

축산식품 중 아미노글리코사이드계 항생제 잔류량 분석 및 실태조사

강영운 · 주현진¹ · 김양선² · 조유진² · 김희연³ · 이광호 · 김미혜*

식품의약품안전평가원 식품위해평가부 오염물질과, ¹경인지방식품의약품안전청 유해물질분석과,
²경인지방식품의약품안전청 수입식품분석과, ³서울지방식품의약품안전청 유해물질분석과

Analysis and Monitoring of Residues of Aminoglycoside Antibiotics in Livestock Products

YoungWoon Kang, HyunJin Joo¹, YangSun Kim², YuJin Cho², HeeYun Kim³, GwangHo Lee, and Meehye Kim*

Food Contaminants Division, Food Safety Evaluation Department, NIFDS

¹Hazardous Substances Analysis Division, Gyeongin Regional KFDA

²Imported food Analysis Division, Gyeongin Regional KFDA

³Hazardous Substances Analysis Division, Seoul Regional KFDA

Abstract It is possible that veterinary medicines remain in livestock food products, according to the use of many and various veterinary medicines to protect against disease when livestock animals are breed in limited space. Concentrated and continuous monitoring of residues is needed due to increases in resistance to antibiotics and side effects by eating livestock food products. We developed an analysis method for detecting streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin, gentamicin and spectinomycin in meat using LC/MS/MS and measured sensitivity, precision, accuracy, linearity and recovery according to CODEX guidelines to acquire confidence in the analysis method. Based on the results, we acquired good sensitivity compared to the maximum residue limit (MRL) as limits of detection (LOD) were 0.002-0.016 mg/kg and limits of quantification (LOQ) were 0.006-0.050 mg/kg. The analysis method satisfied the CODEX guidelines. The linearity (r^2) values of aminoglycoside antibiotics were 0.9936-0.9980, recoveries were 60-110% and relative standard deviations (RSD) were within 15%. As a result of monitoring for residues in a total 250 samples of livestock foods such as pork, chicken, and beef by the confirmed method, dihydrostreptomycin and gentamicin were detected in 5 pork samples. The residues of these antibiotics were within the MRLs. Thus, the detection ratio was 2% as 5 samples were identified from 250 samples.

Keywords: livestock, antibiotics, residues, aminoglycoside, mass spectrometer

서 론

집약적 축산산업으로 인한 축산물 생산량 대비 항생제 사용량이 증가됨으로 인하여 항생제 내성증가(1-3) 및 부작용 등(4) 국민건강 침해의 불안요인이 사회적으로 증가되고 있어 식품 중에 잔류하는 항생제의 유해성에 대한 연구와 잔류량 모니터링을 위한 연구가 현재까지 활발히 진행되고 있다(5-7). 특히 돼지의 사육에 많이 사용되고 있는 아미노글리코사이드계열 항생제는 난청 및 신장독성 등의 부작용(8)이 있으므로 잔류허용기준을 제정하여 관리하고 있으나 기존 식품공전상의 시험법에 나와 있는 칼럼후 유도체화방법을 이용한 형광분석법(9-11)으로는 감도가 잔류허용기준에 비하여 현저히 떨어지고 식육 중 잔류량 분석을 위한 시험법이 미비하여 현재까지 수행했던 동물용의약품 실태조사에서 제외되었다(5-7). 본 연구에서 Fig. 1과 같은 분자구조를

가지는 아미노글리코사이드계 항생제 5종의 잔류량 동시분석법을 개발하고 이를 사용하여 지역별 실태조사를 함으로서 관련 시험법의 제·개정 및 축산식품의 안전성 평가를 위한 자료로서 활용하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 재료

아미노글리코사이드계 항생제 잔류량 모니터링을 위하여 서울에서 60건을 수거하였으며, 인천, 수원, 대전, 청주, 춘천, 원주, 전주, 광주, 대구, 부산에서 각각 15건씩을 수거하여 총 210건의 돼지고기를 수거하였고, 다른 축종에 대한 잔류량 분석법에도 적용 가능한지 확인하기위해 서울·경기도 지역을 중심으로 닭고기 20건과 쇠고기 20건을 추가 수거하였다. 각 시료는 도축증명서와 등급 판정서에서 신청인과 도축일자를 확인하여 가능한 신청인과 도축일이 다른 검체를 수거하였다. 수거된 검체는 실험실에 도착하는 즉시 영하 20°C 이하의 온도에서 보관하였으며, 실험을 위해 실온으로 해동시키어 사용하였다.

