

## ผื่นจากยาในผู้ป่วยติดเชื้อโมโนนิวคลีโอสิส

### Antibiotic Induced Rash in Patient with Infectious Mononucleosis

วรพงศ์ เรืองสงค์ ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษาโรคติดเชื้อในเด็ก ยาที่มีการสั่งใช้บ่อยคือยาในกลุ่ม Beta lactams<sup>(1)</sup> บ่อยครั้งเมื่อใช้ยาในกลุ่มนี้ พบอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับผื่นผิวหนังได้บ่อยโดยเฉพาะในเด็ก<sup>(2)</sup> ซึ่งสร้างความกังวลให้พ่อแม่หรือแพทย์ผู้ทำการรักษา และผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาตามที่แพทย์สั่งได้ ขณะที่แพทย์เองในทางปฏิบัติไม่สามารถทำการตรวจทดสอบทางผิวหนังเพื่อยืนยันการเกิดผื่นแพ้ว่ามาจากยานั้นจริงหรือไม่กับเด็กทุกราย<sup>(3)</sup> ทำให้เพียงอาศัยอาการแสดงและผลตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น ผลตรวจเลือด มาประกอบการวินิจฉัย ทำให้มีอุบัติการณ์ผื่นจากยาในเด็กที่มากขึ้น โดยเฉพาะยาampicillin ซึ่งมีอุบัติการณ์เกิดผื่นในเด็กสูงถึงร้อยละ 80-100<sup>(4,5)</sup> แต่ในความเป็นจริงผื่นที่เกิดจากยาในเด็กไม่ได้สูงมากตามที่รายงาน<sup>(7,8)</sup> สิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยผื่นนั้นต้องอาศัยการวินิจฉัยแยกโรคออกจากภาวะหรือโรคอื่นๆ ที่ส่งผลให้เกิดผื่นขึ้นได้ โดยเฉพาะโรคติดเชื้อไวรัส ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นมากในเด็ก<sup>(9)</sup> โดยเฉพาะโรคติดเชื้อโมโนนิวคลีโอสิส (Infectious mononucleosis) มีข้อมูลอย่างชัดเจนถึงความสัมพันธ์ของผื่นที่เกิดขึ้นร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่ใช้ผื่นแพ้ยา<sup>(4,6,10,11)</sup> ซึ่งจะกล่าวต่อไปในบทความนี้

#### โรคติดเชื้อโมโนนิวคลีโอสิส

โรคติดเชื้อโมโนนิวคลีโอสิส หรือ Infectious mononucleosis; IM<sup>(12-15)</sup> เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr (EBV) ซึ่งเป็นเชื้อในกลุ่ม Herpes virus พบบ่อยในมนุษย์ เชื้อพบมากในน้ำลาย ติดต่อผ่านทางน้ำลาย จากละอองน้ำลายเวลาไอ หรือสัมผัสด้วยการจูบเมื่อรับเชื้อ เชื้อจะกระจายไปตามสารคัดหลั่งต่างๆเช่นน้ำลาย น้ำเลือด จากนั้นจะหลบซ่อนตัวและแบ่งตัวเมื่อได้รับการกระตุ้นผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจะแสดงอาการของโรคหรือไม่ก็ได้ โรคนี้พบในเด็กวัยรุ่นได้บ่อยแต่อาการแสดงไม่เด่นชัดเท่าในผู้ใหญ่<sup>(8,13)</sup> การวินิจฉัย<sup>(12-6)</sup> อาศัยหลายส่วนประกอบกันเช่น ผลการตรวจเลือด โดยมีเซลล์

เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte สูง (lymphocytosis) อย่างน้อยร้อยละ 50 และพบ atypical lymphocyte อย่างน้อยร้อยละ 10 ขึ้นขึ้นด้วยการทดสอบที่เรียกว่า heterophile antibody (monospot test) หรือใช้การตรวจที่จำเพาะ เช่น antiviral capsid antigen (VCA) หรือ Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA) และอาศัยอาการทางคลินิกประกอบการวินิจฉัยได้แก่ มีไข้ เจ็บคอ คออักเสบ, เพื่อยปวดเมื่อยตามตัว อาจมีต่อมน้ำเหลืองโต (โดยเฉพาะคอ) ตับและม้ามโตผิดปกติ ยังมีอีกอาการเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยนั้นคือ การเกิดผื่น

