

## **Virus Penyebab Infeksi pada Otot**

**Ade Dharmawan**

Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana  
Alamat korespondensi : ade.dharmawan@ukrida.ac.id

### **Abstrak**

Otot merupakan massa jaringan lunak terbesar didalam tubuh, yang memiliki peran utama untuk menjaga postural tubuh dan sebagai penggerak. Miositis merupakan peradangan pada otot dan biasanya terjadi nekrosis, disebabkan terutama karena penyebaran dan invasi patogen bakteri atau virus secara hematogen ke otot. Miositis merupakan penyakit yang jarang. Angka kejadian miositis diperkirakan sebesar 50.000-70.000 orang pada tahun 2011 di Amerika Serikat. Virus merupakan penyebab tersering miositis infeksi nonbakteri, miositis viral seringkali memberikan gambaran klinis berupa mialgia, miositis multifokal, dan rhabdomyolisis. Penegakkan diagnosis miositis sangat penting dalam penatalaksanaan kasus, diagnosis dapat ditegakan bila ditemukan pengumpulan cairan radang pada pemeriksaan pencitraan. Uji diagnostik dengan pewarnaan Gram dan *Gomori-Grocott methenamine silver* (GMS), pemeriksaan histopatologi, kultur, dan pemeriksaan standar untuk virus.

**Kata Kunci:** infeksi virus, miositis, rhabdomyolisis

## ***Viral Infections in Muscles***

### ***Abstract***

*Muscle whose major roles are maintaining the body posture and allowing movement is the largest tissue in the body. Myositis is an inflammation of the muscle which may lead to necrosis. It is mainly caused by the spread and invasion of hematogenous bacterial or viral pathogens to the muscles. Myositis is a rare disease with the incidence estimated at 50,000-70,000 people in the United States. Viruses are the most common cause of myositis of nonbacterial infections. Viral myositis often presents with clinical manifestations such as myalgia, multifocal myositis, and rhabdomyolysis. Diagnosis is essential in the management of myositis. The diagnosis is established if inflammatory fluid collection is found within the muscles by imaging examination. Diagnostic tests should be performed with Gram staining and Gomori-Grocott methenamine silver (GMS), histopathological, culture, and standard examination for viruses.*

**Key Words:** *virus infections, myositis, rhabdomyolysis*

### **Pendahuluan**

Otot merupakan massa jaringan lunak terbesar di dalam tubuh, yang memiliki peran utama yaitu menjaga postural tubuh dan sebagai penggerak. Miositis merupakan peradangan pada otot dan biasanya terjadi nekrosis, hal ini disebabkan terutama karena penyebaran patogen bakteri atau virus secara hematogen ke otot, yang kemudian patogen tersebut melakukan invasi ke otot. Inokulasi langsung pada otot, misalnya karena luka

penetrasi juga merupakan mekanisme yang penting pada infeksi (berkaitan dengan mionekrosis klostridial). Secara umum peradangan otot juga dapat disebabkan oleh berbagai gangguan virus. Miositis merupakan infeksi akut, sub akut, dan kronik pada otot skeletal.<sup>1-3</sup> Untuk mengkategorikan miositis infeksi sangat terbantu dengan melihat manifestasi klinis yang muncul. Hal ini dapat bersifat khas, misalnya seperti pada gas gangrene yang disebabkan oleh klostridium. Atau bisa juga tidak bersifat khas, misalnya

gejala mialgia pada infeksi virus dan endokarditis infeksi.<sup>2</sup> Penyakit ini meliputi polimiositis, dermatomiositis, *juvenile dermatomyositis*, dan *inclusion body myositis*. *Polimiositis*, *dermatomyositis*, dan *juvenile dermatomyositis* merupakan kelainan autoimun. Sedangkan *inclusion body myositis* memiliki kedua tanda, baik autoimun maupun degenerasi serabut otot. Kelainan miopati heterogen ini ditandai oleh kelemahan otot, biasanya mengenai bagian proksimal dan simetris.<sup>4</sup>