실험에 사용된 메탄올(methanol), 아세토니트릴(acetonitrile), 초산(acetic acid), 삼염화초산(TCA; trichloroacetic acid) 등의 용매는 Burdick & Jackson(Muskegon, MI, USA)로부터 HPLC grade를 구입하였으며, 인산이수소칼륨(KH₂PO₄)과 개미산(formic acid) 등

*Corresponding author: Meehye Kim, Food Contaminants Division, Food Contaminants Division, Food Safety Evaluation Department, NIFDS, Cheongwon, Chungbuk 363-951, Korea
Tel: 82-43-719-4251
Fax: 82-43-719-4250
E-mail: meehkim@korea.kr

Received November 30, 2009; revised October 22, 2010;
accepted October 22, 2010

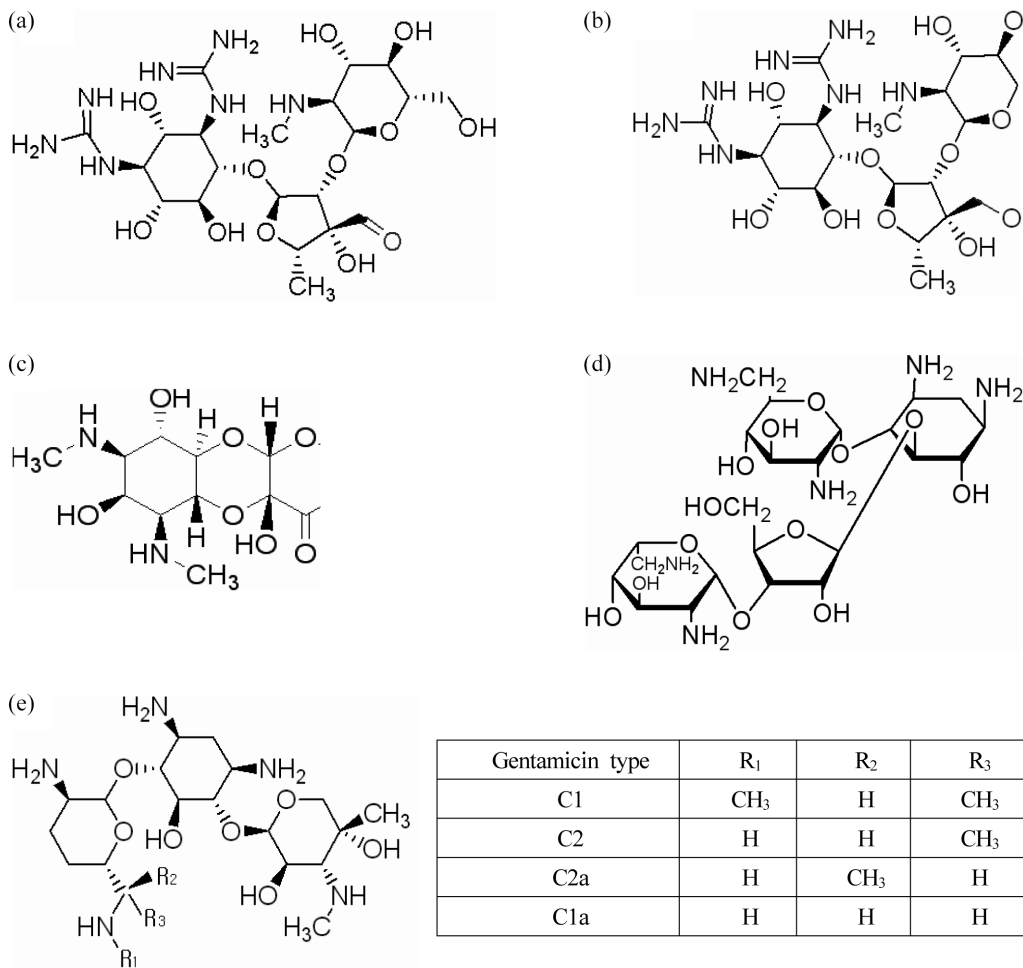


Fig. 1. The molecular structures of (a) streptomycin, (b) dihydrostreptomycin, (c) spectinomycin (d) neomycin, (e) gentamicin.

의 시약은 Sigma-Aldrich Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 증류수는 18.2 mM까지 정제된 3차 증류수를 사용하였다. 특히, 아미노글리코사이드계 항생제는 유리에 흡착성이 있으므로 폴리프로필렌(polypropylene)재질의 실험 기구를 사용하였다.

