

신생아의 MRSA 균혈증에서 합병증 발생과 연관된 위험인자

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 부산대학교 의학전문대학원*

이영진 · 김현진* · 변신연 · 박수은 · 박희주

= Abstract =

Risk factors associated with complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in neonates

Young Jin Lee, M.D., Hyen Jin Kim*, Shin Yun Byun, M.D., Su Eun Park, M.D. and Hee Ju Park, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, Korea
School of Medicine*, Pusan National University

Purpose : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogen that causes nosocomial infection in NICU. It contributes to neonatal morbidity and mortality with variable complications. This study was conducted to identify the risk factors associated with complicated MRSA bacteremia in neonates.

Methods : We reviewed the medical records of 44 neonates with positive blood culture for MRSA who were admitted to the NICU of Pusan National University Hospital from January 2002 to December 2007. We compared various factors of the complicated and uncomplicated MRSA bacteremia cases.

Results : Of the 44 neonates, 31 were male and 13, female. The mean gestational age and birth weight were 33.2 ± 4.9 weeks and $1,859.9 \pm 962.2$ g, respectively. Twenty-one of infants were treated with a mechanical ventilator during a mean of 8.8 ± 13.8 days. There were 13 cases of complicated and 31 cases of uncomplicated MRSA bacteremia. Between the 2 groups, we compared the following variables: gestational age, birth weight, ventilator use, umbilical catheter use and central catheter insertion, O₂ inhalation, first oral feeding day after birth, underlying disease, transfusion, and initial vancomycin use. The underlying disease and transfusion were the risk factors related to complicated MRSA bacteremia.

Conclusion : Complicated MRSA bacteremia is related to underlying disease and transfusion. Since this was a retrospective study with a small sample size, it offered limited capacity to compare complicated and uncomplicated MRSA bacteremia. A prospective study with a larger population is needed to determine the exact characteristics of MRSA bacteremia in NICU. (Korean J Pediatr 2010;53:173-177)

Key Words : MRSA, Complication, Risk factor, Vancomycin

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 사람의 비인두, 피부, 질, 직장 등에 집락하여 존재하며 피부나 점막이 손상을 받으면 감염을 일으킨다¹⁾. 균혈증을 동반하여 심내막염, 폐렴, 골수염, 수막염 등의 화농성 전이 병소를 초래하며 패혈성 쇼크, 호흡 곤란 증후군 등의 급성 합병증을 유발하기도 한다^{1, 2)}. 페니실린이 처음 도입되었을 당시엔 모든 균주가 페니실린에 감수성이 있

었지만 이후 항생제에 대한 내성을 빠르게 획득하여 1960년대 이후 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 나타났고 병원 내외 지역사회에서 감염이 증가하고 있다^{3, 4)}. 성인을 대상으로 한 연구에서는 MRSA 감염에 의한 사망률과 위험인자에 대한 보고가 있으나^{5, 6)} 신생아나 소아영역에서 MRSA 감염에 대한 연구 결과는 아직 많지 않다. 저자들은 신생아에서 발생한 MRSA 균혈증의 임상적 특징과 합병증이 동반된 MRSA 균혈증의 위험요소를 알아보고자 하였다.

Received : 15 September 2009, Revised : 15 November 2009

Accepted : 29 December 2009

Address for correspondence : Shin Yun Byun

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Beomeo-ri, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 602-739, Korea

Tel : +82.55-360-3156, Fax : +82.55-360-2181

E-mail : byun410@hanmail.net

대상 및 방법

2002년 1월부터 2007년 12월까지 6년간 부산대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들 중 혈액배양을 통해 Staphylo-

coccal bacteremia로 진단된 총 99명 중, MRSA 균혈증으로 확인된 44명(44%)을 대상으로 후향적 연구를 실시하였다.

성별, 제대 주수, 출생체중, 인공호흡기 사용 여부와 사용일수, 산소 사용 일수, 발병 시기, 첫 경구 수유 일, 분만 방법, 제대도관 삽입, 중심정맥관 삽입, 기저질환, 균혈증 증상 초기에 반코마이신의 사용 여부, 균혈증 발생하기 전 수혈 횟수 등을 비교 하였다. 수혈은 2회 이상 한 경우를 의미 있는 것으로 정의하였다. 합병증은 수막염, 감염 심내막염, 폐렴, 폐공기낭종, 지속성 균혈증, 패혈성 관절염, 패혈성 쇼크로 정의하였다. 지속성 균혈증은 항생제 치료에도 2주 이상 균혈증이 지속되는 경우로 하였고, 병원내 감염은 입원 72시간 이후 감염으로 정의하였다⁷⁾. 패혈성 쇼크는 수액 요법이나 혈압상승제를 사용하여도 반응이 없는 저혈압이 지속되는 경우로 정의하였다.