#### ผื่นใน Infectious mononucleosis<sup>(6-4)(16-19)</sup>

ผื่นจากโรค IM เกิดได้ 2 ลักษณะ คือ เกิดขึ้นได้เองโดยไม่มีการใช้ยาปฏิชีวนะ อุตบัติการณ์เกิดร้อยละ 3-15 กับอีกแบบคือเกิดหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะซึ่งมีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 80-100<sup>(4-6)</sup> ลักษณะของผื่น IM จะเกิดบริเวณส่วนบนของร่างกายก่อน เช่น ลำตัวและใบหน้าต่อมกระจายไปส่วนต่างๆ ตามฝ่ามือฝ่าเท้าโดยทั่วไปผื่นเกิดประมาณ 2-10 วัน<sup>(11,19)</sup> หลังใช้ยา ชนิดของผื่น ได้แก่ morbilliform lesions, urticarial, purpuric and vesicular rashes, pustulareythematos rash, universal erythema or cutaneous vasculitis in the erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome

#### ยาที่เป็นสาเหตุ

Ampicillin เป็นยาลำดับแรกที่มีรายงานการเกิดผื่นร่วมกับ IM<sup>(4,6)</sup> และยาที่เกิดได้บ่อยอีกตัวคือ Amoxicillin<sup>(8)</sup> ส่วนยาอื่น ๆ ที่มีรายงานแต่เกิดได้น้อยกว่า เช่น Penicillin G, Tetracycline<sup>(4,20)</sup> Cephalixin, Levofloxacin, Erythromycin และ Azithromycin<sup>(21-25)</sup> ความเสี่ยงการเกิดผื่นในคนไข้ IM เมื่อใช้ยาปฏิชีวนะคิดเป็น 1-3 เท่าเมื่อเทียบกับไม่ใช้ยาและอุบัติการณ์เพิ่มเป็น 5-11 เท่าเมื่อใช้ Ampicillin<sup>(10)</sup> มีงานวิจัยหลายงานที่แสดงให้เห็นว่ายาปฏิชีวนะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดผื่นในคนไข้ IM<sup>(11)</sup> ดังตารางที่ 1 โดยเฉพาะยา Ampicillin และ Amoxicillin เป็นยาที่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีความเสี่ยงหลายเท่า<sup>(10)</sup> ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงการศึกษาการเกิดผื่น ในคนไข้ที่มีการติดเชื้อ IM<sup>(11)</sup>

การศึกษา	ยาปฏิชีวนะที่ทำให้เกิด	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา (คน)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่น (%)	จำนวนผู้ป่วยเกิดผื่น (%)	
				กลุ่มใช้ยาปฏิชีวนะ	กลุ่มไม่ใช้ยาปฏิชีวนะ
Patel <sup>(4)</sup>	Ampicillin, Penicillin G, Cloxacillin, Tetracycline	38	16 (42%)	15/27 (55.6%)	1/11 (9%)
Pullen et al <sup>(5)</sup>	Ampicillin, Penicillin, Tetracycline	184	64 (35%)	54/121 (45%)	10/63 (16%)
Brown and Kanwar <sup>(6)</sup>	Ampicillin	150	45 (30%)	42/126 (33%)	3/24 (13%)
Davis <sup>(26)</sup>	Penicillin, Ampicillin, other antibiotics	205	21 (10%)	21/141 (15%)	0/64 (0%)
Timár et al. <sup>(27)</sup>	Ampicillin, Cephalosporins, Penicillin, Tetracycline, Sulfonamide	156	52 (33.3%)	49/130 (37.7%)	3/26 (11.5%)
Chovel-Sella et al <sup>(8)</sup>	Amoxicillin, Cephalosporins, Penicillin, Macrolides	238	72 (30%)	57/173 (33%)	15/65 (23%)
Hocqueloux et al <sup>(7)</sup>	Penicillin, Ampicillin, other antibiotics	184	34 (18%)	16/103 (15%)	18/81 (22%)

( ดัดแปลงจาก Ónodi-Nagy K และคณะ<sup>(11)</sup>)ตารางที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิดผื่นในผู้ป่วย IM ที่ได้รับยากลุ่ม Ampicillin และ Amoxicillin<sup>(10)</sup>

