

Antibiotika inom oralmedicinen

Yrjö T. Konttinen och Liisa Konttinen

Odontogena infektioner, oral kandidos, sårprofylax och endokarditprofylax är de vanligaste indikationerna för bruk av antimikrobiella preparat inom oralmedicinen. Fenoximetylpenicillin används mot orala streptokocker vid odontogena infektioner och som sårprofylax i samband med kirurgiska ingrepp. Förekommer stafylokocker behandlas infektionen med penicillinasresistenta stafylokockpenicilliner, såsom meticillin. Penicillinallergiska patienter kan ges makrolider (t ex roxitromycin), klindamycin och cefalosporiner. Är det fråga om en blandinfektion med anaeroba bakterier kan man kombinera med exempelvis metronidazol eller klindamycin. Vankomycin kan komma i fråga mot meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*-stammar. Antibiotika för lokalt bruk används endast i undantagsfall, men antiseptiska munsköljningar med klorhexidin 0,2% kan användas för att motverka sekundära infektioner vid slemhinnesjukdomar. Däremot är kirurgiska ingrepp (tandextraktion, öppnande av bölder, borttagning av främmande kroppar eller sekvestrar, dränage m m) och stödterapi (laktobaciller, *Candida*-profylax, analgetika, vätsketerapi och intravenös nutrition, intubation, granulocytkolonistimulerande faktor G-CSF, hyperbar syrgasbehandling, gammaglobuliner, glukokortikosteroider m m) ofta av avgörande betydelse. Antibiotika kan också ge oralmedicinska biverkningar.

Oral medicin omfattar förändringar i orala och periorala vävnader och deras inverkan på den allmänna hälsan, hur systemsjukdomar påverkar orala och periorala vävnader samt odontologisk behandling av medicinska riskpatienter.

Antibiotika mot streptokockinfektioner

De orala streptokockerna kan förorsaka subakut endokardit och deltar ofta i blandinfektioner. Sedvanligt fenoximetylpenicillin (penicillin V) är ett effektivt läkemedel mot orala streptokocker (1). Är det fråga om en blandinfektion med anaeroba bakterier kan man kombinera med exempelvis metronidazol eller klindamycin. Penicillinallergiker kan använda klindamycin, makrolider (t ex roxitromycin) eller cefalosporin. Roxitromycinresistens förekommer och en liten andel av penicillinallergiker är också överkänsliga för cefalosporiner (patienter som har fått livsfarliga anafylaktiska reaktioner av penicillin skall undvika cefalosporiner).

Det finns inte evidensbaserad dokumentation om lämpligaste endokarditprofylax utan det är här fråga om konsensus (2). Ändå har det varit brukligt att en timme före ingreppet ge amoxicillin 2 g, alternativt klindamycin 600 mg, roxitromycin 300 mg eller erytromycin 800 mg. Fenoximetylpenicillin hjälper naturligtvis mot orala streptokocker men en engångsdos ger inte lika hög och långvarig blodkoncentration som amoxicillin. Mer effektiva kombinationer, såsom benzylpenicillin och streptomycin intravenöst, är opraktiska att administrera.

Antibiotika mot stafylokockinfektioner

Abscess är en typisk förändring förorsakad av *Staphylococcus aureus*. Stafylokocker kan också ge upphov till ytliga infektioner, till exempel impetigo eller follikulit. Stafylokocktoxiner kan leda till matförgiftning eller toxiskt chocksyndrom. Uppkomsten av stafylokockinfektioner förutsätter, förutom virulenta bakterier, en nedsatt lokal/allmän motståndskraft.

Diagnosen bekräftas med hjälp av odling av var- och blodprov. Odling tillåter också bestämning av känsligheten för antibiotika. Till djupa stafylokockinfektioner hör ofta avsevärda höjningar av antistafylolysin (antikroppar som skyddar mot de hemolytiska stafylokockernas hemolysin) och teikonsyraantikroppar.

Adekvat vård förutsätter vanligtvis kirurgisk behandling, dvs incision av härden. Skyddsvallen och den blodkärlsfria abscessens kärna hindrar en effektiv penetration av antibiotika. Således är enbart vård med antibiotika i abscessfall dömd till att misslyckas. Som förstahandsmedicin används stafylokockpenicilliner, till exempel meticillin, oxacillin

och kloxacillin. Penicillinallergiska patienter kan använda roxitromycin, klindamycin och cefalosporin.

