

## RRLC-MS/MS를 이용한 벌꿀 중 스트렙토마이신 분석

기획검사팀

박주성 · 이정미 · 양혜란 · 정소영 · 허영봉 · 최수정  
김미선 · 박소현 · 이상미 · 채영주 · 김민영

## Determination of Streptomycin in Honey by RRLC-MS/MS

*Inspection Project Team*

**Ju-sung Park, Jeong-mi Lee, Hye-ran Yang, So-young Jung,  
Young-bong Heo, Su-jeong Choi, Mi-sun Kim, So-hyun Park,  
Sang-mi Lee, Young-zoo Chae and Min-young Kim**

### Abstract

Quantitative methods using rapid resolution liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry were developed to quantify the level of streptomycin in honey. Mass spectral acquisition was performed in the positive ion mode by applying multiple reaction monitoring. For liquid chromatographic separation, we employed an Intakt Unison UK-C18(2.0×150 mm, 3 μm) column. Extraction of streptomycin was performed using liquid extraction with distillation water containing 1-heptanesulfonic acid as an ion-pairing agent, followed by a solid phase clean-up procedure on various cartridges(Strata-X, Strata-XC, Strata-XCW, Strata-C<sub>18</sub>E, Strata-C<sub>18</sub>T, Strata-C<sub>8</sub>, Strata-HLB, and Oasis MCX). The linearity in the concentration range of 5.75~115.0 μg/kg was satisfied with an R<sup>2</sup>=0.9995. The limit of quantification was 2.5 μg/kg for streptomycin and the recovery of streptomycin when spiked at a level of 57.5 μg/kg was 98.5%±1.1(CV) by the cleaning-up with the HLB cartridge. When the established and validated method was used to quantify the amount of streptomycin in honey obtained from the market, only a small amount of streptomycin were detected in some of the honey samples.

**Key words** : streptomycin, HLB cartridge, RRLC-MS/MS, honey

## 서 론

Aminoglycoside계 항생물질은 항균작용 범위가 넓고 특히 녹농균과 대장균 등의 그람음성간균에 강한 항균력을 지니기 때문에 가축 등의 질병 치료와 예방을 위해 동물용의약품과 사료첨가물로 폭넓게 사용되고 있다. 이중 스트렙토마이신은 꿀벌의 유럽부저병과 같은 질병 치료에 사용하는 것으로 알려져 있다(1~3). 또한 우리나라에서는 감귤, 매실, 참다래, 복숭아, 고추, 담배, 배추에 세균성 병해를 방지하기 위하여 살충제로 사용등록이 되어 있으며, 외국에서도 과실류, 채소류, 담배, 면화 등의 세균성 질병 치료를 위하여 허가되어 사용되고 있으나, 우리나라뿐만 아니라 EU, 미국, 일본 등에서도 양봉용으로 허가되어 있지 않다. 따라서 현재 우리나라에서 양봉용으로 허가되어 있지 않은 동물용의약품에 대해서 최대잔류허용기준(MRL)을 설정할 수 없기 때문에 극미량 분석과 정확한 정성확인이 필요한 실정이다(4).

식품과 축산물에 잔류하는 스트렙토마이신의 잔류 분석법으로는 미생물학적 시험법이 일반적으로 사용되나, 검출감도가 낮고 특정한 잔류물질의 확인이 어려워서 정량에 적합하지 않다(5~7). 이것에 대신한 이화학적 분석방법으로 HPLC법이 있으나 스트렙토마이신이 UV 흡수 발색단이 강하지 않으므로 post-column 유도체화 후 형광검출기로 분석해야 하는 번거로움이 있다(8~10). 최근에는 LC/MS와 LC-MS/MS를 이용한 분석법이 보고되고 특히 LC-MS/MS 방법은 감도와 선택성이 매우 높으므로 복잡한 매트릭스로 이루어진 식품에서 목적물질의 선택적 검출이 가능해 졌다(11~13).

LC-MS/MS 분석법은 ESI(electrospray ionization) 모드를 사용하여 이온화 효율을 증가시키고, MRM(multiple reaction monitoring)을 사용하여 신호 대 잡음비(signal/noise ratio)를 향상시킬 수 있으며, 형광검출기 분석과는 달리 유도체화 과정이 필요 없기 때문에 최근에는 LC-MS/MS를 이용하여 벌꿀 중에 잔류하는 동물용의약품의 동시 다중 분석방법이 시도되고 있다.