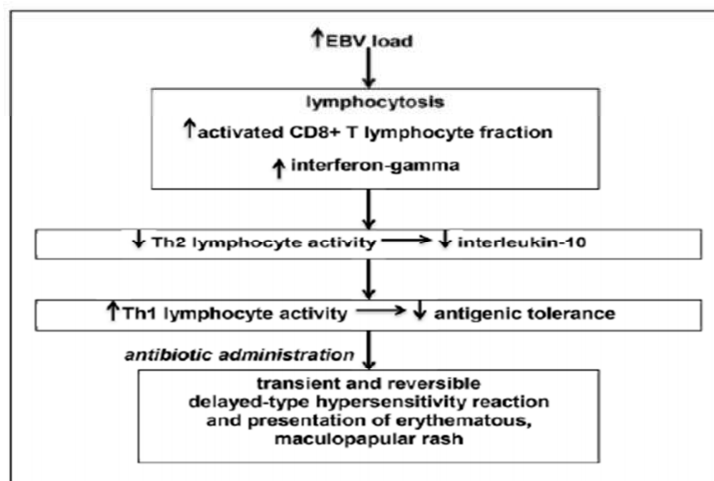
การศึกษา	ยาปฏิชีวนะที่ได้รับ	% ของการเกิดผื่น (จำนวนผู้ป่วยเกิดผื่น / ไม่เกิดผื่น)		Relative risk ของการเกิดผื่นที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ (95% CI)
		ได้รับยาปฏิชีวนะ	ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ	
Pullen et al <sup>(5)</sup>	Ampicillin	95% (18/1)	16% (10/53)	5.97 (3.35 - 10.64)
Brown et al <sup>(6)</sup>	Ampicillin	69% (20/9)	13% (3/21)	5.52 (1.86 - 16.35)
Patel <sup>(4)</sup>	Ampicillin	100% (13/0)	9% (1/10)	11.00 (1.70 - 71.28)
Chovel-Sella et al <sup>(8)</sup>	Amoxicillin	24% (25/81)	23% (15/50)	1.02 (0.58 - 1.79)
Hocqueloux et al <sup>(7)</sup>	Amoxicillin	13% (11/74)	22% (18/63)	0.58 (0.29 - 1.16)

( ดัดแปลงจาก Chew C และคณะ<sup>(10)</sup>)

**กลไกของการเกิดผื่น**

กลไกการเกิดผื่นในผู้ป่วย IM ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ<sup>(16,28-29)</sup> เชื่อว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาปฏิชีวนะไวรัสกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันมีการเปลี่ยนแปลง โดยเกิดการกระตุ้น T-lymphocytes (CD8+ T cell) CD8+ T-lymphocytes ที่ได้รับการกระตุ้นจะปลดปล่อยสาร cytokines เช่น interferon- $\gamma$  และ interleukin-2 ออกมา interferon- $\gamma$  ที่เพิ่มขึ้นไปยับยั้งการทำงานของ Th2 cells (type 2 helper T-lymphocytes) ซึ่งทำให้เกิดการปล่อยสาร cytokines จาก Th2 cell เช่น interleukin-4, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-9, interleukin-10,

และ interleukin-13 โดยเฉพาะ interleukin-10 เมื่อมีการทำงานน้อยลงทำให้ Th1 cells (type 1 helper T-lymphocytes) ที่ได้รับการกระตุ้นทำงานเพิ่มขึ้น ก่อให้เกิดผลของปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบ Delayed-type hypersensitivity ขึ้น ดังแสดงตามภาพที่ 1<sup>(16)</sup> ผื่นจากกลไกนี้เกิดได้ชั่วคราว(transient และ reversible) ไม่ใช่การแพ้จริง<sup>(21,30-31)</sup> และยาไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดผื่นซึ่งยืนยันจากการศึกษาที่มีการให้ยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุกลับเข้าไปใหม่ (re-challenge) พบว่าไม่เกิดผื่นขึ้นซ้ำ<sup>(32,33)</sup>



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันในผู้ติดเชื้อ IM ที่มีผื่นร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะ (ดัดแปลงจากThompson และคณะ<sup>(16)</sup>) (คำย่อ : EBV ,Epstein-Barr virus ; Th1/Th2 , type1/type2 helper T-lymphocytes )

