

Amoksicilinski osip: prikaz slučaja

Poslon, Danijela; Banac, Srđan

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis, 2023, 59, 94 - 99**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.21860/medflum2023_292455

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:308762>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Amoksicilinski osip: prikaz slučaja

Amoxicillin Rash: A Case Report

Danijela Poslon^{1*}, Srđan Banac²

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za pedijatriju, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Amoksicilinski osip je generalizirani makulopapulozni egzantem koji se javlja nakon primjene semisintetskih penicilina u liječenju bolesnika koji imaju klinički neprepoznatu infektivnu mononukleozu. Često se kod takvih bolesnika pogrešno postavlja dijagnoza alergije na penicilin. Cilj ovog rada bio je prikazati pojavu osipa u djevojčice koja je liječena amoksicilinom zbog znakova upale gornjih dišnih putova. Nije imala tipičnu kliničku prezentaciju infektivne mononukleoze. **Prikaz slučaja:** Četverogodišnja djevojčica primljena je zbog akutnih simptoma kataralne upale gornjih dišnih putova i vrućice do 39,7 °C uz zimicu i tresavicu, na što je uvedena terapija amoksicilinom. Nakon prve doze amoksicilina javio se osip – prvo na glavi, iza uški, da bi se zatim difuzno proširio „spustivši“ se na trup i ekstremitete. S obzirom na perzistirajuću vrućicu, širenje i konfluiranje osipa i grlobolju, djevojčica je hospitalizirana. Pri prijemu je bio prisutan makulopapulozni eritematozni osip, crveno ždrijelo s hipertrofičnim tonzilama i uvećani angularni limfni čvorovi. CRP je iznosio 37,1, a krvna slika bila je obilježena relativnom neutrofilijom. Iz biokemijske analize seruma za izdvojiti su bile normalne vrijednosti transaminaza. Serologijom je potvrđena akutna infekcija Epstein-Barrovim virusom. Nakon simptomatskog liječenja kožni simptomi su se postupno povukli. Pacijentica je četvrtog dana hospitalizacije postala afebrilna, a šestog dana otpuštena je kući. **Zaključak:** Patogeneza ovakvog kožnog osipa još je uvijek nedovoljno istražena. Najčešće je riječ o prolaznoj imunološkoj reakciji zbog virusne infekcije, a ne o razvoju prave alergijske reakcije na amoksicilin, na što se najčešće u praksi pogrešno posumnja. Zaključno, na infektivnu mononukleozu treba posumnjati čak i kada nema tipičnih kliničkih elemenata za tu bolest poput limfocitoze i povišenih vrijednosti transaminaza.

Glavne riječi: amoksicilin; egzantem; humani herpesvirus tip 4; infektivna mononukleozna

Abstract. Aim: Amoxicillin rash is a generalized maculopapular exanthema that occurs after the use of semisynthetic penicillins in the treatment of patients with clinically unrecognized infectious mononucleosis. Such patients are often misdiagnosed as allergic to penicillin. The aim of this study was to present the rash that occurred in a girl treated with amoxicillin due to the signs of upper respiratory tract inflammation. She did not have the typical clinical presentation of infectious mononucleosis. **Case report:** A four-year-old girl presented with acute symptoms of catarrhal inflammation of the upper respiratory tract and fever up to 39.7°C with chills and shivering, to which amoxicillin was introduced. After the first dose of amoxicillin, a rash appeared. First on the head, behind the ears, and then diffusely spread “descending” to the trunk and extremities. Due to persistent fever, spreading and confusing rash and sore throat, the girl was hospitalized. Maculopapular erythematous rash, red throat with hypertrophic tonsils, and enlarged angular lymph nodes were present at admission. CRP was 37.1 and blood count was marked by relative neutrophilia. It is important to point out normal transaminase values from serum biochemistry. Acute Epstein-Barr virus infection was confirmed by serology. After symptomatic treatment, the skin symptoms gradually subsided. The patient became afebrile on the fourth day of hospitalization, and was discharged home on the sixth day. **Conclusion:** The pathogenesis of this skin rash is still insufficiently investigated. It is most often a transient immune reaction due to a viral infection, and not a real allergic reaction to amoxicillin, which is most often

***Dopisni autor:**

Danijela Poslon

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: dposlon@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

mistakenly suspected in practice. In conclusion, infectious mononucleosis should be suspected even when there are no typical clinical signs for the disease, such as lymphocytosis and elevated transaminases.