결과의 통계학적 비교에는 SPSS 12.0을 사용하였고 각 군별 빈도의 비교에는 Chi-square test를 시행하였으며, 평균 비교에는 T-test를 시행하였다. P 값이 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

MRSA 균혈증으로 진단된 환아는 총 44명으로 이 중 남아가 31명(70.5%), 여아가 13명(29.5%)이었으며, 출생 후 3일 이내 발생한 경우는 5명(11%), 7일 이내 발생한 경우는 11명(25%)이었다. 진단 당시 평균 제대주수와 평균 출생체중은 33.2±4.9 주, 1,919±962.2 g이었다. 평균 인공호흡기 치료 일 수는 8.8±13.8일, 평균 산소 치료 일수는 16.6±23.2일, 균혈증 발생일은 평균 생후 20.4±16.7일이었고, 첫 경구 수유일은 생후 7.8±23.2일이었다(Table 1). 진단 당시 혈액 검사상 평균수치는 백혈구 13,340.7±8,619.7/mm³, 혈색소 11.0±2.7 g/dL, 헤마토크리트 32.2±7.3%, 혈소판 226,952.4±141,033.8/mm³, C-반응성 단백 4.8±4.6 mg/dL, 직접형 빌리루빈 1.0±1.2 mg/dL, 총 빌리루빈 4.7±3.7 mg/dL 이었다.

인공호흡기를 사용한 환아는 21명(47%), 제왕절개 출생아는

Table 1. Characteristics of MRSA Bacteremia I (n=44)

Characteristics	Range
Gender (n, %)	
Female	13 (29.5)*
Male	31 (70.5)*
Gestational age (weeks)	33.2 (25.3-41.3)
Birth weight (gm)	1,919 (805-3,760)
Ventilator (days of use)	8.8 (0-50)
O ₂ inhalation (days of use)	16.6 (0-78)
Onset (days after birth)	20.0 (3-60)
Frist oral feeding (days after birth)	7.8 (1-37)

31명(70%), 제대도관 삽입을 했던 환아는 25명(57%), 중심정맥관 삽입은 30명(68%), 기저질환을 가진 경우는 23명(52%), 2회 이상 수혈을 받은 경우는 13명(30%) 이었으며 균혈증 초기 혈액배양검사가 나오기 전 반코마이신을 사용했던 경우는 24명(55%)이었다(Table 2).

2. 합병증의 분포

44명의 환자 중 합병증을 가진 환아는 총 13명(29.5%) 이었으며 패혈성 쇼크가 4명으로 가장 많았고 지속성 균혈증 3명, 감염 심내막염 2명, 폐렴 1명, 폐공기낭종 1명, 패혈성 관절염 2명이었다(Table 3). 이 중 생존아는 8명(62%), 사망아는 5명(38%)이었고, 가장 많은 사망 원인은 패혈성 쇼크였으며, 합병증을 동반하지 않은 군 31명 중에서 사망아는 없었다.

3. 기저질환의 분포

기저질환의 종류에는 선천성 심장 질환, 뇌실 내 출혈, 기관지 폐 이행성증, 위장관 질환이 있었다. 합병증을 가진 군의 기저질환 분포는 선천성 심장 질환이 4명(40%)으로 가장 많았으며, 합병증을 가지지 않은 군에서는 위장관 질환이 7명(54%)으로 가장 많았고 그 중에서 신생아 괴사성 장염이 4명(30%)으로 가장 많았다.

