisive fissure. *The Cleft palate–Craniofacial Journal*, 34(4), 292–296.
- Liu, D. G., Zhang, W. L., Zhang, Z. Y., Wu, Y. T. & Ma, X. C. (2007). Three-dimensional evaluations of supernumerary teeth using cone-beam computed tomography for 487 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103(3), 403–411.
- Liu, J. F. (1995). Characteristics of premaxillary supernumerary teeth: a survey of 112 cases. *American Society of Dentistry for Children*, 62(4), 262–265.
- Lourenco Ribeiro, L., Teixeira Das Neves, L., Costa, B. & Ribeiro Gomide, M. (2003). Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *The Cleft palate–Craniofacial Journal*, 40(2), 172–175.
- Mao, J. J., Giannobile, W. V., Helms, J. A., Hollister, S. J., Krebsbach, P. H., Longaker, M. T. et al. (2006). Craniofacial tissue engineering by stem cells. *Journal of Dental Research*, 85(11), 966–979.
- Martinez-Gonzalez, J. M., Cortes-Breton Brinkmann, J., Calvo-Guirado, J. L., Arias Irimia, O. & Barona-Dorado, C. (2012). Clinical epidemiological analysis of 173 supernumerary molars. *Acta odontologica Scandinavica*, 70(5), 398–404.
- Mikkola, M. L. (2009). Controlling the number of tooth rows. *Science Signaling*, 2(85), 53.
- Mortellaro, C., Greco Lucchina, A. & Prota, E. (2010). Differing therapeutic approaches to cleidocranial dysplasia (CCD). *Minerva Stomatologica*, 61(4), 155–163.
- Mukhopadhyay, S. (2011). Mesiodens: a clinical and radiographic study in children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 29(1), 34–38.
- Munne, P. M., Felszeghy, S., Jussila, M., Suomalainen, M., Thesleff, I. & Jernvall, J. (2010). Splitting placodes: effects of bone morphogenetic protein and Activin on the patterning and identity of mouse incisors. *Evolution & Development*, 12(4), 383–392.
- Murashima-Suginami, A., Takahashi, K., Kawabata, T., Sakata, T., Tsukamoto, H., Sugai, M. et al. (2007). Rudiment incisors survive and erupt as supernumerary teeth as a result of USAG-1 abrogation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 359(3), 549–555.



- Murashima-Suginami, A., Takahashi, K., Sakata, T., Tsukamoto, H., Sugai, M., Yanagita, M. et al. (2008). Enhanced BMP signaling results in supernumerary tooth formation in USAG-1 deficient mouse. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 369(4), 1012-1016.
- Nance, W. E., Warburg, M., Bixler, D. & Helveston, E. M. (1974). Congenital X-linked cataract, dental anomalies and brachymetacarpalia. *Birth Defects Original Article Series*, 10(4), 285-291.
- Natsume, A., Koyasu, K., Hanamura, H., Nakagaki, H. & Oda, S. (2005). Variations in the number of teeth in wild Japanese serow (*Naemorhedus crispus*). *Archives of Oral Biology*, 50(10), 849-860.
- Ohazama, A., Modino, S. A., Miletich, I. & Sharpe, P. T. (2004). Stem-cell-based tissue engineering of murine teeth. *Journal of Dental Research*, 83(7), 518-522.
- Parolia, A., Kundabala, M., Dahal, M., Mohan, M. & Thomas, M. S. (2011). Management of supernumerary teeth. *Journal of Conservative Dentistry*, 14(3), 221-224.
- Peterkova, R., Lesot, H. & Peterka, M. (2006). Phylogenetic memory of developing mammalian dentition. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 306(3), 234-250.
- Peterkova, R., Lesot, H., Viriot, L. & Peterka, M. (2005). The supernumerary cheek tooth in tabby/EDA mice—a reminiscence of the premolar in mouse ancestors. *Archives of Oral Biology*, 50(2), 219-225.