표준품은 streptomycin(S6501), dihydrostreptomycin(D7253), neomycin(N1876), spectinomycin(S9007), gentamicin(G3632)등을 Sigma-Aldrich Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 개별 표준원액(stock solution)은 100 mL 용량플라스크에 각 표준원액의 최종농도가 100 ppm이 되도록 순도와 포함되어있는 화합물들을 고려하여 질량을 측정하고 40 mL의 증류수에 용해시킨다. Acetonitrile 20 mL와 acetic acid 2 mL를 첨가하여 증류수로 표시선까지 채운다. 만들어진 표준원액은 냉동고에 보관한다. 혼합 표준용액(working standards)은 준비된 개별 표준원액을 적절한 농도로 섞고 표준품 희석용매를 사용하여 희석한다. 표준품 희석용매는 500 mL 메스플라스크에 100 mL의 acetonitrile과 10 mL의 acetic acid를 넣고 증류수로 표시선까지 희석하여 제조한다.

실험방법

냉동 보관한 시료를 해동하여 균질화한 시료를 3±0.1 g을 50 mL 원심튜브에 취하고 0.4 mM EDTA와 2% TCA가 포함된 10 mM 인산완충용액 15 mL를 첨가하였다. 60초 동안 균질화 하고 진탕

기(shaker)를 이용하여 10분 동안 격렬하게 진탕한 후 10분간 4,500 rpm으로 원심분리하였다. 상층액을 여과지(Whatman No.1)로 여과(filtering)하여 깨끗한 50 mL 원심튜브에 옮긴다. 고형 잔여물에 다시 15 mL TCA 인산완충용액을 가하고, 위의 과정을 반복하여 분리된 상층액을 원심튜브에 합하였다. 여기에 30% 수산화나트륨용액 약 0.2 mL를 가한 후 1N 염산이나 1N 수산화나트륨용액을 이용하여 pH 7.5로 맞추어준다.

Vacuum manifold에 HLB(200 mg, 6 cc)와 WCX(150 mg, 6 cc)를 장착하고 5 mL 메탄올과 5 mL 증류수로 각각 활성화시킨 후 HLB 카트리지와 WCX 카트리지를 연결하였다. 카트리지에 추출액을 가하여 1-3 mL/min의 속도로 추출액이 카트리지를 통과하도록 충분히 진공을 걸어주고 모든 추출액이 통과한 후 5 mL의 증류수로 같은 속도로 세척하였다. 세척 후 5분 이상 진공을 걸어 물기를 제거하였다. 미리 질량을 측정된 시험관(W₁)에 6 mL의 용출용액을 이용하여 1-3 mL/min의 속도로 용출하고, 용출액이 담긴 시험관의 질량(W₂)을 측정하였다. Syringe filter(0.2 µm)로 여과하여 측정 바이알(PP재질)에 옮기고 LC/MS/MS로 분석하였다. 용출을 위해 사용된 용액은 250 mL 메스플라스크에 4.1 g의 삼염화초산(TCA)을 100 mL의 증류수로 용해시킨 후 50 mL의 acetonitrile을 첨가하여 증류수로 표시선까지 희석하여 제조하였다.

검체농도 계산

항생물질들이 혼합된 혼합 표준용액을 측정조건에 따라 행하

Table 1. Operating condition of HPLC/MS/MS

| Parameter | Optimum value | | |
|-------------------|---|------|------|
| Column | Shiseido MG II C18 (2.0 mm×75 mm, 3.5 μm) | | |
| Mobile solvent | A: 20 mM HFBA in 5% ACN B: 20 mM HFBA in 50% ACN | | |
| Gradient | Time | B(%) | A(%) |
| | Init. | 20 | 80 |
| | 0.5 | 20 | 80 |
| | 9.0 | 95 | 5 |
| | 10.0 | 95 | 5 |
| | 10.1 | 20 | 80 |
| 15.0 | 20 | 80 | |
| Flow rate | 0.3 mL/min | | |
| Injection volume | 10 μL | | |
| Detector | Tandem Mass spectrometer | | |
| Ionization | ESI positive | | |
| MS operation mode | Multiple Reaction Monitoring | | |