따라서 본 논문에서는 스트렙토마이신을 극미량까지 정성 및 정량이 가능하도록 고품 카트리지

(SPE)를 이용한 시료 전처리 방법을 비교 검토하여 얻은 분석법으로 국내에 판매되는 벌꿀시료를 분석하였다. 벌꿀에 대한 스트렙토마이신의 정량 검사로 잔류실태를 파악함으로써 안전관리 방향을 설정하는 데 활용할 수 있을 것이다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

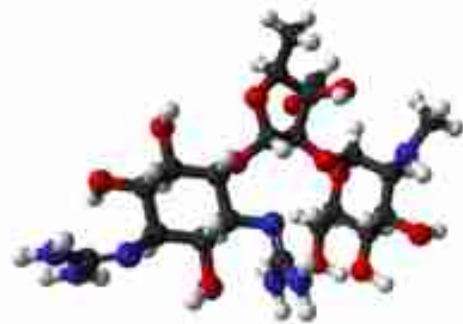
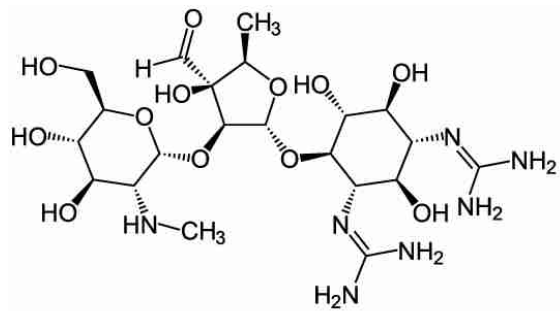
2008년 서울시내에 판매되는 국산벌꿀(아카시아꿀(23), 잡화꿀(28), 밤꿀(3) 및 토종꿀(2)) 등 56품목과 수입벌꿀(캐나다(4), 호주(4), 뉴질랜드(3))은 잡화꿀 11품목을 실험재료로 사용하였다.

### 2. 시약 및 장비

스트렙토마이신 표준품은 Dr. Ehrenstorfer GmbH사(Germany)의 streptomycin sulfate (assay, 96%)를 염을 함유하고 있지 않은 상태로 계산하여 사용하였고 그 구조는 그림 1과 같다. 증류수는 Vivendi water systems사(UK)의 GB/ELGA maxima로 제조한 3차 증류수를 사용하였다. 표준품은 증류수를 이용하여 1 mg/mL 농도로 만든 후 일정량을 에펜돌프 튜브에 취해 -20°C 보관하였고, 이 용액을 증류수로 희석하여 사용하였다.

이동상으로 사용된 메탄올은 Fisher scientific 사(USA)의 HPLC급 고순도 용매를 사용하였고, sodium acetate · 3H<sub>2</sub>O, 암모니아수, 개미산, 메탄올 등의 시약은 GR급 이상을 사용하였고, 이온쌍 시약으로 사용된 1-heptanesulfonic acid는 Sigma-Aldrich사(USA) 제품과 heptafluorobutyric acid(HFBA)는 Fluka(USA)의 제품을 사용하였다.

시료의 혼합, 추출 및 층 분리를 위한 왕복식진탕기는 Taitec사(JP/SR-2DW, Japan), vortex mixer는 Barnstead/Thermolyne사(Maxi Mix II, USA), 초음파추출기는 Branson Ultrasonics 사(Branson 8599, USA) 및 원심분리기는 Hanil 사(FLETAS, Korea)의 제품을 사용하였으며, 시료 농축을 위한 농축기는 EYELA사(MG-2200,



**Fig. 1.** Chemical structure of streptomycin.

Japan)의 제품을 사용하였다. 실린지 필터는 National Scientific사(USA)의 0.5  $\mu\text{m}$  크기를 사용하였으며, 고체상 추출을 위한 진공감압장치로는 Supelco사(USA)의 SPE vacuum manifold 제품을 사용하였다. 고체상 추출 카트리지는 Strata-X(200 mg, 6 mL), Strata-XC(200 mg, 6 mL), Strata-XCW(500 mg, 6 mL), Strata-C<sub>18</sub>E(500 mg, 6 mL), Strata-C<sub>18</sub>T(500 mg, 6 mL) 및 Strata-C<sub>8</sub>(500 mg, 6 mL)는 Phenomex 사(USA)의 제품을 사용하였으며, Oasis HLB (60 mg, 3 cc)와 Oasis MCX(60 mg, 3 cc)카트리지 는 Waters사(USA)의 제품을 사용하였다.

### 3. 분석기기

분석장비인 LC-MS/MS는 시료 자동주입기 (Agilent 1200 Series G1313A Autosampler)가 장착된 Agilent사(USA)의 Agilent 1200 Series HPLC와 결합된 Applied Biometrics사(USA)의 Qtrap 3200 Triple-Quadrupole 텐덤 질량분석기였다. 사용된 HPLC 칼럼은 Imtakt Unison UK-C18(2.0×150 mm, 3  $\mu\text{m}$  particle size)이였으며, 유량은 200  $\mu\text{L}/\text{min}$ , 주입량은 5  $\mu\text{L}$ 이었다. HPLC의 이동상으로는 물(A)과 아세트오니트릴(B)에 각각 이온쌍 시약으로 HFBA를 0.1% 첨가하여 표 1과 같은 기울기 용매 조건을 사용하였다.