Meticillin-/oxacillinresistent MRSA-/ORSA-stammar kan behandlas med vankomycin; också fucidinsyra, rifampicin, fluorokinoloner och linetsolid kan komma i fråga. Flera sjukhusstafylokocker är multiresistenta. Därutöver har »*vancomycin intermediate sensitive Staphylococcus aureus*» eller VISA-stammar, som enbart delvis är känsliga för vankomycin, beskrivits (3).

Vissa nosokomiala infektioner, till exempel sårinfektioner, är särskilt smittsamma varför handhygien har återfått sin betydelse. Smitta som sprids via beröring strävar man att förhindra genom att också isolera patienter. Skötare och läkare som är i närkontakt med patienter använder idag skyddshandskar och munskydd så att MRSA-stammen inte sprids. I dag måste man exkludera MRSA-kolonisation hos vårdpersonal och hos patienter som kommer från utlandet. MRSA-stammen kan dock vara svår att utrota.

Staphylococcus epidermidis hör till den orala normalfloran. Infektion förorsakad av *S. epidermidis* förutsätter vanligtvis något trauma, ett ingrepp eller ett främmande föremål. För behandling används vanligtvis vankomycin förutom att det eventuella främmande föremålet avlägsnas.

Infektionsrelaterade kliniska sjukdomstillstånd

Akut bakterieell sialoadenit är en från munhålan utgående infektion, en direkt följd av xerostomi och duktusanomalier (4). Rodnad och smärta liksom allmänsymtom förekommer. Symtomen lokaliserar sig vanligtvis till öronspottkörteln, låsning av underkäken kan också förekomma. Vid massage av körteln rinner var ut genom körtelgången. Ifall stafylokokpenicillin inte ger önskat terapivar möjliggör odlings- och känslighetsbestämningar (provtagning skall alltid genomföras innan behandling påbörjas) justering av behandlingens inriktning.

Särskilt hos 3-6-åriga pojkar förekommer *intermittent parotit*. Man antar att sjukdomstillståndet beror på salivgångarnas anomali. Då barnet växer och gångarna omformas försvinner symtomen så småningom helt.

Tand- och/eller parodontalabscesser karakteriseras av en till angränsande vävnader strålände värk. I undersökningar kan man förutom av sedvanlig varfärgning, odling och känslighetsbestämning dra nytta av andra laboratorieprov såsom mätning av erytrocyternas sänkingsreaktion (SR) och C-reaktivt protein (CRP), röntgenbilder och vitalitetsprov. Perikoronit förekommer i samband med delvis framspruckna tänder, särskilt visdomständer. I det akuta skedet strävar man mot rengöring och antimikrobiell behandling med fenoximetylpenicillin eller klindamycin och möjligen tandextraktion redan i det akuta skedet (5).

Ludwigs angina – Ibland kan en odontogen infektion sprida sig till fasciala utrymmen och förorsaka smärta, svullnad i munbotten, svårighet att äta, feber och allmänsymtom.

Nekrotiserande fascit förorsakas av starkt patogena streptokocker som hör till A-gruppen, ofta i en blandinfektion med andra bakterier. Detta tillstånd förekommer främst hos patienter som fått skär- eller sticksår. Tillståndet har alltfjämt avsevärd dödlighet. Dessa patienter, ävensom patienter med Ludwigs angina, behandlas vanligtvis med en kombination av olika antibiotika administrerad intravenöst i kombination med kirurgiska ingrepp, eventuellt även med hyperbar syrgasbehandling (6). Andningsvägarna måste alltid säkras i dessa fall!

Alveolär ostit (»dry socket«) medför ofta halitos. Röntgenbilder kan behövas för att utesluta komplikationer såsom käkbensbrott och kvarlämnade tandrötter. Behandlingen består av rengöring av alveolen, eventuellt tamponering samt antimikrobiell medicinering, till exempel med klindamycin eller tetracyklin (7).

Osteoradionekros utvecklas i samband med strålbehandling. Särskilt i fall av komplicerande *osteomyelit*, exempelvis efter tandextraktion, förekommer smärta och svullnad och ofta också feber. Diagnosen säkerställs genom kliniska undersökningar och bakterieodlingar, som vid behov måste tas operativt. I röntgenbilden kan man möjligen se osteolytiska härdar och osteoskleros samt sekvestrar. Behandlingen förutsätter, förutom antimikrobiell behandling, ofta också kirurgiskt borttagande av nekrotiskt ben och dränering. Ofta kan det vara fråga om en diffus skleroserande osteomyelit av käkbenet (DSOM), ävensom en del av SAPHO-syndromet (som består av synovit, akne, pustulosis plantopalmaris, hyperostos och osteomyelit). Fastän det finns anekdotiska fallbeskrivningar, alternativt små serier, är det oklart vilken roll infektionerna/mikroberna spelar i detta tillstånd (8).