4. 합병증을 동반한 MRSA 균혈증의 위험요인

합병증을 가진 군과 합병증을 가지지 않은 두 군 간의 제대 주수, 출생 시 체중, 첫 경구수유 시작 날짜, 인공호흡기 치료 유무, 제대도관 삽입 유무, 중심정맥관 삽입 유무, 기저 질환 유무, 균혈증 증상 초기에 반코마이신의 사용 여부, 수혈유무를 변수로 하여 유의성을 조사한 결과 기저질환이 있는 경우와 수혈을 한

Table 2. Characteristics of MRSA Bacteremia II (n=44)

Characteristics	N (%)
Ventilator use	21 (47)
Cesarean delivery	31 (70)
Umbilical catheter	25 (57)
Central catheter	30 (68)
Underlying disease	23 (52)
Transfusion	13 (30)
Initial vancomycin use	24 (55)

Table 3. Complications of MRSA Bacteremia (n=13)

Complications	Alive (n=8, 62%)	Dead (n=5, 38%)
Infective endocarditis	1	1
Pneumonia	1	0
Pneumatocele	1	0
Septic arthritis	2	0
Persistent bacteremia	3	0
Septic shock	0	4

Table 4. Comparison of Complicated and Uncomplicated MRSA Bacteremia (I)

	Complicated	Uncomplicated	P-value
Gestational age (weeks)	32.7±5.1	33.3±5.0	0.718
Birth weight (g)	1,749.8±843.1	1,990.4±35.0	0.461
Ventilator (days)	13.4±17.8	6.9±11.5	0.299
O ₂ inhalation (days)	18.4±22.4	16.1±23.9	0.766
Onset (days after birth)	23.2±16.7	19.3±16.9	0.489
Frist oral feeding (days after birth)	10.4±12.8	6.8±9.0	0.290

Table 5. Comparison of Complicated and Uncomplicated MRSA Bacteremia (II)

	Complicated (n=13)	Uncomplicated (n=31)	P-value
Male/Female	9/4	22/9	1.00
Ventilator use	9 (69)	12 (39)	0.064
Cesarean delivery	10 (77)	21 (68)	0.722
Umbilical catheter	11 (85)	19 (61)	0.170
Central catheter	9 (70)	16 (52)	0.282
Underlying disease	10 (77)	13 (42)	0.034
Transfusion (≥2)	7 (54)	6 (19)	0.033
Initial vancomycin use	6 (46)	18 (58)	0.469

경우 합병증 발생이 유의하게 증가함($P<0.05$)을 보였다(Table 4, 5).

특히 균혈증 증상 초기 반코마이신을 경험적으로 먼저 사용한 경우와 균이 배양되고 난 뒤 항생제 감수성 결과에 따라 사용한 경우 합병증 발생에 통계학적인 차이가 없었다($P=0.46$). 39명의 생존자와 5명의 사망자 중, 초기 반코마이신을 사용한 환아는 각각 12명과 3명으로 반코마이신의 초기 사용이 사망률에 영향을 주지 않았다($P=0.56$).

고 찰

황색포도알균은 주위 환경에 널리 분포하는 병원성 세균으로 인체에 아주 흔하게 감염증을 일으키는 병원균 중 하나이다. 주로 비인두, 피부, 비강, 위장관 등에 집락화되어 존재하며, 일차 방어벽을 형성하는 피부나 점막조직이 손상을 받으면 감염을 일으키게 된다⁸⁾. 지난 20-30년간 지역사회감염과 병원내 감염 양군의 모든 연령층에서 황색포도알균에 의한 균혈증의 유병률이 증가하였다^{9, 10)}. 황색포도알균은 1950년대부터 페니실린내성균이 출현하였고, 옥사실린계 약제로 치료하였으나 곧 1961년 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 출현한 이후 항생제에 대한 내성이 빠르게 발달하면서 빈도가 증가하고 있고^{11, 12)} 최근 유럽 및 미국에서는 MRSA 분리율이 30-50%까지 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾.

신생아실에서 흔한 감염의 원인으로 높은 유병률과 사망률을 보이며¹⁶⁾, 1980년대 미국의 신생아중환자실에서 1500 g 이하의 저체중아 중 50%에서 MRSA 감염이 있었다는 보고가 있다

¹⁷⁾. 신생아는 분만 시, 분만 직후 성인의 피부, 또는 환경에 노출되어 빠른 속도로 황색포도알균이 집락화된다. 신생아에서의 주요 집락장소는 제대(umbilical cord)이며 그 이외에 피부, 비인후, 위장관이다. 출생 10일에는 신생아의 80%가 집락화되어 미숙아나 고위험 신생아에게 침습적 감염의 위험성을 가지고 있으며¹⁸⁾, 진단과 치료가 늦어질 경우 후유증이 남거나 사망하는 경우가 많아 치료에 각별한 주의가 필요하다.