## Epidemiologi

Miositis merupakan penyakit yang jarang. Angka kejadian miositis diperkirakan sebesar 50.000-70.000 orang pada tahun 2011 di Amerika Serikat.<sup>5</sup> Sebuah studi di Romania yang dilakukan pada tahun 2013, dengan jumlah 578 pasien yang didiagnosis secara klinis dengan kasus infeksi virus pada saluran pernapasan, didapatkan kasus miositis viral akut terjadi pada 22 pasien atau 3,8% dari seluruh kasus.<sup>6</sup> Pada sebuah studi di Hongkong yang dilakukan pada tahun 2003 – 2012, yang dilakukan secara retrospektif di rumah sakit regional, didapatkan 71 kasus dengan diagnosis miositis.<sup>7</sup>

## Patogenesis dan Gambaran Klinis

Patogenesis miositis infeksi seperti telah dijelaskan sebelumnya dapat terjadi melalui penyebaran infeksi dari jaringan sekitar otot, atau melalui penyebaran hematogen. Secara umum, miositis infeksi jarang, terutama karena adanya resistensi relatif otot terhadap infeksi. Ketika terjadi miositis (khususnya yang disebabkan oleh bakteri atau jamur), umumnya hal itu diakibatkan adanya kerusakan struktural otot, misalnya karena trauma tembus, pembedahan, insufisiensi vaskular, serta keadaan immunosupresi.<sup>8</sup>

Virus (misalnya *influenza*), yang merupakan penyebab tersering miositis infeksi nonbakteri, seringkali memberikan gambaran klinis berupa keterlibatan otot yang difus dengan mialgia, miositis multifokal, dan/atau rhabdomyolisis. Virus dapat menginfeksi otot melalui invasi langsung atau secara tidak langsung melalui mekanisme imun. Miositis jamur lebih jarang, namun pernah ditemukan pada pasien immunokompromais dan memberikan gambaran klinis berupa infeksi

fokal tunggal dari otot, atau sebagai bagian dari penyakit sistemik/diseminata.<sup>8</sup> Gejala pada otot yang disebabkan infeksi virus antara lain mialgia.<sup>2</sup>

Mialgia adalah gejala yang menonjol dari berbagai infeksi, seperti *dengue*, *influenza*, serta *Rocky mountain spotted fever*, dan sering dikaitkan dengan peningkatan kadar kreatinin fosfokinase ringan sampai sedang. Nyeri otot bilateral yang berat pada tungkai bawah kadang terjadi pada fase penyembuhan infeksi *influenza* A atau B. Kekakuan otot dapat terjadi pada otot gastroknemius dan soleus. Perubahan histologis termasuk adanya virion dan mionekrosis, seringkali tanpa disertai dengan tanda peradangan. Secara klinis kadang-kadang ada kelemahan otot yang signifikan, seringkali berkaitan dengan rhabdomyolisis yang berat.<sup>2</sup>

## Diagnosis

Penegakan diagnosis miositis sangat penting dalam penatalaksanaan kasus. Untuk kasus miositis yang melibatkan area fokal otot tertentu (misalnya ditemukan pengumpulan cairan radang pada pemeriksaan pencitraan), uji diagnostik harus disertai pengambilan cairan tersebut. Pewarnaan Gram dan pulasan lain seperti *Gomori-Grocott methenamine silver* [GMS] untuk jamur, pemeriksaan histopatologi, dan kultur sebaiknya dilakukan sesuai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pada keterlibatan otot secara difus, pemeriksaan lanjutan dilakukan berdasarkan gejala klinis dan hasil pemeriksaan fisis. Bila dicurigai penyebabnya adalah virus, dilakukan pemeriksaan standar untuk virus.<sup>8</sup>

### 1. Virus Penyebab Miositis

Virus merupakan etiologi miositis nonbakteri tersering di Amerika Serikat dan negara maju lain. Sindroma klinis meliputi mialgia umum, polimiositis, dan/atau rhabdomyolisis. Infeksi virus *Influenza* merupakan penyebab tersering; namun berbagai virus lain juga dapat menyebabkan infeksi pada otot.<sup>8</sup>