Purulenta artriter uppkommer vanligen i käkleden som följd av hematogen bakteriemi eller direkt kontamination. Den förorsakande mikroben identifieras genom odling av aspirerad ledvätska och blod. Det är av största vikt att antimikrobiell behandling påbörjas omedelbart, vanligtvis intravenöst med stafylokokpenicilliner i stora doser (sjukhusfall).

Den vanliga betahemolyserande grupp A-streptokocken är känd för att orsaka tonsillit med lokalt förstörade lymfkörtlar och hög feber. Differentialdiagnostiskt bör bland annat infektiös mononukleos/*kissing disease* (Epstein-Barr-virus) beaktas. Diagnosen kan bekräftas med hjälp av odling, snabbodling eller kommersiella snabbtest avsedda att påvisa grupp A-streptokockantigener. Förstahandsläkemedlet är fenoximetylpenicillin.

Sinuit förorsakar ansiktssmärta omkring den inflammerade hålan, varigt näs- och svalgsekret, ihållande hosta, och försvagat luktsinne. Sinuit kan också uppstå som följd av perforation som förbisetts i samband med tandextraktion eller rotspetsresektion. Antibiotika ordineras vanligtvis endast patienter hos vilka man kan konstatera retention med antingen ultraljuds- eller röntgenundersökning. Käkhålorna hos barn under 4 år är outvecklade, vilket förtjänar särskild observans.

De viktigaste läkemedlen vid behandling av sinuit är fenoximetylpenicillin och för vuxna amoxicillin under 7-10 dagar. Alternativa läkemedel är doxycyklin, sulfatrimetoprim, erytromycinderivat, kombination av amoxicillin och klavulansyra samt andra generationens cefalosporiner. Patienter, hos vilka man inte får önskat vårdresultat med antibiotika och hos vilka man ännu efter behandlingen kan påvisa en vätskeyta, behandlas med sköljning av käkhålan.

Tuberkulos kan förorsaka smärtfria och oregelbundna sårnader, vanligen på ryggsidan av tungan (9). Ziehl-Neelsen färgning för »syrafasta stavar«, fluorescent akridinorange och immunhistokemisk färgning kan användas för diagnostisering. Odling är dock en mera pålitlig metod. Prov för odling tas 3 dagar i följd, gärna i samband med upphostning eller bronksköljning (BAL). Biopsier eller hudtest kan även komma i fråga. Med hjälp av polymeraskedjereaktioner (PCR) kan man påvisa resistens mot läkemedel och metoden ger snabbare resultat än odling. Tuberkulos kan även förorsaka förändringar exempelvis i skelett och leder. Incidensen av tuberkulos har ökat, till exempel på grund av alkoholism, hiv-infektion och droger samt i utvecklingsländer också på grund av undernäring, fattigdom, krig och exil. En behandlingsperiod av 3-9 månader på lungklinik med främst isoniazid och rifampicin, till vilka ofta kombineras pyrazinamid, etambutol eller streptomycin, rekommenderas. Atypiska mykobakterier, såsom *Mycobacterium avium*, är resistenta. MDR-stammar (»multi drug resistant«) förekommer främst i Finlands närområden, till exempel i Sankt Petersburg.

Spetälska – I utvecklingsländerna bor idag cirka 12 miljoner människor, som lider av leprös eller tuberkulös spetälska. Hos dessa är antingen Th2 (leprös)- eller Th1 (tuberkulös)-lymfocytrespons aktiverad. Laboratoriediagnosen är baserad på visning av syrafasta stavar, histopatologiska fynd och i vissa fall med nya PCR-tekniker. Kombinationsbehandling används för behandling av spetälska (poliklinik för tropiska sjukdomar).

Cervikofacial aktinomykos förorsakar en hård purpurfärgad svullnad, vanligen i underkäks- eller nackområdet med ett flertal fistlar, ur vilka det omväxlande rinner sekret (10). Diagnosen grundar sig på sekretfärgning, odling och histopato-

logi (»svavelgranulae«). Vid behandling används, förutom kirurgi, en penicillinkur under minst 6 månader. Vid blandinfektioner ordineras dessutom nitroimidazol under en kortare period för att eliminera anaerober som producerar betalaktamas (poliklinik för infektionssjukdomar).