Table 2. MS transition conditions used for quantitation and retention time of aminoglycosides

| Compounds | Transition | Declustering Potential | Collision energy | Retention time |
|---------------------|----------------|------------------------|------------------|----------------|
| Spectinomycin | 351.0 to 333.0 | 76 | 29 | 3.6 |
| | 351.0 to 315.0 | 76 | 29 | |
| | 351.0 to 97.90 | 76 | 43 | |
| Streptomycin | 582.3 to 263.3 | 114 | 45 | 4.8 |
| | 582.3 to 246.2 | 114 | 55 | |
| | 582.3 to 221.1 | 114 | 55 | |
| Dihydrostreptomycin | 584.3 to 263.3 | 80 | 43 | 4.9 |
| | 584.3 to 246.2 | 80 | 55 | |
| | 584.3 to 221.1 | 80 | 55 | |
| Gentamicin C1a | 450.1 to 322.3 | 55 | 20 | 6.9 |
| | 450.1 to 160.1 | 55 | 32 | |
| Gentamicin C2,C2a | 450.1 to 322.3 | 50 | 20 | 7.0 |
| | 450.1 to 160.1 | 50 | 32 | |
| Gentamicin C1 | 450.1 to 322.3 | 55 | 20 | 7.1 |
| | 450.1 to 160.1 | 55 | 32 | |
| Neomycin B | 615.3 to 455.4 | 95 | 35 | 7.8 |
| | 615.3 to 323.0 | 95 | 32 | |
| | 615.3 to 293.5 | 95 | 38 | |

고 각각의 피크 머무름 시간을 측정하고, 분석물질별 특이이온의 비를 구하였다. 이어서 시험용액에 대해서도 같은 방법으로 측정한다. 같은 머무름 시간과 분석물질별 특이이온의 비를 가지는 피크에 한하여 표준용액의 피크면적 또는 높이와 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선에 의한 측정농도를 구한 후 다음과 같이 검체 중 항생제의 농도를 계산하였다. 특히, 겐타마이신의 분석에는 분자량이 다른 겐타마이신들의 피크면적을 합하여 검량선을 작성하고 계산하였다.

$$\text{검체농도(mg/kg)} = \text{측정농도}(\mu\text{g/mL}) \times \frac{\text{용출액의 질량(g)}}{\text{검체의 질량(g)}}$$

이 식에서 용출액의 질량은 용출액이 담긴 시험관의 질량(W₂)에서 미리 측정된 시험관의 질량(W₁)을 빼어준 질량이다.

아미노글리코사이드계 항생제들은 극성이 강하여 보통 조건하의 역상칼럼에서 머무름 시간이 매우 짧아 분리가 어렵다. 이를 해결하기 위해 HFBA(heptafluorobutyric acid)를 이동상에 적정 비율로 혼합하여 머무름을 증가시켰다. 따라서, acetonitrile이 포함된 20 mM HFBA용액을 이동상으로 하여 LC 분리조건을 정하고, 실제 시료 매트릭스 및 불순물의 간섭을 최소화하는 이동상 조성 및 gradient 조건을 최적화하여 확립한 HPLC 조건에서 회수율, 검출한계 및 정량한계를 구하였으며, 그 기기 조건은 Table 1에 나타내었다.

각각의 아미노글리코사이드계 항생제들에 대하여 매트릭스 효과가 적고 시료간의 간섭이 없는 세 가지 이온을 최종적으로 선택한 후 각각의 표준품에 대한 이온 및 그 이온 생성에 필요한 각 파라미터를 최적화하였고 겐타마이신의 경우 각 타입의 분자에 대한 짝개질 이온 2개씩을 선택하여 최적화 하였다. 최적화된 질량분석조건은 Table 2에 나타내었고 각각의 잔류허용기준(MRL; maximum residue limit) 농도를 주입(spiking)한 시료의 크로마토그램은 Fig. 2와 같다.

결과 및 고찰

개발된 시험법에 대한 검증을 위해 CODEX 가이드라인에 의거하여 validation 데이터를 획득하였다(12,13). 본 과제에서 개발된 시험법은 동시분석법으로서 각각 항생제의 잔류허용기준이 다르므로 5종의 아미노글리코사이드계 항생제 중에서 여러 타입이 존재하고 잔류허용기준이 낮은 겐타마이신을 기준으로 하여 서술하였다. 검체는 돼지고기를 주 대상으로 하였고 닭고기, 쇠고기에 대해서도 추가적으로 실험하였다.