- Peterkova, R., Peterka, M. & Lesot, H. (2003). The developing mouse dentition: a new tool for apoptosis study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1010, 453-466.
- Peterkova, R., Peterka, M., Vonesch, J. L. & Ruch, J. V. (1993). Multiple developmental origin of the upper incisor in mouse: histological and computer assisted 3-D-reconstruction studies. *The International Journal of Developmental Biology*, 37(4), 581-588.
- Peterkova, R., Peterka, M., Vonesch, J. L. & Ruch, J. V. (1995). Contribution of 3-D computer-assisted reconstructions to the study of the initial steps of mouse odontogenesis. *The International Journal of Developmental Biology*, 39(1), 239-247.
- Peterkova, R., Peterka, M., Vonesch, J. L., Tureckova, J., Viriot, L., Ruch, J. V. et al. (1998). Correlation between apoptosis distribution and BMP-2 and BMP-4 expression in vestigial tooth primordia in mice. *European Journal of Oral Sciences*, 106(2), 667-670.
- Philipsen, H. P. & Reichart, P. A. (2004). The Development and Fate of Epithelial Residues after Completion of the Human Odontogenesis with Special Reference to the Origins of Epithelial Odontogenic Neoplasms, Hamartomas and Cysts. *Oral Biosciences and Medicine*, 3, 171-179.
- Rajab, L. D. & Hamdan, M. A. (2002). Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12(4), 244-254.
- Serra-Serra, G., Berini-Aytes, L. & Gay-Escoda, C. (2009). Erupted odontomas: a report of three cases and review of the literature. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 14(6), 299-303.



- Sharma, D., Garg, S., Singh, G. & Swami, S. (2010). Trauma-induced dentigerous cyst involving an inverted impacted mesiodens: case report. *Dental Traumatology*, 26(3), 289-291.
- Suzuki, A. & Takahama, Y. (1992). Maxillary lateral incisor of subjects with cleft lip and/or palate: Part 1. *The Cleft palate-Craniofacial Journal*, 29(4), 376-379.
- Taylor, G. S. (1972). Characteristics of supernumerary teeth in the primary and permanent dentition. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 22(5), 203-208.
- Tozoglu, S., Yildirim, U. & Buyukkurt, M. C. (2010). An erupted complex odontoma. *New York State Dental Journal*, 76(5), 52-53.
- Tsai, T. P., Huang, C. S., Huang, C. C. & See, L. C. (1998). Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate. *The Cleft palate-Craniofacial Journal*, 35(2), 154-160.
- Tummers, M. & Thesleff, I. (2009). The importance of signal pathway modulation in all aspects of tooth development. *Journal of Experimental Zoology. Part B, Molecular and Developmental Evolution*, 312B(4), 309-319.
- Wijn, M. A., Keller, J. J., Giardiello, F. M. & Brand, H. S. (2007). Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Disease*, 13(4), 360-365.
- Yen, A. H. & Sharpe, P. T. (2006). Regeneration of teeth using stem cell-based tissue engineering. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 6(1), 9-16.
- Yeung, K. H., Cheung, R. C. & Tsang, M. M. (2003). Compound odontoma associated with an unerupted and dilacerated maxillary primary central incisor in a young patient. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 13(3), 208-212.
- Yildirim-Oz, G., Tosun, G., Kiziloglu, D., Durmus, E. & Sener, Y. (2007). An unusual association of odontomas with primary teeth. *European Journal Dentistry*, 1(1), 45-49.
- Yildirim, G., & Bayrak, S. (2011). Early diagnosis of bilateral supplemental primary and permanent maxillary lateral incisors: a case report. *European Journal Dentistry*, 5(2), 215-219.
- Zhang, Z., Lan, Y., Chai, Y., & Jiang, R. (2009). Antagonistic actions of Msx1 and Osr2 pattern mammalian teeth into a single row. *Science*, 323(5918), 1232-1234.