**การวินิจฉัย**

การวินิจฉัยอาศัยข้อมูลของผื่น ร่วมกับการประเมินของโรคIM เพื่อยืนยันผล โดยผื่นที่เกิดขึ้นใช้เวลาประมาณวันหลังได้รับยา 10-2<sup>(11,19)</sup> มีการกระจายเกิดขึ้นได้ทุกส่วนของร่างกาย ในลักษณะสมมาตร ชนิดของผื่นเป็นได้ทั้งชนิดไม่รุนแรง เช่น morbilliform lesions, urticarial, purpuric and vesicular rash, pustular erythematous rash, universal erythema , cutaneous vasculitis<sup>(34-37)</sup> และอาจเป็นผื่นชนิดรุนแรง เช่น erythema multiforme หรือ Stevens-Johnson syndrome ได้<sup>(38,39)</sup> วิธีการประเมินผื่นจากไวรัสที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ Thompson

และคณะ<sup>(16)</sup> ใช้แบบประเมินจาก Naranjo Scale ซึ่งเป็นแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา และประยุกต์การวินิจฉัยโรค IM ในแบบประเมินดังตารางที่ 3 หากคะแนน เท่ากับ 1-4 คะแนนแสดงว่าเกิดผื่นจากโรคสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะน้อย รายงานเป็น อาจจะใช่ (Possible) คะแนนเท่ากับ 5-8 คะแนน แสดงว่าเกิดผื่นจากโรคสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะปานกลาง รายงานเป็น ใช่ (Probable) และหากคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 คะแนน แสดงว่าเกิดผื่นจากโรคสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะมาก รายงานเป็น ใ้แน่ (Definite)

ตารางที่ 3 แสดงการประเมินผื่น IM ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ<sup>(16)</sup>

ข้อ	เกณฑ์การประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่รู้
1	มีรายงานการเกิดผื่นจากยานี้มาก่อนอย่างน้อย 5 คน โดย 1 คน ต้องมีการประเมินด้วย Naranjo Scale อย่างน้อย 1 คะแนน ได้ผล probable	+1	0	0
2	ต้องมีอาการ 2 ใน 5 ร่วมกับผลบวก monostest หรือ อาการ 4 ใน 5 ร่วมกับผลลบ monostest (อาการ ได้แก่ ไข้, คออักเสบ (pharyngitis), ต่อมทอนซิลอักเสบ (adenopathy), เหนื่อยอ่อนแรง (fatigue) และมีเม็ดเลือดขาวสูง (lymphocytosis) อย่างน้อยร้อยละ 50 และ atypical lymphocytes อย่างน้อยร้อยละ 10]	+2	-1	0
3	ผื่นหายไปหลังจากหยุดยาที่สงสัย	+1	0	0
4	ผื่นเกิดขึ้นอีกครั้งหลังทำ drug re-challenge เมื่อตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในโรค IM	+2	-1	0
5	มีโรคหรือการติดเชื้อเพิ่มเติม ดังต่อไปนี้ ได้แก่ streptococcal pharyngitis, HIV, CMV, toxoplasmosis	-1	+2	0
6	มีอาการเกิดขึ้นอีกครั้งเมื่อให้ยาหลอก	-1	+1	0
7	ตรวจพบยาในเลือด (หรือสารที่เป็นของเหลว) ในปริมาณที่เป็นพิษ	+1	0	0
8	อาการมีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา หรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9	ผู้ป่วยเคยมีอาการที่เหมือนหรือคล้ายกันแบบนี้นมาก่อน ในการรับยาครั้งก่อนๆ	+1	0	0
10	ตรวจวินิจฉัยเชื้อไวรัสในโรค IM ด้วย heterophile antibody test ให้ผลบวก	+1	0	0
รวมคะแนน				
<b>สรุประดับคะแนน</b>				
คะแนนเท่ากับ 1-4	=	Possible (อาจจะใช่)		
คะแนนเท่ากับ 5-8	=	Probable (ใช่)		
คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	=	Definite (ใช่แน่)		

ดัดแปลงจากดี Thompson และคณะ<sup>(16)</sup>

### การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากผื่น IM มีลักษณะไม่จำเพาะ การวินิจฉัยจึงต้องแยกออกจากผื่นแพ้ทั่วไป เช่น จากปฏิกิริยาภูมิแพ้ของร่างกาย, จากสารเคมี, สารพิษจากธรรมชาติ, ผื่นจากยา, ผื่นจากเชื้อไวรัส และผื่นจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เป็นต้น ในส่วนของผื่นจากยาในคนไข้ IM มีรายงานพบการแพ้จริงได้ ซึ่งสามารถทดสอบได้ด้วย การทดสอบทาง in vitro และ in vivo sensitization<sup>(11,40-41)</sup> ส่วนผื่นจากไวรัสที่พบบ่อยในเด็ก<sup>(42)</sup> เช่น measles, rubella, HHV-6, parvovirus B19, enterovirus, Epstein-Barr virus, adenovirus และ dengue fever มีจุดที่น่าสนใจในการ