질량분석기의 분석조건은 전기분무이온화 (electrospray ionization, ESI)의 양이온모드를 사용하여, MRM(multiple reaction monitoring) 방식으로 검출하였으며 분석조건은 표 2와 같다.

**Table 1.** Gradient parameters of RRLC mobile phase

Time(min)	A(%)	B(%)	Flow( $\mu\text{L}/\text{min}$ )
0.00	75.0	25.0	200
0.50	75.0	25.0	200
2.50	20.0	80.0	200
5.00	20.0	80.0	200
5.10	75.0	25.0	200
14.00	75.0	25.0	200

**Table 2.** Analysis parameters of RRLC-MS/MS

Parameter	Condition
CUR	20.00
CAD	Medium
IS	5500.00
TEM	700.00
GS1	50.00
GS2	55.00
IHE	ON
DP	131.00
CEP	50.00
CE	43.00
CXP	4.00

### 4. 시험용액 조제 및 고상카트리지를 스트렙토마이신 회수에 미치는 영향

별꽃 시료 5 g에 물 20 mL를 넣고 진탕기와 vortex를 이용하여 균질화 시킨 후 3,000 rpm에

서 5분간 원심분리하여 상등액을 시험용액으로 하였다. 시험용액은 미리 메탄올 5 mL와 물 5 mL로 활성화시킨 비이온성 카트리지가인 Oasis HLB, Strata C<sub>18</sub>E, Strata C<sub>18</sub>T, Strata C<sub>8</sub> 및 Strata X의 이온쌍 시약으로 0.2 M 1-heptane-sulfonic acid 1 mL를 시험용액에 첨가한 후 카트리지에 주입하여 흡착시키고 증류수로 세척한 후 5 mL로 용출하고, 용출액은 45°C 이하의 수욕 중에서 감압하여 농축하고 잔류물은 30% 아세트오니트릴 1 mL에 녹인 후 실린지 멤브레인 필터로 여과하여 시험용액으로 만든 후 용액 5 µL를 RRLC-MS/MS에 주입하였다. 모든 실험에서 스트렙토마이신의 안정화를 위해 폴리스티렌 재질의 원심분리 튜브 및 바이알을 사용하였다.

벌꿀의 정제에 사용되는 이온교환 카트리지는 양이온교환 카트리지를 사용하며 스트렙토마이신의 극성을 유지시켜 정제하였다. 카트리지는 메탄올과 물로 활성화한 후 흡착이온의 세기에 따라 세척과 용출액을 다르게 사용하였다. Strata XCW는 25 mM sodium acetate buffer (pH 4.5) 5 mL로 세척한 후에 1분간 건조시키고 메탄올 5 mL로 재차 세척을 실시한 후 5% formic acid/methanol 용액 5 mL로 용출하였고, Strata XC와 Oasis MCX의 경우 활성화 과정 후 0.1 N-HCl 5 mL와 메탄올 5 mL로 세정한 후에 1분간 건조시키고, NH<sub>4</sub>OH/methanol/water (2:50:48)로 재차 세정한 후 5% NH<sub>4</sub>OH/methanol 5 mL로 용출하였다.

카트리지를 회수율을 평가하기 위하여, 스트렙토마이신이 검출되지 않은 벌꿀 시료에 스트렙토마이신의 농도가 57.5 µg/kg이 되도록 spike한 후 5 g을 취하여, 위의 시험용액의 조제에 따라 전처리한 후 RRLC-MS/MS에서 분석하여 피크 면적비를 작성한 검량선에 따라 비교하여 3회 반복 실험으로 회수율을 평가하였다.

## 5. 검량선 작성 및 벌꿀 중 잔류량 실험

스트렙토마이신이 검출되지 않은 벌꿀 시료에 스트렙토마이신의 농도가 5.75, 11.5, 57.5, 115.0 µg/kg이 되도록 spike한 후 검체를 Oasis HLB 카트리지로 정제하고 RRLC-MS/MS에 주

입하여 크로마토그램을 얻은 후 면적비에 따라 검량곡선을 작성하였다.

서울시내에 유통되는 벌꿀 67품목에서 스트렙토마이신의 잔류량을 카트리지가 Oasis HLB로 정제하여 분석하였다.