Keywords: amoxicillin; exanthema; herpesvirus 4, human; infectious mononucleosis

UVOD

Amoksilinski osip je makulopapulozni egzantem koji se javlja nakon primjene aminopenicilina u pacijenata s klinički neprepoznom infektivnom mononukleozom (IM). Razlikuje se od osipa koji se ponekad javlja u infektivnoj mononukleozu kada pacijenti nisu liječeni amoksilinom. Neke su od značajki: traje duže, praćen je svrbežom, generaliziran je i zahvaća lice, vrat, trup i ekstremitete, a ponekad dlanove i tabane. Patofiziologija osipa nije dovoljno istražena. Smatra se da bolesnici u infektivnoj mononukleozu ne stvaraju spontano protutijela na amoksilin, već je posrijedi pretjerana reakcija imunološkog sustava ili smanjena tolerancija na neke lijekove¹. Još uvijek nije poznato javlja li se amoksilinski osip zbog preosjetljivosti na sam antibiotik, na Epstein-Barrov virus (EBV) ili zbog razvitka prolazne intolerancije na antibiotik zbog prisutnosti EBV-a. Smatra se da su podliježuće virusne infekcije faktor rizika u razvoju alergija na lijekove². Poznati su i drugi slučajevi interakcije virusne infekcije i lijeka, a primjer su pojava egzantema prilikom uporabe ampicilina u citomegalovirusnoj infekciji (CMV) te trimetoprim-sulfametoksazola u infekciji virusom humane imunodeficijencije (HIV)³. Incidencija osipa u pacijenata koji imaju infektivnu mononukleozu i uzimaju amoksilin je 27,8 – 69 %⁴. Osip se također javlja u pacijenata s IM-om koji nisu uzimali antibiotike te tada incidencija iznosi 4,2 – 13 %. Pojava amoksilinskog osipa ne ovisi o dobi, spolu, etnicitetu niti prethodnim atopijskim ili alergijskim reakcijama. Prvotno se smatralo da je incidencija osipa 80-100 %, no novija istraživanja upućuju na to da je taj postotak ipak niži⁴. Iako je moguć razvoj trajne senzitivacije na amoksilin, najčešće je ipak riječ o prolaznoj preosjetljivosti na antibiotik^{2,5}. Dijagnoza alergije na penicilin u najvećem se broju slučajeva postavlja rano u djetinjstvu i perzistira u zdravstve-

nim kartonima pacijenata bez naknadne reevalvacije. Navedenim se pacijentima tada propisuju antibiotici manje učinkovitosti, šireg spektra djelovanja, veće toksičnosti i više cijene⁶. Osim povećanja troškova za pojedinca i zajednicu, primjena tih antibiotika uzrokuje više nuspojava te pridonosi razvoju rezistencije bakterija na antibiotike⁵. Otprilike kod 10 % stanovništva dijagnosticirana je alergija na penicilin, a smatra se da je samo 1 % opće populacije zaista alergično^{5,6}. Razlog tomu je da se djeci često postavlja

Amoksilinski osip je generalizirani makulopapulozni egzantem koji se javlja nakon primjene semisintetskih penicilina u liječenju bolesnika s klinički neprepoznom infektivnom mononukleozom.

dijagnoza alergije na penicilin kada ona imaju virusne osipe i pogrešno su liječena antibioticima. Prema Borothi i suradnicima, odluka o primjeni antimikrobnog liječenja pri akutnoj upali gornjih dišnih putova jedna je od najčešćih dvojbi svakodnevne prakse suvremene medicine, a zlouporaba antibiotika najčešće se događa upravo pri liječenju virusnih infekcija gornjeg dišnog sustava⁷. Također, neki pacijenti s dokumentiranom akutnom penicilinskom reakcijom uzrokovanom IgE protutijelima, otprilike, nakon 10 godina imaju negativne kožne testove jer se količina protutijela s vremenom smanjuje i, u konačnici, nestaje⁵.