Primärlesionen vid *syfilis* är en schankersårnad som utvecklas 10-90 dagar efter smittan i ano-genitalområdet, men kan också förekomma på munnens slemhinnor (11). Sårets botten är hård och de lokala lymfnutorna förstoras. Kardiolipintestet kan ge felaktiga biologiskt positiva svar, till exempel hos SLE-patienter. Specifik serologisk diagnos baserar sig på *Treponema pallidum*-hemagglutinationstest (TPHA) eller på det fluorescenta treponemaantikroppstestet (FTA). I sekundärstadiet 6-8 veckor efter primärinfektionen förekommer allmänsymtom, lymfadenopati och olika hud- och slemhinneförändringar. Neurosyfilis förekommer i tertiärskedet och en kongenital form av syfilis kan förorsaka typiska tandförändringar, sadelnäsa och nedsatt hörsel (Hutchinsons triad). Syfilis är känslig för benzylpenicillin, men behandlingen av penicillinallergiska patienter baserar sig på användningen av tetracykliner (poliklinik för könssjukdomar).

Lyme-borrelies, en fästingburen infektion förorsakad av *Borrelia burgdorferi*, kan i primärskedet (erythema migrans-hudrodnad) elimineras från vuxna med hjälp av amoxicillin, exempelvis 1 g x 2 under 14 dagar. Patient som insjuknat i denna sjukdom besöker poliklinik för munsjukdomar främst på grund av förlamning av ansiktsnerven eller smärta (12). Behandlingen tvistar man om men eftersom man anser att borrelies trivs i immunologiskt privilegierade områden, såsom centrala nervsystemet och intraokulärt, använder man sig till en början ofta av en parenteral ceftriaxonkur under 10-14 dagar. Indikation för ceftriaxon baseras på läkemedlets goda penetration till ifrågavarande organ. Efter detta fortsätter man med perorala läkemedel. Amoxicillin kombinerat med probenesid under flera månader kan komma ifråga.

Toxoplasmos uppstår som följd av förtäring av rått eller halvfärdigt svinkött som innehåller cystor. Typiskt för sjukdomen är lymfadenopati i bakre delen av nacken. Hos personer med immundefekt kan sjukdomen sprida sig och förorsaka korioretinit. Toxoplasmosinfektionen kan under graviditeten tränga igenom placentan och förorsaka medfödd toxoplasmos med emaljhypoplasia och dövhet. Diagnosen baserar sig på serologi. En kombination av pyrimetamin och sulfä används för behandling (poliklinik för infektionssjukdomar).

Infektioner hos patienter med immundefekter

Hiv/aids – Primärinfektionen kan förorsaka ett initialt sjukdomstillstånd med feber och lymfkörtelförstoringar. Efter det

därpå följande symtomfria stadiet utvecklas senare lymfadenopatisyndrom (LAS) och så småningom utvecklas en symtomatisk sjukdom (ARC eller »*AIDS-related complex*») och till sist aids, som karakteriseras av opportunistiska infektioner, dementi, kakeksi, Kaposis sarkom och lymfom. Patienterna har ofta *Candida*-stammar som är resistenta mot azolderivat och som kan sprida sig till matstrupen.

Olika virusinfektioner är vanliga, till exempel Kaposis sarkom i samband med herpes simplex-virus 8 (HSV 8), lingual hårig leukoplaki i samband med Epstein-Barr-virus, förändringar förorsakade av humant papillomvirus (HPV), särskilt könsvärtor (*condylomata accuminata*). Varicella-zoster-virus och molluskvirus förorsakar bältros respektive molluscum contagiosum (vårtsjukdom). Akut nekrotiserande ulcerös gingivit (ANUG), som ibland kompliceras av oral schanker, samt afteliknande sårnader är oralmedicinska förändringar som förekommer hos hiv-infekterade patienter. Trombocytopeni kan förorsaka spontana blödningar och purpura. Till hiv-infektioner hör också förstoring av spottkörtlarna (»*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*» (DILS)).

Diagnosen baserar sig på serologi. Provet blir positivt tidigast 3-8 veckor efter smittan. Antigentest, metoder för virusisolering från cellodling och påvisning av nukleinsyra med hjälp av PCR-metoden kan också komma ifråga.

Poliklinisk uppföljning och korta sjukhusperioder leder till en optimal behandling med antiretroviral läkemedelskombination samt förebyggande vård mot och behandling av opportunistiska infektioner (13).