#### a. Influenza

Nyeri otot merupakan gejala awal yang umum pada perjalanan *influenza*. Kadang-kadang nyeri otot bilateral yang berat pada tungkai bawah dapat terjadi pada fase pemulihan *influenza* A dan B, khususnya pada

anak-anak, yang sering disebut miositis jinak akut. Meskipun *influenza B* lebih jarang dibandingkan dengan *influenza A*, namun tingkat kejadian miositis yang terkait *influenza B* jauh lebih besar daripada *influenza A*. Otot rangka tampaknya memainkan peran penting dalam infeksi virus *Influenza A* pada manusia dan burung. Sel otot rangka manusia mendukung infeksi produktif virus *Influenza A* secara *in vitro*, dan ada bukti kuat yang mendukung keterlibatan otot skelet dengan penyakit *influenza* pada manusia. Kekakuan otot dapat terlihat, terutama pada otot gastroknemius dan soleus, serta dapat ditemukan pembengkakan pada betis. Refleks tendon dan kekuatan otot biasanya normal, namun seringkali kesulitan untuk berjalan. Nyeri kaki dan kekakuan otot biasanya mereda dalam waktu kurang dari satu minggu.<sup>1,2,9</sup>

Miositis terkait *influenza* umumnya ditemukan pada anak-anak (meskipun orang dewasa, termasuk orang lanjut usia, juga dapat mengalami miositis). Alasan mengapa anak memiliki risiko lebih tinggi mengalami miositis adalah karena sel otot mereka masih imatur, sehingga bersifat permisif terhadap infeksi. Miositis tampaknya lebih sering mengenai anak laki-laki (rasio 2:1) dan lebih berhubungan dengan *Influenza B* dibandingkan *A*. Hal ini diduga disebabkan adanya glikoprotein unik di strain *B* sehingga membuat virus lebih bersifat miotropik.<sup>8,10</sup>

## Diagnosis

Seringkali terjadi peningkatan ringan konsentrasi serum aldolase dan kreatin fosfokinase. Spesimen dari biopsi menunjukkan perubahan degeneratif yang non spesifik atau nekrosis otot dengan infiltrasi leukosit polimorfonuklear. Mengenai apakah miositis ini umumnya disebabkan oleh invasi virus secara langsung atau oleh respon imunologis atau respon lainnya masih belum diketahui. Replikasi virus secara langsung dalam otot skelet telah menunjukkan kasus fatal dari *Influenza A*. Rhabdomyolisis yang mengancam nyawa dengan peningkatan ekstrem kreatin fosfokinase dan mioglobin yang menginduksi terjadinya gagal ginjal akut jarang terjadi setelah infeksi *Influenza A*. Prognosisnya baik, namun memerlukan dialisis jangka pendek atau oksigenasi membrane ekstrakorporeal jika ada disfungsi miokardial. Miokarditis *influenza* yang

diisolasi, kadang-kadang cukup berat, dapat terjadi tanpa adanya rhabdomyolisis.<sup>2</sup>

Pemeriksaan identifikasi virus dapat dilakukan dari spesimen biopsi, virus dapat diisolasi pada sel kultur primer ginjal monyet atau *Madin-Darby canine kidney cell line*. Efek sitopatik dapat terlihat rata-rata pada hari ke-4. *Reverse transcriptase PCR* (RT-PCR) dan PCR multiplex dapat mendeteksi dan membedakan *influenza A* dan *B*, serta *strain* nya (misal H5N1).<sup>11</sup>

## b. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

Kadang-kadang satu-satunya manifestasi dari infeksi awal HIV tipe 1 (HIV-1) adalah polimiositis (mialgia, kelemahan otot, dan peningkatan kadar serum enzim otot). Antigen virus HIV-1 dapat ditemukan pada limfosit T CD4+ pada area peradangan dan nekrosis serabut otot. Selama infeksi HIV-1 yang berikutnya, berbagai bentuk penyakit otot dapat terjadi, termasuk di antaranya adalah mialgia, baik secara lokal atau umum, miopati HIV (polimiositis), badan inklusi dan *nemaline* myopati, atrofi otot yang menemani *AIDS wasting syndrome* atau vaskulitis, miositis infeksius oportunistik dan miopati mitokondrial dikaitkan dengan terapi anti-retrovirus. Presentasi klinis dari miopati HIV-1 (polimiositis inflamasi) adalah kelemahan otot proksimal yang bersifat progresif. Miopati inflamasi terutama dapat mewakili proses autoimun yang terkait dengan HIV dan berespons secara klinis terhadap pemberian *prednisone*.<sup>2</sup>

## Diagnosis

Peningkatan kadar kreatin fosfokinase serum dan perubahan pada elektromiografik dapat membantu menegakkan diagnosis. Biopsy otot dapat membantu menyelesaikan diagnosis diferensial yang panjang dan dapat menuntun pemberian terapi yang spesifik.<sup>2</sup>