PRIKAZ SLUČAJA

Četverogodišnju djevojčicu pregledao je nadležni liječnik zbog akutnih simptoma kataralne upale gornjih dišnih putova i vrućice do 38,5 °C u trajanju dva dana. Po terapiji ko-amoksiklavom vrućica i simptomi gornjih dišnih puteva se povlače. Nakon desetak dana se vrućica do 39,7 °C uz zimice i tresavice i kataralni simptomi vraćaju, na što je uvedena terapija amoksilinom. Nakon prve doze amoksilina javlja se osip (Slika 1). Prvo na glavi, iza uški, da bi se zatim difuzno proširio „spustivši“ se na trup i ekstremitete. Takva evolucija osipa sugerirala je mogućnost da se radi o ospicama. S obzirom na perzistirajuću vrućicu, širenje i konfluiranje osipa te grlobolju, djevojčica je hospitalizirana. Pri prijemu je bio prisutan ma-



Slika 1. Generalizirani makulopapulozni egzantem nakon terapije amoksilinom u djevojčice s klinički neprepoznom infektivnom mononukleozom

kulopapulozni eritematozni osip s hemoragijskim i urtikarijskim komponentama, crveno ždrijelo s hipertrofičnim tonzilama i uvećanim angularnim limfnim čvorovima. CRP je iznosio 37,1, a krvna slika bila je obilježena relativnom neutrofilijom (L 11,1 (neu 52 % Ly 35 %)). Iz biokemijske analize seruma za izdvojiti su bile normalne vrijednosti transaminaza (AST 29 ALT 13). Hemokultura i bris ždrijela bili su negativni. Serologijom je pozitivnim IgM protutijelima na virusni kapsidni antigen potvrđena akutna infekcija Epstein-Barrovim virusom. S obzirom na široku diferencijalnu dijagnozu učinjene serološke pretrage nisu potvrdile postojanje akutne infekcije na brojne druge viruse uključujući virus ospica, parvovirus B19, CMV i SARS-CoV-2 te na *Mycoplasma pneumoniae*. Nakon simptomatskog liječenja (parenteralna hidracija, antipiretici, analgetici i antihistaminici) dolazi do postupnog povlačenja kožnih simptoma. Pacijentica je četvrtog dana hospitalizacije postala afebrilna, a šestog dana otpuštena je kući.

RASPRAVA

Amoksilinski osip je opće poznata komplikacija primjene amoksilina, ne samo tijekom infektivne mononukleoze nego i kod drugih agresivnijih virusnih infekcija. Međutim, iako se radi o poznatoj kliničkoj manifestaciji, svjedoci smo da ona u svakodnevnoj praksi zna biti neprepoznata ili da se tumači kao alergijska reakcija na penicilin. Potonje za posljedicu ima pogrešno proglašavanje bolesnika alergičnima na penicilin. U svijetu se u medicinskoj dokumentaciji čak do 10 % stanovništva evidentira alergičnima na penicilin, a u stvarnosti je ta brojka značajno manja⁵. Iz toga proizlazi da se parenteralna primjena penicilina neopravdano izbjegava u slučajevima kada je zaista indicirana. Amoksilinski/ampicilinski osip je aktualan problem u praksi koji postaje sve češći zbog rastućeg trenda neracionalne primjene antibiotika, pa je i kliničko tumačenje takvih osipa otežano.

Infektivna mononukleozna (IM) virusna je zarazna bolest koja se najčešće prezentira trijadom simptoma – vrućicom, tonzilarnim faringitisom i limfadenitisom⁸. U 90 % slučajeva uzročnik je Epstein-Barrov virus (EBV)⁹. EBV je herpesvirus čija primarna infekcija najčešće prolazi asimptomatski. Inficira 50 % djece do pet godina, dok je u odrasloj populaciji više od 90 % ljudi seropozitivno¹⁰. Širi se bliskim kontaktom. Naziva se još i „bolest poljupca“ jer se najčešće prenosi slinom prilikom poljupca između nezaražene i seropozitivne asimptomatske te simptomatske osobe¹¹. Najznačajniji hematološki nalaz infektivne mononukleoze je leukocitoza ($12-18 \times 10^9/L$) s relativnom ili apsolutnom limfocitozom i reaktivnim limfocitima. U 80 % bolesnika su blago povišene vrijednosti aminotransferaza, obično do 10 puta više od normalnih vrijednosti¹². Dijagnoza se uz kliničku sliku potvrđuje pozitivnim testom heterofilnih protutijela, EBV specifičnih protutijela ili detekcijom virusnog DNA⁸. Infektivna mononukleozna uzrokovana EBV-om je samolimitirajuća bolest i liječi se simptomatski^{8, 11}.