MRSA 균혈증은 화농성 전이 병소를 초래하며 급성 합병증으로 심내막염, 폐렴, 골수염, 수막염, 폐혈성 쇼크, 호흡곤란 증후군 등이 알려져 있다^{1, 2)}. 본 연구에서 MRSA 균혈증 후 합병증을 가진 환아는 총 44명 중 13명(29.5%)이었으며 이 중 5명이 사망하였고 합병증을 동반하지 않은 군에서는 사망이 없었다.

성인을 대상으로 한 MRSA 위험인자에는 복막투석, 혈액투석, 면역결핍, 기저질환, 긴 입원 일수 등이 있다는 보고가 있으며^{19, 20)}, 기저질환은 당뇨병과 뇌혈관질환, 암, 간질환등이 알려져 있다¹⁵⁾. 신생아에서 MRSA를 포함한 황색포도알균 균혈증의 감염 위험요인은 산모요인으로 산모의 나이, 다태임신, 조기양막파수, 임신성 당뇨 및 고혈압 등이 있으며, 태아요인으로 출생체중, 제태주수, 인공호흡기 치료여부와 기간, 정맥영양과 중심정맥도관 유무, 입원기간 등이 알려져 있다^{21, 22)}. 본 연구에서 조사한 위험요인 중에서는 기저 질환을 가진 MRSA 균혈증의 경우 합병증 발생이 통계적으로 유의하게 더 높았으며 이 중 선천성 심장 질환의 빈도가 가장 높았으나 위장관 질환과 차이는 거의 없었고 합병증을 동반하지 않은 경우는 위장관 질환의 빈도가 가장 높았다. 또한 MRSA 균혈증이 발생하기 전 수혈을 2회 이상 한 경우 합병증 발생이 유의하게 더 높았다. 연구에 포함된 MRSA 균혈증 환아수가 적어서 합병증 발생과 관련된 위험요인이 환아가 가진 인자에 의한 것인지 MRSA 자체의 독성 때문인지는 향후 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각되고 이번 연구는 MRSA 균혈증만을 대상으로 하였기에 다른 균혈증과 MRSA 균혈증의 위험요인의 차이를 비교 할 수 없었다. 이를 알기 위해서는 추후 전체 균혈증 환아를 포함한 대규모 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

MRSA에 대한 사망률은 성인에서는 40%까지 보고되어 있으며^{5, 23)} 본 연구에선 총 44명의 환자 중 5명이 사망하여 11%의 사망률을 보여 성인의 결과와 차이를 보였다.

MRSA 균혈증의 치료에 있어 반코마이신은 모든 군에서 감수성이 높고 치료 효과가 있다고 보고되었으며^{2, 24)}, 본 연구의 대

상자들도 모두 반코마이신에 감수성을 가졌다. 균혈증의 초기 배양검사 결과가 나오기 전 반코마이신을 사용한 경우는 합병증을 동반하지 않은 군은 31명 중 18명(58%), 합병증을 동반한 군은 13명 중 6명(46%)이었으며, 반코마이신을 초기에 사용한 경우와 배양검사 결과 및 항생제 감수성 결과가 나온 후 사용한 경우를 비교하였을 때 합병증 발생과는 유의한 연관이 없는 것으로 나타났다. 특히 사망한 환자 5명 중 초기부터 반코마이신을 투여 하였던 환자는 3명으로 반코마이신의 초기 사용이 사망률에 영향을 주지는 않았다($P=0.56$).

신생아실에서 MRSA 균혈증 및 그에 따르는 합병증과 사망률을 낮추기 위해서는 MRSA 감염의 전파원인으로 널리 알려진 병원 종사자나 의료장비에 의한 접촉감염²⁵⁾의 철저한 위생관리가 필요하다. 또한 기저질환에 맞는 적절한 치료와 함께 초기 균혈증 시기에 알맞은 항생제의 사용도 고려해야 할 것이다. 본 연구는 대상 환아수가 적어 앞으로 더 많은 환아를 대상으로 하여 합병증을 동반하는 MRSA 균혈증의 위험요인을 알아보고 빈도와 사망률을 낮추기 위한 장기적인 연구 및 타 의료기관과의 협력연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: MRSA는 대부분의 항생제에 강한 내성을 가지고 있어 감염시 극히 제한된 항생제로만 치료가 가능하며 종종 합병증을 동반한다. 저자들은 신생아실에서 합병증이 동반된 MRSA 균혈증의 위험요소들을 알아보고자 하였다.