## c. HTLV (*human T-cell lymphotropic virus*)

Miositis inflamasi dengan respon selular *lymphoplasmacytic* telah dilaporkan pada pasien dengan polimiositis yang terkait dengan *human T-cell lymphotropic virus-1* (HTLV-1), dan infiltrasi limfosit pada otot spesifik untuk virus dan determinan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I telah ditunjukkan. Mungkin ada efek toksik langsung dari protein *Tax-1* dari HTLV-1 pada miosit, bahkan tanpa

adanya infeksi miosit. Selain itu aktivitas limfosit sel T sitotoksik yang spesifik pada *Tax-1* ditemukan pada pasien dengan infeksi HTLV-1 dengan penyakit otot.<sup>2</sup>

## 2. Rhabdomyolisis Akut

Rhabdomyolisis merupakan sindrom akut yang disebabkan oleh cedernya otot skelet dan melibatkan kebocoran dalam jumlah yang besar bahan-bahan yang berpotensi menimbulkan bahaya dari intrasel ke dalam plasma. Pada pasien dewasa gejala rhabdomyolisis ditandai dengan trias, yaitu kelemahan otot, mialgia dan urin berwarna gelap akibat keluarnya mioglobin pada urin, sedangkan pada anak, tiga gejala yang timbul tidak selalu bersamaan.<sup>12</sup> Mioglobinuria kadang terjadi setelah penyakit akut dengan gejala yang menunjukkan infeksi saluran pernapasan atas dan telah dikaitkan dengan berbagai patogen virus pernapasan termasuk *influenza A dan B, parainfluenza, adenovirus* dan *severe acute respiratory syndrome–coronavirus*. Rhabdomyolisis juga merupakan infeksi sistemik yang rumit yang disebabkan oleh HIV, virus *Epstein-Barr, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, measles virus, varicella virus, dengue virus, West Nile virus, rabies virus, dan parvovirus B19*.<sup>2</sup> Rhabdomyolisis dapat terjadi pada semua stadium infeksi HIV, mekanisme HIV menyebabkan rhabdomyolisis masih belum jelas. Namun diduga keterlibatan otot pada pasien HIV disebabkan oleh mekanisme yang dimediasi imun, yang diaktivasi oleh HIV yang menimbulkan infiltrasi otot oleh sel inflamasi yang menyebabkan cedera pada otot.<sup>12</sup>

## Epidemiologi

*National Hospital Discharge Survey* melaporkan bahwa 26.000 kasus rhabdomyolisis terjadi setiap tahunnya di Amerika Serikat. Sebuah studi prevalensi di Tiongkok yang dilakukan selama enam tahun, mendapatkan 37 kasus rhabdomyolisis, dengan perbandingan jenis kelamin 26 laki-laki dan 11 perempuan. Usia penderita rhabdomyolisis akibat adanya infeksi virus paling banyak terjadi pada usia 0 – 9 tahun. Insidens mioglobinuria yang menginduksi gagal ginjal akut pada pasien rhabdomyolisis bervariasi antara 17 – 35%.<sup>13,14</sup>

## Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala yang timbul antara lain nyeri otot yang difus (khususnya pada ekstremitas), kelemahan, bengkak, dan kekakuan merupakan gejala yang sering menonjol, disertai dengan peningkatan enzim otot (sering mencolok), mioglobinuria, dan bahkan dapat terjadi gagal ginjal akut. Dari trias rhabdomyolisis, gejala yang paling sering timbul adalah kelemahan otot dan mialgia. Pemeriksaan *Marker* laboratorium yang sensitif adalah enzim kreatin kinase yang meningkat akibat cedera pada miosit. Peningkatan enzim kreatin kinase bisa melebihi 4-5x nilai normal.<sup>2,13,14</sup> Pemeriksaan PCR dari spesimen biopsi otot dapat dilakukan untuk mengidentifikasi virus yang diduga menjadi penyebab.<sup>12</sup>