Aminopenicilini su semisintetski penicilini koji pripadaju penicilinima širokog spektra. Glavni su predstavnici ampicilin i amoksilin. Učinkoviti su u slučajevima infekcija gram-pozitivnim i gram-negativnim kokcima te gram-negativnim bacilima.

Također djeluju u infekcijama uzrokovanim enterokokima i *Haemophilus influenzae*¹³. Amoksilin je jedan od najčešće propisanih antibiotika. Uzrokuje kožne reakcije u 5-10 % pacijenata, od kojih su najčešće makulopapulozni osip i urtikarija³.

Amoksilinski osip se prvi put spominje 1960. godine. Incidencija osipa je tada iznosila 80-100 %⁴. Kako bi se dobili noviji podatci o incidenciji osipa, 2013. godine provedena je retrospektivna studija u Izraelu u kojoj je sudjelovalo 238-ero djece sa serološki dokazanom EBV infektivnom mononukleozom. Njih 173 bilo je liječeno antibioticima, a od tog broja je 57-ero djece, odnosno 32,9 % razvilo kožni osip. Djeca koja nisu bila liječena antibioticima u infektivnoj mononukleozu, razvila su osip u 23 % slučajeva. Osip se u najvećem broju slučajeva, 29,5 %, javljao nakon terapije amoksilinom. Dob, spol, etnicitet te prethodne atopijske ili alergijske reakcije nisu korelirale s povećanom incidencijom osipa. Studija je zaključila da je incidencija amoksilinskog osipa u infektivnoj mononukleozu u djece značajno niža nego što to sugeriraju podatci iz 1960. godine⁴.

Leung u svom radu iz 2003. godine navodi da je incidencija osipa u pacijenata s infektivnom mononukleozom 2,5 do 7,5 %, a ako su istovremeno liječeni amoksilinom 70 do 100 %, prema nekim studijama. Osvrnuo se na retrospektivnu studiju Patela u kojoj je sudjelovalo 38 ispitanika. Osip je razvio jedan od 11 ispitanika (9 %) koji nisu primili antibiotik, dva od 14 (14 %) ispitanika koji su primili penicilin G, kloksacilin ili tetraciklin te 13 od 13 (100 %) ispitanika koji su primili ampicilin. Također spominje Pullena koji je uvidom u zdravstvene kartone 183 pacijenta zaključio da je osip dobilo 18 od 19 pacijenata (95 %) koji su tijekom infektivne mononukleoze bili liječeni ampicilinom. Također, Leung navodi da je osip koji se javlja u infektivnoj mononukleozu uz terapiju amoksilinom drugačiji od osipa koji se ponekad javlja u infektivnoj mononukleozu bez uporabe antibiotika. Obilježja su da traje duže, praćen je svrbežom, generaliziran je i zahvaća lice, vrat, trup i ekstremitete, a ponekad dlanove i tabane. Obično se javlja pet do osam dana od početka terapije, a može se javiti i drugi dan terapije. Traje oko tjedan dana. Patofiziologija osipa je nedo-

voljno istražena. Smatra se da u infektivnoj mononukleozu ne dolazi do spontanog stvaranja protutijela na ampicilin, već da je osip rezultat smanjene tolerancije ili povećane reaktivnosti imunološkog sustava. Leung se dotiče studija koje smatraju da amoksilinski osip rezultira prolaznom preosjetljivošću na aminopeniciline, a ne pravom alergijskom reakcijom. Nazareth i suradnici proveli su studiju s 20 ispitanika koji su tijekom infektivne mononukleoze imali osip vezan uz terapiju ampicilinom. Naknadno su primili dvije

Patogeneza ovakvog kožnog osipa još je uvijek nedovoljno istražena. Najčešće je riječ o prolaznoj imunološkoj reakciji zbog virusne infekcije, a ne o razvoju prave alergijske reakcije na amoksilin, na što se najčešće u praksi pogrešno posumnja.

doze ampicilina, a osip se javio u svega dva ispitanika. Jedan od njih je u povijesti bolesti imao atopiju, a drugi od ranije poznatu alergiju na penicilin. Stoga su smatrali da u pacijenata s amoksilinskim osipom u daljnjem liječenju ne treba izbjegavati terapiju ampicilinom/amoksilinom¹.