## 결과 및 고찰

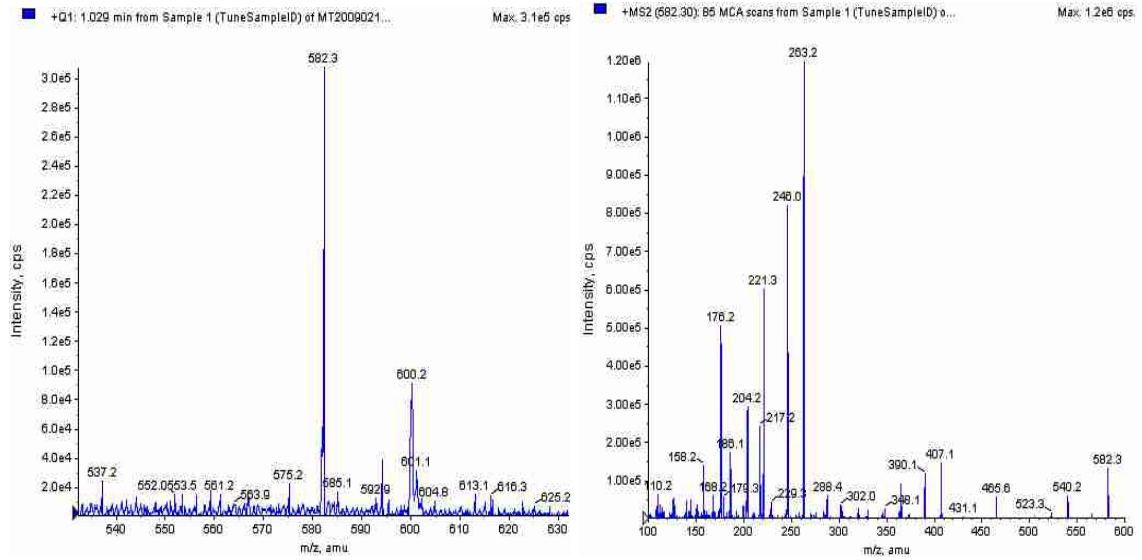
### 1. RRLC와 MS/MS 조건 검토

스트렙토마이신은 수용성염기성 물질로 일반적인 ODS계 칼럼에서는 머무름을 갖지 못하는 것으로 알려져 있어 이동상의 조제 시 이온 페어링 시약을 첨가하여 분석하거나, 친수성 상호작용 칼럼을 이용하여 분리능을 향상시키는 방법이 이용되고 있다. 본 실험에서는 이동상의 조건을 휘발성의 첨가제인 0.1% formic acid를 첨가한 아세트오니트릴과 물을 사용하였을 때와 이온페어링시약인 HFBA를 0.1% 비율로 첨가한 아세트오니트릴과 물을 사용하였을 때를 비교 실험하였다. 역상 칼럼인 Unison UK-C18을 이용하여 이동상의 유량은 200 µL/min로 흘려주었고, 칼럼 온도는 실온으로 하여 분석한 결과 0.1% formic acid를 첨가한 경우보다 이온쌍 시약인 0.1% HFBA를 첨가하였을 때 감도, 칼럼에서 머무름 및 피크 형상이 양호하여 스트렙토마이신 분석의 이동상으로 선택하였다.

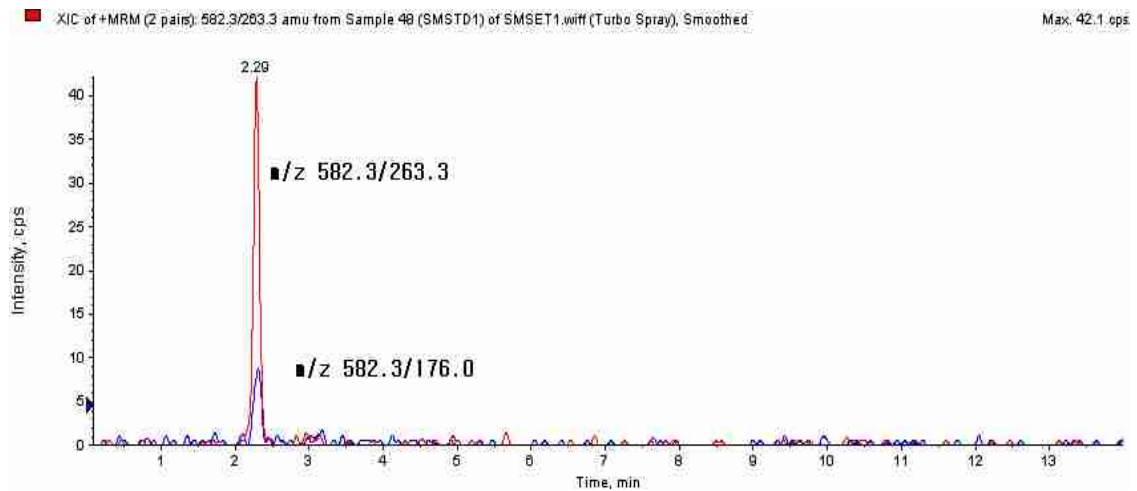
스트렙토마이신의 RRLC-MS/MS 분석법을 정립하기 위한 표준물질의 mass spectrum의 비교에서 훨씬 더 좋은 감도를 나타내는 ESI(+)를 이온화방법으로 선택하였다.