## 3. Sindrom *Pleurodynia*

*Pleurodynia* adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh virus *Coxsackie* grup B atau grup A (jarang) yang ditandai dengan nyeri dada tajam yang tiba-tiba, terutama pada rusuk bawah dan sternum. Nyeri tajam seperti teriris pisau (*knifelike*) yang dipicu oleh gerakan pernapasan. Kekakuan otot juga mungkin ada. Nyeri abdomen juga muncul pada beberapa pasien, pada pasien lain nyeri abdomen mungkin satu-satunya gejala yang merupakan simulasi dari proses intraperitoneal. Virus *Coxsackie* grup B membuat lesi viseral dan beberapa miositis fokal pada beberapa percobaan dengan hewan. Miositis belum menunjukkan sebagai tanda patologis, baik pada kasus fatal infeksi virus *Coxsackie* grup B pada neonatus, pada spesimen biopsi yang diperoleh dari otot pasien yang terkena *pleurodynia* epidemik, namun hal ini dikaitkan dengan rhabdomyolisis, komplikasi dari latihan ringan pada fase penyembuhan penyakit. Beberapa *Enterovirus* lainnya jarang menimbulkan rhabdomyolisis. Miositis fokal dengan pembengkakan lokal dan infiltrasi sel mononuklear pada perivaskular miosit telah diamati pada pasien dengan infeksi virus *Coxsackie A21*.<sup>2</sup>

Dari sebuah percobaan hewan dapat terlihat efek sitotoksik setelah penempelan virus pada reseptor selular yang ditemukan pada miosit jantung dan makrofag. *Coxsackie* virus grup B (terutama) dan A, serta beberapa *Enterovirus*

lainnya merupakan penyebab utama yang menimbulkan miokarditis dan pericarditis. Umumnya laki-laki lebih sering terkena penyakit ini. Baik miokarditis maupun perikarditis sulit dibedakan dengan infark miokard, namun pasien yang terkena infeksi ini umumnya memiliki prognosis yang baik dan dapat sembuh sempurna. Penyebab miokarditis pada bayi paling sering adalah *Coxsackie* virus grup B, onsetnya cepat dan biasanya fatal.<sup>10</sup>

### Epidemiologi

*Coxsackie* virus grup B ada sekitar 24 % dari seluruh *Enterovirus*. Insidens infeksi *Coxsackie* virus B pada neonates diperkirakan 1 dari 2.000 kelahiran hidup di Amerika Serikat. Sedangkan pada negara berkembang rata-rata 75% penduduknya ditemukan antibodi terhadap *Coxsackie* virus B. Laki-laki lebih sering mengalami infeksi *Coxsackie* virus B dibandingkan dengan wanita, dan usia yang paling sering mengalami infeksi *Coxsackie* virus B adalah usia kurang dari 5 tahun. Dari 372 studi prospektif dengan infeksi *enterovirus* nonpolio pada anak usia 4-18 tahun didapatkan hanya sekitar 3% yang berkembang menjadi pleurodynia, sedangkan pada pasien dewasa didapatkan 30 kasus *pleurodynia* dari 78 kasus infeksi *Coxsackie* virus B yang terkait dengan penyakit jantung.<sup>14</sup>

### Patogenesis

Transmisi infeksi *Coxsackie* virus terutama melalui fekal-oral, dan kadang-kadang dari sekret faringeal. *Coxsackie* virus yang tertelan kemudian menyebar dari faring atau mukosa gastrointestinal melalui limfatik kemudian ke dalam darah, lalu menginvasi otot lurik, jantung, atau pericardium, yang terjadi di pembuluh darah kecil dan menyebabkan terjadinya inflamasi akut. Otot lurik merupakan struktur yang menjadi target dari *Coxsackie* virus dan bertanggung jawab terhadap timbulnya nyeri dada yang berat. Virus ini memiliki masa inkubasi sekitar 1 minggu di saluran pencernaan, kemudian menyebar secara hematogen dan melibatkan organ target, paling sering adalah otot lurik, tetapi dapat juga pada susunan saraf pusat dan miokardium.<sup>10,15</sup>

### Gejala Klinis

Gejala yang timbul dapat meliputi demam dan nyeri dada seperti ditusuk-tusuk, biasanya muncul mendadak, tetapi kadang didahului oleh malaise, nyeri kepala, dan anoreksia. Nyeri dada dapat berlangsung dua hari sampai dengan dua minggu. Nyeri abdomen dirasakan pada setengah kasus, dan pada anak-anak gejala ini dapat merupakan keluhan utama yang timbul. Umumnya penyakit ini dapat sembuh sendiri dan pemulihannya berlangsung sempurna, meskipun sering terjadi relaps.<sup>16</sup>