Hos patienter med *agammaglobulinemi*, vanligtvis en till x-kromosomen kopplad form eller Brutons *agammaglobulinemi*, är IgG-halten i serum vanligtvis under 2 g/L och IgA och IgM fattas. Behandlingen består av substitutionsbehandling med immunglobulininfusioner och effektiv behandling av infektioner med antibiotika. Dessutom kan en stamcellstransplantation komma ifråga. Genterapi kommer att bli aktuell inom en nära framtid.

Selektiv brist på IgA är den vanligaste av immunglobulinbristerna. Patienter med brist på IgA är utsatta för infektioner i andningsvägarna samt kandidos. Så kallade autoimmuna sjukdomar förekommer, till exempel vitiligo (vitfläckssjuka), reumatoid artrit och Sjögrens syndrom.

Vid *kronisk mukokutan kandidos* är T-cellen defekt i förhållande till *Candida*. Denna defekt förekommer även hos APECED-patienter (autoimmun polyendokrinopati med kandidos och ektoodermal dystrofi).

Vanligen beror *leukopeni* på neutropeni. Om leukocyterna sjunker under $0,5 \times 10^9/L$ löper patienten stor risk att få feber. En patient med leukopeni måste behandlas på sjukhus, till exempel intravenöst med piperacillin kombinerat med

tatsobaktam. I vissa fall av neutropeni får man en god respons med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Hos leukopenipatienter förekommer det ofta sårnader i munnen, akut nekrotiserande ulcerös gingivit och snabbt destruerande parodontit.

Vid *kronisk granulomatös sjukdom* fattas NADPH-oxidas (NADPH = reducerat nikotinamidadenindinukleotidfosfat) från neutrofilerna och monocytorna. De neutrofila granulocyternas förmåga att fagocytera och döda bakterier är då bristfällig. Akuta infektioner behandlas med antibiotika; i svåra fall kan man besluta sig för benmärgstransplantation och på detta sätt förnya systemet för produktion av leukocyter.

Komplementbrist kan leda till autoimmuna sjukdomar, särskilt SLE, som kan framträda bland annat som erosioner och sårnader i munnen. Brist på komplement kan utsätta patienten för infektionsrisk. En liknande situation kan uppkomma efter borttagning av mjälten eller som följd av funktionell hyposplenism. Dessa patienter bör vanligen vaccineras mot pneumokocker, *Haemophilus* och meningokocker. För att undvika allvarliga dödliga infektioner bör de också alltid ha amoxicillin tillgängligt så att de själva kan påbörja en amoxicillinlänk.

Alternativt antibiotikabruk

Antibiotika används lokalt ofta i salvor, till exempel neomycinsulfat, med vilka man behandlar cheilitis angularis. Ytliga infektioner, till exempel sårinfektioner, kan behandlas lokalt med exempelvis klortetracyklin, basitracin tillsammans med neomycin, mupirocin eller fucidinsyra.

Antibiotika kan även användas på grund av sina andra än antibakteriella verkningar (14). Om man exempelvis från tetracyklinets A-ring avlägsnar en dimetylaminogrupp från den fjärde kolatomen bevaras läkemedlets effekt delvis trots avsaknaden av antibakteriella egenskaper. Ett kemiskt modifierat tetracyklin (CMT) kan hindra olika cellulära funktioner, orsaka programmerad celledöd, ändra koncentrationen av tillväxtfaktorer och adhesionsmolekyler, inhibera matrix metalloproteinaser osv. Man bör vara försiktig då man drar slutsatser av exempelvis tetracykliners (givna i små doser) verkningsmekanism vid behandling av parodontit liksom av effekten av munsköljningar med tetracyklin vid behandling av afte.

Oralmedicinska biverkningar orsakade av antibiotika

Antibiotika kan förorsaka diarré eller pseudomembranös kolit. Allergiska reaktioner är vanliga. Användningen av antibiotika ökar bakteriernas resistens. Den mest kända oralmedicinska biverkningen förknippad med användningen av antibiotika torde vara *akut sekundär kandidos* (ofta erytematös).

Erythema multiforme är en i en del fall recidiverande akut dermatos, en blåssjukdom som förorsakar förändringar även på munnens slemhinnor. Sjukdomen förekommer även i en allvarlig disseminerad form, Stevens-Johnsons syndrom. Sjukdomen kan utlösas av olika yttre faktorer, såsom infektioner, men också av läkemedel, till exempel antibiotika.