RRLC-MS/MS 분석의 선택성과 검출감도를 향상시키기 위하여, Q1 scan을 실시하여 [M+H]<sup>+</sup>인 m/z 582.3을 확인하였고, product ion scan을 실시하여 m/z가 263.3, 176.0, 246.0, 221.3 및 158.2의 이온특성을 나타내어 이들 중 가장 감도가 양호한 m/z 263.3을 정량이온으로, m/z 176.0을 정성이온으로 선정하였다(그림 2). 즉 MS/MS 분석 시 MRM 모드로 precursor ion/product ion 쌍은 m/z 582.3/263.3과 m/z 582.3/176.0을 선택하여 분석하였다(그림 3).

스트렙토마이신은 분자 내 발색단과 형광구조의



**Fig. 2.** Electrospray positive ion Q1 mass spectrum(left) and product ion mass spectrum(right) used in MRM for streptomycin.



**Fig. 3.** Extracted ion chromatogram(XIC) of streptomycin m/z 582.3/263.3 and m/z 582.3/176.0.

결핍으로 RRLC-MS/MS법이 정성 및 정량에 더욱 선택적이며, 특히 열에 안정하면서 유도체화 과정을 필요로 하지 않는 RRLC-MS/MS를 이용한 분석이 식품 등의 여러 분야에서 활발하게 이루어지고 있다.

기존에 보고된 스트렙토마이신의 RRLC-MS/MS분석 논문(4, 10~13)들에서 전구이온은 동일

하나 논문 별로 정량이온과 정성이온의 선택이 다른 것은 분석 장비별 또는 분석대상 시료의 특성에 따른 결과에 기인된 것으로 생각되며, 이번 연구에서는 RRLC 이동상으로 formic acid(4, 11, 12)를 사용한 것 보다 이온쌍 시약 HFBA(10, 13)를 첨가한 것이 더 양호한 크로마토그램을 얻었다.

## 2. 고상카트리지가 스트렙토마이신 회수에 미치는 결과

스트렙토마이신은 화학 구조상 극성이 큰 -OH와 -NH<sub>2</sub>기가 많은 친수성 성질 때문에 추출, 정제 및 크로마토그래피 분석이 쉽지 않은 물질이다(14, 15).

정제 효과 및 회수율은 비이온성 카트리지인 Oasis HLB, Strata C<sub>8</sub>, Strata C<sub>18</sub>E, Strata C<sub>18</sub>T 및 Strata X와 이온교환 카트리지인 Oasis MCX, Strata XC 및 Strata XCW를 사용하여 비교하였다. 벌꿀의 전처리시 비이온성 카트리지의 경우 스트렙토마이신 이온화 억제를 위한 이온쌍 시약인 1-heptanesulfonic acid의 첨가로 streptomycin-sulfonate 이온쌍을 형성함으로써 스트렙토마이신의 극성을 감소시켜 추출효율을 높일 수 있다.

스트렙토마이신이 검출되지 않은 벌꿀에 표준품을 57.5 µg/kg의 농도로 첨가하여 각 카트리지별 회수율 실험을 하였다.

Oasis MCX 등의 양이온교환 카트리지에서 스트렙토마이신의 회수는 거의 이루어지지 않았으며, 이는 카트리지의 충전제 표면에 결합된 교환기와의 강한 결합에 인한 것으로 생각된다.

비이온성 카트리지인 Strata C<sub>8</sub>에서 스트렙토마이신의 회수율은 50% 이하로 낮게 나타났으며, 다른 카트리지의 경우 95.3~115.0%로 양호한 결과를 얻었다. 그 결과는 표 3과 같았으며, 그 중

낮은 변이계수(CV)와 정밀도가 높은 Oasis HLB를 선택하여 벌꿀 중 스트렙토마이신 잔류량을 분석하였다.

벌꿀은 당뿐만 아니라 단백질 및 아미노산, 유기산 등의 물질이 혼합되어 있으며, 주위 환경과 꿀벌로부터 유래되는 오염원들이 함께 존재해 의도적이던 비의도적이던 혼입된 동물용의약품의 전처리 과정은 복잡하며, 특히 스트렙토마이신은 수용성 물질로 용액 중에 이온을 형성함으로써 더욱 복잡한 전처리과정을 필요로 한다. Fedeniuk(14) 등은 실리카겔 손상 카트리지를 이용하였을 때, 약이온(+) 및 강이온(+) 카트리지를 이용한 회수율보다 양호한 90%의 회수율을 보였다고 보고하였으며, Kajita 등(12)과 Holthoon 등(13)은 우유와 동물조직 중에 약이온(+) 및 강이온(+) 교환 카트리지를 이용한 정제를 실시하여 66.1~111.0%의 회수율을 나타냈다고 하였으나, 시료가 다르므로 직접적인 비교는 적합하지 않았다.