방법: 2002년 1월부터 2007년 12월까지 6년간 부산대학교 병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들 중 MRSA 균혈증으로 확인된 44명을 대상으로 후향적 연구를 실시하였다. 합병증은 수막염, 감염 심내막염, 폐렴, 폐공기낭종, 폐혈성 관절염, 지속성 균혈증으로 정의하였다.

결과: 1) 총 44명의 환아 중 남자는 31명(70.5%), 여자는 13명(29.5%)이었으며, 평균 재태 주수는 33.2 ± 4.9 주, 평균 출생체중은 $1,919 \pm 962.2$ g, 인공호흡기 치료를 받은 환아는 21명(47%), 평균 치료기간은 8.8 ± 13.8 일이었다. 2) 합병증이 생긴 환아는 13명(29.5%), 합병증이 생기지 않은 환아는 31명(70.5%)이었다. 3) 두 군간의 재태 주수, 출생 시 체중, 첫 수유시작 날짜, 인공호흡기 치료 유무와, 제대혈관도관 유무, 중심정맥도관 유무, 기저 질환 유무, 반코마이신의 초기사용 여부, 수혈유무를 변수로 하여 합병증 발생과의 연관성을 조사하였고 기저질환이 있는 경우와 수혈을 한 경우에서 합병증 발생이 유의하게 증가함을 보였다($P < 0.05$).

결론: 합병증이 동반된 MRSA 균혈증은 기저질환이 동반된 경우와 수혈을 한 경우 유의하게 증가하였다. 균 배양검사와 항생제 감수성 결과가 나오기 전 반코마이신을 초기에 사용한 경우 합병증을 동반한 MRSA 균혈증의 발생빈도와는 관계가 없었으며 더 정확한 결과를 위해서 대규모의 전향적 연구가 필요할 것

으로 생각된다.

References

- 1) Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 1998;339:520-32.
- 2) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill livingstone, 2000:2072.
- 3) Salmenlinna S, Lyytikainen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Finland. Emerg Infect Dis 2002;8:602-7.
- 4) Kono K. Methicillin resistant S. aureus (MRSA) isolated at Fukuoka University Hospital. Chemotherapy 1993;41:735.
- 5) Maradona JA, Carton JA, Lopez-Alonso J, Carcaba V, Nuno FJ, Arribas JM. Comparative study of community versus hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Eur J Med 1992;1:113-5.
- 6) Cunney RJ, McNamara EB, alAnsari N, Smyth EG. Community and hospital acquired Staphylococcus aureus septicaemia: 115 casea from a Dublin teaching hospital. J Infect 1996;33:11-3.
- 7) Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Sanders Co, 2003:627-30.
- 8) Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:351-7.
- 9) Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Changing epidemiology of pediatric Staphylococcus aureus bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. Pediatr Infect Dis J 2007;26:398-405.
- 10) Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired Staphylococcus aureus bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 1996;23:255-9.
- 11) Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:309-17.
- 12) Locksley RM, Mitchell LC, Quinn TC, Tompkins LS, Coyle MB, Kirihara JM, et al. Multiply antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. Ann Intern Med 1982;97:317-24.
- 13) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9.
- 14) Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2000;30:368-73.
- 15) Kim SH, Ryu JH, Kim MS, Choi HJ. The risk factors and prognosis of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia: focus on nosocomial acquisition. Korean J Med

- 2006;71:405-14.
- 16) La Gamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PA. Neonatal infections: an important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000g at birth. *Am J Dis Child* 1983;137:838-41.
 - 17) Reboli AC, John JF Jr, Levkoff AH. Epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1989;143:34-9.
 - 18) Cimolai N. *Staphylococcus aureus* outbreaks among newborns: new frontiers in an old dilemma. *Am J Perinatol*. 2003;20:125-36.
 - 19) Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187:1452-9.
 - 20) Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:999-1005.
 - 21) Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996;155:315-22.
 - 22) Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1110-6.
 - 23) Cunney RJ, McNamara EB, alAnsari N, Smyth EG. Community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* septicaemia: 115 cases from a Dublin teaching hospital. *J Infect* 1996;33:11-3.
 - 24) Cook FV, Farrar WF. Vancomycin revisited. *Ann Intern Med* 1978;88:813-8.
 - 25) Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Robner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-28.