Lichen ruber planus är en synnerligen vanlig förändring, antingen som idiopatisk lichen eller en lichenoid reaktion. Lichenoid reaktion eller förändring av lichenoid typ kan utlösas av olika läkemedel, möjligtvis också av antibiotika. Vanligare är dock lichenoida reaktioner till följd av trauma, förorsakade av olika tandfyllningsmaterial.

Pigmentering av munnens slemhinnor förorsakas av bland annat olika läkemedel, till exempel antimalarialäkemedlet oxiklorokin, vilket också i stor utsträckning används vid behandling av exempelvis ledgångsreumatism. Behandling med amoxicillin kan förorsaka omfattande rodnad i huden hos tonåringar med infektiös mononukleös tonsillit förorsakad av Epstein-Barr-virus.

English summary

The use of antibiotics in oral medicine

Oral candidiasis, odontogenic infections, wound prophylaxis and endocarditis prophylaxis are the most common indications for the use of antimicrobial drugs in oral medicine. Phenoxyethyl penicillin is used against oral streptococci in odontogenic infections and in connection with surgery as wound prophylaxis. Staphylococci are best treated with penicillinase-resistant staphylococcal penicillins such as methicillin. Patients allergic to penicillin can use clindamycin, macrolide antibiotics (e.g. roxithromycin) and cephalosporins. In mixed infections with anaerobic bacteria, they can be combined with, for example metronidazole or clindamycin. Vancomycin can be used against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-species. Local antibiotics are only rarely used but antiseptic oral fluids with 0,2% chlorhexidine can be used in the prophylaxis against secondary infections in various diseases of the mucosal membrane. In contrast, surgery (tooth extraction, opening of abscesses, removal of foreign bodies or sequestra, drainage etc) and supportive measures (lactobacilli, *Candida*-prophylaxis, analgesics, intravenous fluid and nutrition, airway management, granulocyte-colony stimulating factor, hyperbaric oxygen, gamma globulins, extra doses of glucocorticosteroids etc) are often very important. Antibiotics used in oral medicine can also lead to adverse events, and, for example, tetracyclines also have non-antimicrobial effects.

Vi vill uttrycka vår tacksamhet till professor emerita Maria Malm-

ström för goda råd samt värdefull hjälp under förberedelsarbetet med denna artikel.

Litteratur

1. Gerber MA. Antibiotic resistance in group A streptococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 539-51.
2. Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis: time for a rethink? *Br Dent J* 2000; 189: 610-6.
3. Daum RS, Seal JB. Evolving antimicrobial chemotherapy for *Staphylococcus aureus* infections: our backs to the wall. *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl): N92-6.
4. McQuone SJ. Acute viral and bacterial infections of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 793-811.
5. Sandor GK, Low DE, Judd PL, Davidson RJ. Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. *J Can Dent Assoc* 1998; 64: 508-14.
6. Whitesides L, Cotto-Cumba C, Myers RA. Cervical necrotizing fasciitis of odontogenic origin: a case report and review of 12 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 144-51.
7. Vezeau PJ. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 531-7.
8. Yoshii T, Nishimura H, Yoshikawa T, Furudoi S, Yoshioka A, Takenono I, et al. Therapeutic possibilities of long-term roxithromycin treatment for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 631-7.
9. Sierra C, Fortun J, Barros C, Melcon E, Condes E, Cobo J, et al. Extra-laryngeal head and neck tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 644-8.
10. Ermis I, Topalan M, Aydin A, Erer M. Actinomycosis of the frontal and parotid regions. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 55-8.
11. Alam F, Argiriadou AS, Hodgson TA, Kumar N, Porter SR. Primary syphilis remains a cause of oral ulceration. *Br Dent J* 2000; 189: 352-4.
12. Heir GM. Differentiation of orofacial pain related to Lyme disease from other dental and facial pain disorders. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 243-58.
13. Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. *Review Oral Dis* 1997; 3: S229-34.
14. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12: 12-26.

Författare

Yrjö T. Kontinen, MKD, professor, överläkare
Forskningsinstitution ORTON och Invalidstiftelsens ortopediska sjukhus och Invärtes medicin, Helsingfors universitets centralsjukhus, Helsingfors, Finland

Liisa Kontinen, hum kand, provisor studerande
Avdelningen för anatomi och oral medicin, Institutionen för biomedicin och odontologi, Helsingfors universitet, Helsingfors, Finland

Korrespondens:

Yrjö T. Kontinen, Biomedicum Helsinki, PB 700 (Haartmaninkatu 8), FIN-00029 HUS, Finland. E-post: yrjo.kontinen@helsinki.fi