Shim 등(4), Lopez 등(11) 및 Kujawski 등(15)은 벌꿀의 정제실험에서 HLB, Strata-X 및 C<sub>18</sub> 비극성 카트리지를 이용한 결과 74.0~104%의 회수율을 보고하여 본 실험과 유사한 결과를 나타내었다.

## 3. 실제 시료 분석

국내에서 유통 중인 국산벌꿀(아카시아꿀, 잡화

**Table 3.** Effects of recovery of streptomycin with each SPE cartridge in honey

Cartridge		Recovery(%)*
Non-ionic cartridge	Oasis HLB	98.5 ± 1.1
	Strata C <sub>8</sub>	43.3 ± 4.4
	Strata C <sub>18</sub> E	115.0 ± 2.7
	Strata C <sub>18</sub> T	114.8 ± 1.6
	Strata X	95.3 ± 3.6
Ionic cartridge	Oasis MCX	-**
	Strata XC	-
	Strata XCW	-

\* Mean ± CV(coefficient variation, n=3), fortification level(57.5 µg/kg).

\*\* Not detected.

꿀, 밤꿀 및 토종꿀) 56품목과 수입벌꿀(잡화꿀) 11품목을 수거하여 분석한 결과는 표 4와 같이 나타났으며, 스트렙토마이신 표준품과 벌꿀에서 검출된 스트렙토마이신의 크로마토그램은 그림 5와 같으며, 스트렙토마이신 표준물질을 주입했을 때와 동일하게 2.3분에, 정량 정성의 기준이온인 582.3/263.3과 582.3/176.0의 상대적인 면적비가 표준물질과 동일하게 방해피크의 영향을 받지 않고 양호하게 분리되었다.

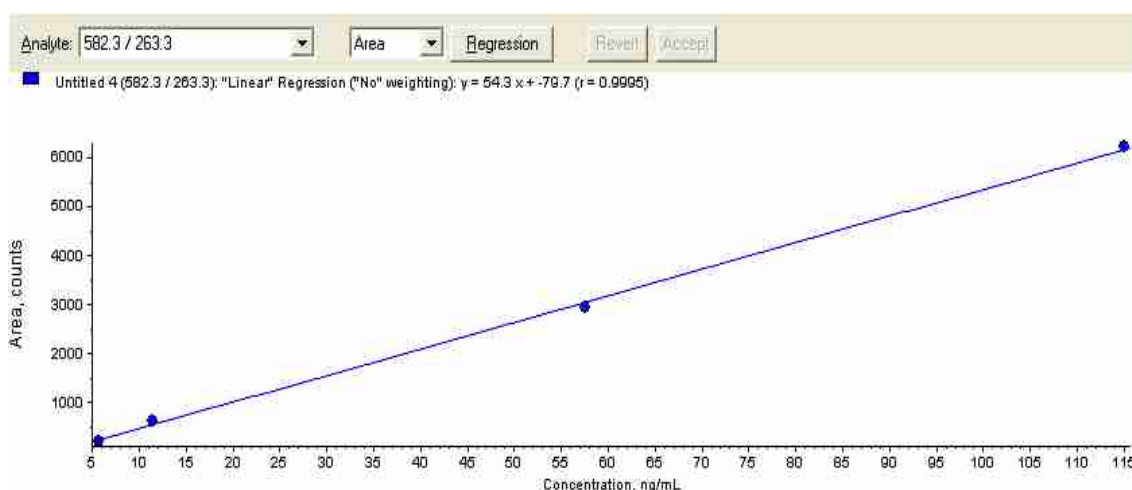
스트렙토마이신의 검량선을 5.75, 11.5, 57.5 및 115.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  농도가 되도록 벌꿀에 첨가하여, 동일한 방법으로 전처리한 후 RRLC-MS/MS로 분석한 피크면적으로부터 검량선을 작성한 결과 상관계수(coefficient of correlation,  $R^2$ )는 0.9995로 양호한 직선성을 나타내 매우 낮은 농도까지 정량성을 확보할 수 있었고 그 결과는 그림 4와 같다.