แยกผื่นจากไวรัสซึ่งพบบ่อยในเด็ก นั่นคือ ผื่นที่มีสาเหตุจากเชื้อ Epstein-Barr virus ที่ก่อโรค IM จะเกิดผื่นหลังใช้ยาปฏิชีวนะ ( โดยเฉพาะ Ampicillin ) ซึ่งไม่มีผื่นไวรัสอื่น ๆ ที่เกิดผื่นหลังรับยาปฏิชีวนะ<sup>(42)</sup> อีกประเด็นที่น่าสนใจ ถึงแม้ร้อยละ 90 ของ IM จะมีสาเหตุจาก Epstein-Barr virus ส่วนที่เหลือ เป็น cytomegalovirus, human herpesvirus-6, toxoplasmosis, HIV, adenovirus<sup>(12)</sup> โดยเฉพาะร้อยละ 7 มีสาเหตุของ cytomegalovirus ของ IM แต่ก็ยังไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดผื่นหลังรับยาปฏิชีวนะ<sup>(43)</sup>

**การรักษา<sup>(12-15)</sup>**

ผื่นสามารถรักษาด้วยการรักษาประคับประคอง เช่น ให้อาการแพ้ เป็นต้น เนื่องจากเป็นผื่นจากไวรัส การรักษาหลักๆใช้วิธีการรักษาตามการรักษาของโรคIM ซึ่งสามารถหายได้เอง ด้วยการพักผ่อน ดื่มน้ำให้เพียงพอ หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายใน 3-4 สัปดาห์ มีข้อมูลถึงการให้ยาต้านไวรัส เช่น Acyclovir หรือ Valacyclovir ในการลดอาการของโรคIM ในกรณีผู้ป่วยมีการติดเชื้อรุนแรง เช่น มีการอุดตันทางเดินหายใจส่วนบน ที่มีภาวะ pharyngeal edema, hemolytic anemia และ thrombocytopenia อาจพิจารณาใช้ยา corticosteroid แม้มีข้อมูลที่จำกัด

**การป้องกันหลีกเลี่ยง**

อาการคออักเสบ(pharyngitis)<sup>(13)</sup>เป็นอาการที่พบร่วมกันของการติดเชื้อแบคทีเรียและโรคติดเชื้อไวรัส IM ผู้ป่วยเด็กอายุ 15-30 มีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียจำพวก group A streptococci ซึ่งจะได้รับ Ampicillin หรือ Amoxicillin ในการรักษา ส่วนคออักเสบที่มาจากการติดเชื้อไวรัส IM การให้ยาปฏิชีวนะนอกจากไม่ได้ประโยชน์ กลับทำให้เกิดผื่นในเด็กได้ ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่า การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ที่ป่วยโรค IM ทำให้เกิดผื่นที่ไม่ใช่ผื่นแพ้ยาได้สูงร้อยละ 80-100<sup>(4-6)</sup> ดังนั้น การวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกโรคระหว่างติดเชื้อแบคทีเรียและโรคติดเชื้อไวรัส IM ให้แน่ชัด

**บทสรุป**

ผื่นแพ้จากยาส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในเด็กเกิดขึ้นได้น้อยสาเหตุส่วนมากมาจากโรคหรือภาวะอื่นเช่นการติดเชื้อไวรัส มีข้อมูลยืนยันมากมายถึงการเกิดผื่นจากไวรัสที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะเชื้อไวรัส Epstein-Barr ที่เป็นสาเหตุหลักของโรคโมโนนิวคลีโอสิส (Infectious mononucleosis; IM) ผื่นในโรคนี้อาจเกิดขึ้นได้ทั้งที่ใช้ยาปฏิชีวนะ และไม่ได้ใช้ยาปฏิชีวนะ แต่โอกาสมีผื่นเมื่อใช้ยาปฏิชีวนะเกิดได้มากกว่า ยาที่มีข้อมูลชัดเจนคือยา Ampicillin และ Amoxicillin อาการผื่นใช้เวลาประมาณ 2-10 วันหลังรับยา เกิดบริเวณส่วนบนของร่างกาย เช่น ลำตัว กระจายไปส่วนต่างๆ ตามฝ่ามือฝ่าเท้า ชนิดของผื่นไม่จำเพาะ มีได้หลากหลาย ตั้งแต่ชนิดไม่รุนแรง เช่น morbilliform lesions, urticaria, vasculitis ไปจนถึงผื่นชนิดรุนแรงเช่น Stevens-Johnson syndrome ผื่นไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ทำได้เพียงรักษาประคับประคอง ให้อาการแพ้ พักผ่อน ดื่มน้ำให้เพียงพอ โรคก็จะหายได้เอง การป้องกันการเกิดผื่นในผู้ป่วยโรคนี้อาจต้องวินิจฉัยให้ชัดเจนถึงอาการของโรคที่คล้ายกัน เช่น คออักเสบ หากเป็นจากเชื้อแบคทีเรีย พวก streptococci pharyngitis สามารถใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาได้ แต่หากเป็นจากโรค IM ซึ่งเป็นเชื้อไวรัส การใช้ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดผื่นขึ้นได้