### Diagnosis

*Coxsackie* virus dapat diisolasi dari spesimen swab tenggorok, feses, dan cairan perikardial. Virus pada bilas tenggorok dapat diperoleh selama beberapa hari pertama sejak penyakit muncul, dan dari feses selama beberapa minggu pertama. Pada infeksi *Coxsackie* virus A21, virus paling banyak dijumpai pada sekresi nasal. Spesimen yang diperoleh lalu diinokulasikan ke dalam kultur jaringan dan juga ke dalam tikus yang masih menyusu. Dalam kultur jaringan akan muncul efek sitopatik dalam 5-14 hari. Pada tikus yang masih menyusu, tanda-tanda penyakit biasanya muncul dalam satu minggu untuk grup A dan dua minggu untuk grup B. Virus diidentifikasi menurut lesi patologik yang dihasilkan dari pemeriksaan imunologis. Karena teknik ini sulit, maka isolasi virus dari tikus yang masih menyusu jarang dikerjakan.<sup>16,17</sup>

Metode deteksi secara langsung merupakan pemeriksaan cepat dan sensitif, yang berguna untuk sampel klinis. Uji *Reverse transcriptase PCR* (RT-PCR) dapat mendeteksi banyak serotipe atau lebih spesifik. Pemeriksaan ini lebih menguntungkan dibandingkan dengan metode kultur sel, karena banyak isolat klinis *enterovirus* menunjukkan karakteristik pertumbuhan yang kurang baik. Sensitivitas PCR mencapai 97% dan spesifisitasnya mencapai 100%.<sup>16,17</sup>

Uji antibodi yang tersedia hanya tersedia untuk *Coxsackie* virus grup B dan tidak mengeksklusikan infeksi oleh *enterovirus* lainnya. Antibodi muncul pada onset gejala dan terus meningkat selama 6-12 minggu dan bertahan selama 3-6 bulan, setelah itu titer antibodi akan menurun dan akan tetap ada dengan kadar yang rendah. Peningkatan titer empat kali pada masa akut dan konvalesen,

atau titer tunggal yang tinggi > 1:320 dapat menegakkan diagnosis infeksi akut. Titer yang rendah kemungkinan menunjukkan infeksi lampau, reaksi silang antar-serotipe dapat terjadi.<sup>16,17</sup>

#### Daftar Pustaka

1. Kuchipudi SV and K. Chang. Skeletal muscle in influenza virus infection- a key player or a bystander? *British Journal of Virology*, 2015 ; 2(2): 19-21.
2. Mandell GL, et al. Principles and practice of infectious diseases. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2015.
3. Zafar MJ. Infectious myositis. <http://emedicine.medscape.com/article/1168167-overview>. Last Updated: August 2017
4. Myositis. A physician's guide to the inflammatory myopathies. 2014
5. Myositis. Your guide to understanding myositis. 2012
6. Alucăi AB, Georgescu A, Chiriac C, et al. Acute viral myositis—particular aspects in the epidemiology of respiratory virus diseases in 2013. *BMC Infectious Diseases* 2013 13(Suppl 1):P90
7. Sham CO, Tse K. Review of children diagnosed with acute myositis of calves admitted to a regional hospital in Hong Kong in the period 2003-2012. *HK J Paediatr (new series)* 2015;**20**:145-50
8. Crum-Cianflone NF. Nonbacterial myositis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 September; 12(5): 374–82
9. Desdouits, M., Munier, S., Prevost, M. C., et al. Productive infection of human skeletal muscle cells by pandemic and seasonal influenza A(H1N1) viruses. *PLoS One*, 8, e79628. 2013
10. Goering RV, et al. Mims' medical microbiology. 5th ed. 2013.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2016;165-73
12. Moanna A, Skarbinski J, Kalokhe AS, et al. Case Report: Primary human immunodeficiency virus infection and rhabdomyolysis. *Journal of AIDS & Clinical Research*. March, 2011. ISSN 2155-6113
13. Muscal E. Rhabdomyolysis. <http://emedicine.medscape.com/article/1007814>. Last Updated: November 2017.
14. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, et al. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatrics*. 2013
15. Petrache I. Pleurodynia. <http://emedicine.medscape.com/article/300049>. Last Updated: August 2015.
16. Brooks FG, et al (eds). Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 27th ed. 2016.
17. Olivier M. Coxsackie virus infection and diagnosis. *The Pathcare News*. August 2012.