정량한계(LOQ) 농도는 신호 대 잡음비(S/N

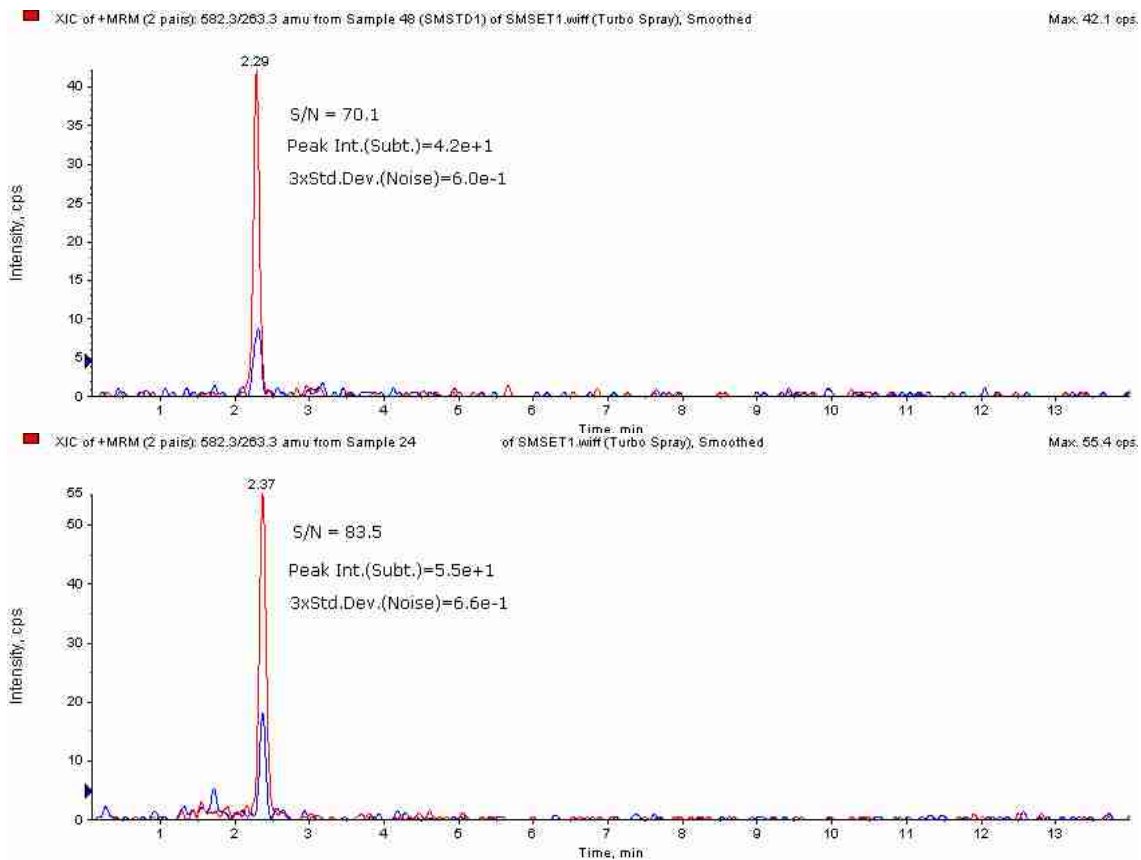
**Table 4.** Analysis results of streptomycin

Origin	Kinds of honey	No. of inspected	No. of detected	Concentration of streptomycin
Domestic production	Sub-total	56	23	
	Multiflower honey	28	14	1.34-107.76
	Acassia honey	23	9	0.83-26.98
	Chestnut honey	3	-	-*
	Native honey	2	-	-
Foreign production	Sub-total	11	-	
Canada	Multiflower honey	4	-	
Austrailia	Multiflower honey	4	-	
Newzealand	Multiflower honey	3	-	

\* Not detected.



**Fig. 4.** Calibration curve of streptomycin in honey.



**Fig. 5.** Extracted ion chromatogram(XIC) of streptomycin standard(upper) and streptomycin in honey(lower).

ratio)를 10으로 했을 때 본 실험에서 정량으로 선택한 이온인 582.3/263.3의 정량한계는 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 나타났다.

분석한 벌꿀 시료 중 국내산 잡화꿀 14품목과 아카시아꿀 9품목에서 각각 1.34~107.76  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 0.83~26.98  $\mu\text{g}/\text{kg}$  범위로 검출되었다. 수입벌꿀에서는 모두 검출되지 않았다.

Shim 등(4)은 국내에서 시판되는 벌꿀시료 중 스트렙토마이신을 분석한 결과, 몇몇 시료에서 소량의 스트렙토마이신이 검출되었다고 보고하여 화분과 작물의 살균제로 사용된 스트렙토마이신제에서 일부 유입된 것이라 추정된다고 하였다.

현행 식품공전 상 검출한계를 0.2 mg/kg으로 설정하고 있는 스트렙토마이신의 분석법인 LC형 광검출기 보다는 감도가 좋은 LC-MS/MS에 이용

한 분석법의 수목이 필요하다고 생각된다.