**เอกสารอ้างอิง**

1. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
2. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:567-72.
3. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;149-61.
4. Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics* 1967;40:910-1.
5. Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;2:1176.
6. Brown GL, Kanwar BS. Drug rashes in glandular fever. *Lancet* 1967;2:1418.
7. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr virus primary infection?. *Clin Infect Dis* 2013;57:1661-2.

8. 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:e1424-7.
9. Romano A. Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs* 2000;2:101-12.
10. Chew C, Goenka A. Does amoxicillin exposure increase the risk of rash in children with acute Epstein-Barr virus infection?. *Arch Dis Child* 2016;1-3.
11. Ónodi-Nagy K, Bata-Csörgo Z, Varga E, Kemény L, Kinyó A. Antibiotic Induced Cutaneous Rash in Infectious Mononucleosis: Overview of the Literature. *J Allergy Ther* 2015;6:222.
12. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ* 2015;350:h1825.
13. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
14. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1279-87.
15. Rogers ME. Acute infectious mononucleosis: a review for urgent care physician. *AJCM* 2012:88-91.
16. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2017;51:154-62.
17. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications: part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1-19.
18. Gao LW, Xie ZD, Liu YY, Wang Y, Shen KL. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. *World J Pediatr* 2011;7:45-9.
19. Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity*. Switzerland: Karger Publishers;2007.
20. Nazareth IJ. Ampicillin and mononucleosis. *Br Med J* 1971;3:48.
21. Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:939-41.
22. Paily R. Quinolone drug rash in a patient with infectious mononucleosis. *J Dermatol* 2000;27:405-6.
23. McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis* 1997;59:251-4.
24. Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis* 2000;65:163-6.
25. Banerjee I, Mondal S, Sen S, Tripathi SK, Banerjee G. Azithromycin-induced rash in a patient of infectious mononucleosis – a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2014;8: HD01-2.
26. Davis RA. The relationship between infectious mononucleosis and ampicillin sensitivity. *J Am Coll Health Assoc* 1972;20:291-2.
27. Timár L, Baló-Banga JM, Budai J. Infectious mononucleosis and drug exanthema. *Orv Hetil* 1987;128: 1871-4.
28. Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis* 2000;65:163-6.
29. Banerjee I, Mondal S, Sen S, Tripathi SK, Banerjee G. Azithromycin-induced rash in a patient with infectious mononucleosis: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2014;8:HD01-2.
30. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2010:1993.
31. Sylvia LM. Allergic and pseudoallergic drug reactions. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014:chapter 22.

32. Luque I, Leyva L, José Torres M, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-8.
33. Caubet J, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
34. Mulroy R. Amoxycillin rash in infectious mononucleosis. *Br Med J* 1973;1:554.
35. Copeman PW, Scrivener R. Amoxycillin rash. *Br Med J* 1977;1:1354.
36. McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis* 1997; 251-4.
37. Mallett AE. Infectious mononucleosis with jaundice and extensive skin rash. (Report of a case). *J Coll Gen Pract* 1961:337-40.
38. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:76-8.
39. Zawar V, Chuh A, Sankalecha S. Erythema multiforme-like lesions in the course of infectious mononucleosis. *J Dermatol Case Rep* 2009;3:44-6.
40. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147:1166-70.
41. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy* 2007;62:1474-5.
42. Juan José GG. Differential Diagnosis of Viral Exanthemas. *The Open Vaccine Journal* 2010;3:65-8.
43. Hurt C, Tamaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;911.e1-8.