Još uvijek nije poznato javlja li se amoksilinski osip zbog preosjetljivosti na sam antibiotik, preosjetljivosti na virus ili prisutnost virusa uzrokuje prolaznu intoleranciju na antibiotik. Ónodi-Nagy i suradnici stoga su proveli studiju kako bi istražili javlja li se u pacijenata senzitivizacija na penicilin nakon uporabe amoksilina za vrijeme infektivne mononukleoze. Sudjelovalo je šest pacijenata. Senzitivizacija je bila ispitana kroz kožni ubodni test ili *prick* test, intradermalni test i epikutani ili *patch* test. Kožni ubodni test bio je negativan u svih pacijenata, intradermalni test pokazao se pozitivnim kod četiri pacijenta, a u preostala dva pacijenta izveden je epikutani test s negativnim ishodom. Takvi rezultati potvrđuju mogućnost razvoja prave alergijske reakcije na aminopeniciline, što je moguće utvrditi kožnim testovima nakon infekcije².

Aminopenicilini su značajan uzrok pojave odgođenih reakcija preosjetljivosti na penicilin. Osim što se preosjetljivost javlja u interakciji s EBV-om, to je moguće i tijekom infekcije *Herpes simplex*

virusom, CMV-om i HIV-om. Pretpostavlja se da se osip javlja uslijed smanjene tolerancije imunološkog sustava ili povećave aktivnosti imunoloških reakcija. Pošto je većina literature bila složna u tome da je amoksilinski osip rezultat prolazne preosjetljivosti na antibiotik zbog EBV-a, te da stoga postinfektivno alergološko testiranje nije potrebno niti preporučljivo, Jappe je 2007. godine proveo studiju kako bi utvrdio postoje li ipak pojedinci u kojih se razvija prava alergijska reakcija na aminopeniciline. Sudjelovao je 41 ispitanik, od kojih je samo osam imalo infektivnu mononukleozu za vrijeme terapije amoksilinom i izbijanja osipa. Od tih osam ispitanika, njih pet je nakon infekcije imalo pozitivan epikutani ili *patch* test na amoksilin te je od njih petero dvoje imalo pozitivan epikutani test i na penicilin. Jednom od petero ispitanika proveden je provokacijski test amoksilinom, što je rezultiralo pojavom osipa nakon 48 sati. Osip se povukao nakon sistemske terapije histaminom i lokalne primjene glukokortikoida. Provokacijski test cefalosporinom bio je negativan. Drugi ispitanik s pozitivnim epikutanim testom na amoksilin nije pokazao znakove preosjetljivosti na provokacijski test penicilinom, što ukazuje na izoliranu alergiju na amoksilin. Od troje ispitanika koji su imali negativan *patch* test, dvoje je pristupilo provokacijskom testu amoksilinom, koji je bio negativan. Takav rezultat govori u prilog prolazne preosjetljivosti na amoksilin. Dvoje ispitanika s pozitivnim *patch* testovima na amoksilin ponovilo je testiranje u idućim godinama te je rezultat i dalje bio pozitivan, što ukazuje na razvitak trajne odgođene alergijske reakcije na amoksilin. Studija je zaključila kako je razvitak trajne alergijske reakcije na amoksilin moguć i da se javlja češće nego su to sugerirali dotadašnji podatci. Preporučuje se provokacijske testove cefalosporinima i penicilinom provesti na mladim ženama jer su to lijekovi koji se mogu koristiti u trudnoći¹⁴.