## 결론

RRLC-MS/MS를 이용하여 벌꿀에 잔류하는 스트렙토마이신 분석시 이동상에는 이온쌍 시약을 첨가하였고, RRLC-MS/MS는 ESI(+)로 이온화하여 정량이온으로는 m/z 582.3/263.3과 정성이온으로는 582.3/176.0의 조건을 정립하였다. 효과적인 분석을 위해 벌꿀에서 유래되는 매트릭스 효과를 제어하기 위해 각 카트리지별 효율을 검토한 결과 비이온성 카트리지 중 Oasis HLB에서 회수율이 98.5%±1.1(CV)로 유용한 결과를 나타냈다.

벌꿀에 스트렙토마이신을 첨가하여 검량선을 실



험한 결과는 상관계수(coefficient of correlation,  $R^2$ ) 0.9995로 양호한 직선성을 보였으며, 정량한계(LOQ)는  $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 이었다.

상기 결과에 의해 정립된 방법으로 시중에 판매되는 벌꿀 중 잔류하는 스트렙토마이신을 분석한 결과는 국내산 잡화꿀 14품목과 아카시아꿀에 9품목에서 각각  $1.34\sim 107.76 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $0.83\sim 26.98 \mu\text{g}/\text{kg}$  범위로 검출되었다.

### 참고문헌

1. Ishii R, Horie M, Chan W and MacNeil J : Multi-residue quantitation of aminoglycoside antibiotics in kidney and meat by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Additives and Contaminants*, 25(12):1509~1519, 2008.
2. Zhu WX, Yang JZ, Wei W, Liu YF and Zhang SS : Simultaneous determination of 13 aminoglycoside residues in foods of animal origin by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry with two consecutive solid-phase extraction steps. *Journal of Chromatography A*, 1207:29~37, 2008.
3. Hammel YA, Mohamed R, Gremaud E, LeBreton MH and Guy PA : Multi-screening approach to monitor and quantify 42 antibiotic residues in honey by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1177:58~76, 2008.
4. Shim YE and Myung SW : Analysis of streptomycin in honey by LC-MS/MS. *Analytical Science & Technology*, 21(5): 424~431, 2008.
5. Pikkemaat MG, Rapallini MLBA, Oostra-van DS and Elferink JWA : Comparison of three microbial screening methods for antibiotics using routine monitoring samples. *Analytica Chimica Acta*, doi: 10.1016/j.aca.2008.08.023, 2008.
6. Ye BC, Li S, Zuo P and Li XH : Simultaneous detection of sulfamethazine, streptomycin, and tylosin in milk by microplate-array based SMM-FIA. *Food Chemistry*, 106:797~803, 2008.
7. Gaudin V, Cadieu N and Sanders P : Results of a European proficiency test for the detection of streptomycin/dihydrostreptomycin, gentamycin and neomycin in milk by ELISA and biosensor methods. *Analytica Chimica Acta*, 529: 273~283, 2005.
8. Kubo H, Kobayashi Y and Kinoshita T : Fluorescence determination of streptomycin in serum by reversed-phase ion-pairing liquid chromatography. *Analytical Chemistry*, 58:2653~2655, 1986.
9. Vinas P, Balsalobre N and Hernandez-Cordoba M : Liquid chromatography on an amide stationary phase with post-column derivatization and fluorimetric detection for the determination of streptomycin and dihydrostreptomycin in foods. *Talanta*, 72:808~812, 2007.
10. McGlinchey TA, Rafter PA, Regan F and McMahon GP : A review of analytical methods for the determination of aminoglycoside and macrolide residues in food matrices. *Analytica Chimica Acta*, 624:1~15, 2008.
11. Lopez MI, Pettis JS, Smith IB and Chu PS : Multiclass determination and confirmation of antibiotic residues in honey using LC-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56:1553~1559, 2008.
12. Kajita H, Akutsu C, Hatakeyama E and Komukai T : Simultaneous determination of aminoglycoside antibiotics in milk by liquid chromatography with tandem mass

- spectrometry. 食衛誌, 49(3):189~195, 2008.
13. Holthoon FL, Essers ML, Mulder PJ, Stead SL, Caldow M, Ashwin HM and Sharman M: A generic method for the quantitative analysis of aminoglycosides (and spectinomycin) in animal tissue using methylated internal standards and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, doi:10.1016/j.aca.2008.09.026, 2008.
  14. Fedeniuk RW and Shand PJ: Theory and methodology of antibiotic extraction from biomatrices. *Journal of Chromatography A*, 812:3~15, 1998.
  15. Kujawski MW and Namiesnik J: Challenges in preparing honey samples for chromatographic determination of contaminants and trace residues. *Trends in Analytical Chemistry*, 27(9):785~793, 2008.