U studiji koju su 2002. proveli Renn i suradnici, cilj je bio istražiti je li amoksilinom uzrokovan osip fenomen koji se javlja zbog infekcije EBV-om ili je rezultat specifične senzitivizacije na antibiotik. Osip se javlja u 4,2 do 13 % pacijenata s infektivnom mononukleozom, u 14 do 23 % pacijenata ako su pritom uzimali fenoksimetilpenicilin ili te-

traciklin te u 27,8 do 69 % (do 100 % u djece) ako su istovremeno bili liječeni aminopenicilinima. Poznato je da virusne infekcije povećavaju rizik od alergijskih reakcija na lijekove. Ispitana su četiri mlađa pacijenta u dobi od 20 do 27 godina koji su imali generalizirani makulopapulozni egzantem nakon sedmodnevne terapije amoksilinom zbog teške upale grla i limfadenopatije. Infektivna mononukleozna potvrđena im je EBV specifičnim IgM i IgG protutijelima. Trima ispitanicima izvedeni su *prick* test, intradermalni i epikutani test. Dva su ispitanika imala pozitivan rezultat na intradermalnom/*patch* testu, a treći je ispitanik u svim trima kožnim testovima imao negativan rezultat. U krvi nisu nađena specifična IgE protutijela na amoksilin, ampicilin, benzilpenicilin ili fenoksimetilpenicilin. Test transformacije limfocita (engl. *lymphocyte transformation test*; LTT) nakon inkubacije ampicilinom i amoksilinom bio je pozitivan kod triju, a negativan u jednog ispitanika. Ispitanik, u kojeg su LTT i svi kožni testovi bili negativni, prezentirao se slabijom kliničkom slikom osipa. To bi moglo ukazivati da je reakcija bila ovisna o virusu, no nisu mogli demonstrirati virusno uvjetovanu reaktivnost T-stanica. U vrijeme pojave osipa ispitanici nisu koristili niti jedan drugi lijek, što sugerira da je amoksilin odgovoran za njegovu pojavu. Prethodne su studije amoksilinski osip smatrale benignim stanjem bez razvoja trajne alergije, pa naknadna kožna testiranja nisu bila preporučena, ili su neki liječnici bez testiranja pretpostavljali da su pacijenti trajno alergični na aminopeniciline/peniciline. Ova studija sugerira da trajna senzibilizacija na aminopeniciline nije rijetka i da bi kožna testiranja u svih pacijenata s amoksilinskim osipom u infektivnoj mononukleozu bila korisna kako bi se izbjegle teške kliničke slike egzantema, posebno u djece³.

ZAKLJUČAK

Infektivna mononukleozna virusna je infekcija čiji se simptomi nerijetko pogrešno liječe antibioticima poput amoksilina. Prilikom primjene antibiotika moguća je pojava osipa, čija incidencija prema podacima novije studije iznosi oko 33 %. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovila patogeneza ovakvog kožnog osipa. U većini

slučajeva neopravdano se postavlja dijagnoza alergije na penicilin i izbjegava njegova uporaba. To dovodi do pojave tzv. "pasivne medicine" – do stručno neopravdanog, potpunog izbjegavanja parenteralne primjene penicilina u slučajevima kada je zaista indiciran. Stoga se preporučuje naknadna reevalvacija alergije na penicilin kožnim alergološkim testovima ili provokacijskim testovima penicilinom.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Leung AKC, Rafaat M. Eruption associated with amoxicillin in a patient with infectious mononucleosis. *Int J Dermatol* 2003;42:553-555.
2. Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:1.
3. Renn C, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk H, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147:1166-1170.
4. Chovel-Sella A, Tov AB, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G et al. Incidence of Rash After Amoxicillin Treatment in Children With Infectious Mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131:1424-1427.
5. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA* 2017;318:82-83.
6. Blog.cincinnatichildrens.org [Internet]. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center, c2022 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://blog.cincinnatichildrens.org/healthy-living/amoxicillin-allergy-amoxicillin-rash-often-mislabeled/>.
7. Borotha M, Matijašec I, Kužić Terzić D, Kumbrija S. Obilježja amokicilinskog osipa tijekom liječenja akutne respiratorne infekcije kod pacijenata s infektivnom monokleozom. *Med Fam Croat* 2018;26:3-71.
8. Aronson MD, Auwaerter PG. Infectious mononucleosis. *In: UpToDate, Post TW ed. UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis>.
9. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. *In: UpToDate, Post TW ed. UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2021 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>.
10. Kenneth MK. Infektivna monokleozna. *In: Merck S, Dohme C (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. New York: Whitehouse Station, 2016.
11. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390:211-40.
12. Vince A, Dušek D. Herpesvirusi kao uzročnici spolno prenosivih bolesti. *MEDICUS* 2006;15:317-326.
13. Kalenić S. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2013;97-103.
14. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation?. *Allergy* 2007;62:1474-1475.