Validation

음성 시료 6개에 각 아미노글리코사이드계 항생제의 잔류허용기준(14)을 기준으로 하여 MRL×0.2, MRL×0.5, MRL×1.0, MRL×2.0, MRL×3.0, MRL×4.0 등 총 6개의 혼합표준용액을 가한 후 시료를 전처리하여 LC/MS/MS로 분석하였다. 겐타마이신(gentamicin)의 경우 앞에서 기술한 바와 같이 다른 분자량을 가지는 여러 타입의 분자들이 존재하므로, 각각의 MRM 크로마토그램에서 나타나는 봉우리의 면적들을 합하여 총 겐타마이신의 검량선을 작성하였다. 측정결과 겐타마이신(gentamicin) 검량선의 계산식은 y=749x-805(r²=0.9988)로 10-200 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었으며, 다른 아미노글리코사이드계 항생제들의 결과에서도 상관계수(r²)는 0.99이상의 직선성을 나타내었다. 또한 각 표준농도에서의 정밀성(CV)의 평균치는 5.2%, 낮은 농도 10 ng/mL에서의 정밀성은 9.3%이었다. 또한 정확성의 평균치는 101.7%, 낮은 농도 10 ng/mL에서의 정확성은 111.4%이었다. 회수율 측정을 위해 돼지고기 및 쇠고기 닭고기에 표준품을 잔류허용기준에 2배, 1배, 0.5배가 되도록 주입(spiking)한 검체를 농도별로 6번씩 반복하여 분석한 결과, 회수율은 60-110%을 나타내었으며, 상대 표준편차(RSD)는 15%이내로서 적합한 시험법임을 확인하였다. 각 아미노글리코사이드계 항생제들의 검출 한계는 0.002-0.016 mg/kg이고 정량한계의 범위는 0.006-0.050 mg/kg로서 정량한계가 0.050 mg/kg인 스펙티노마이신은 정량성이 제일 떨어지나 잔류허용기준(MRL)이 0.5 mg/kg임을 감안할 때 충분한 감도를 가지고 있다. 이상의 validation 결과들을 정리한 것이 Table 3이다.

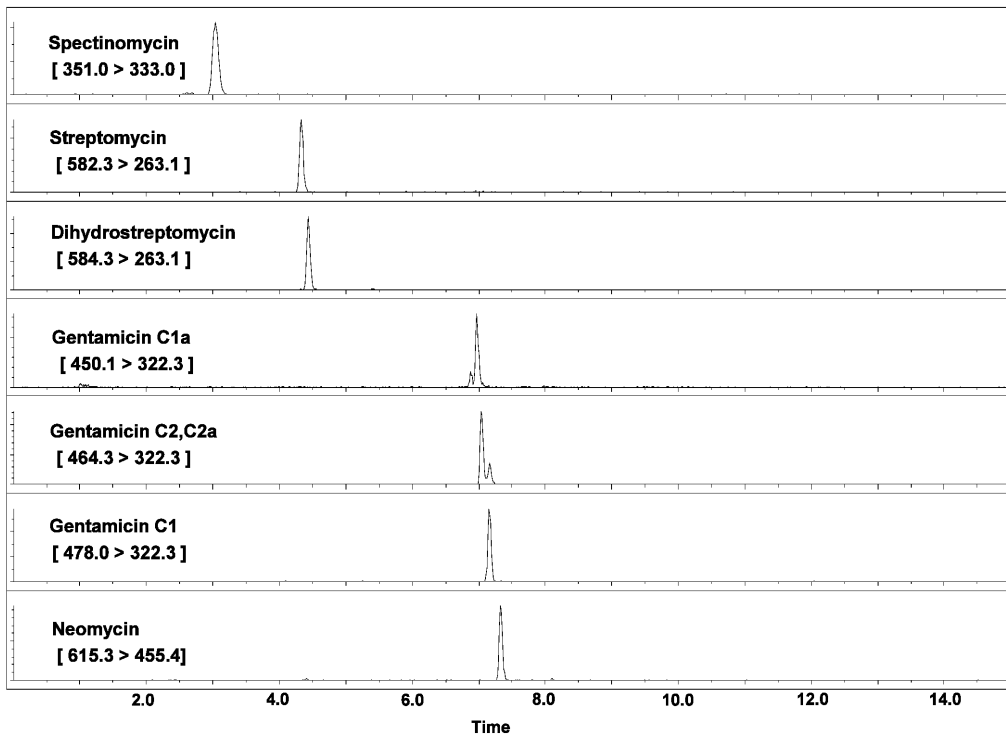


Fig. 2. MRM (multiple reaction monitoring) chromatogram of a tissue spiked with aminoglycoside antibiotics at MRLs (maximum residue limits).

기기분석 결과

이상에서 확립된 시험법을 이용하여 돼지고기 210건, 닭고기 20건, 쇠고기 20건 등 총 250건에 대하여 아미노글리코사이드계 항생제 5종에 대한 잔류량을 분석하였다. 분석한 결과 서울, 춘천, 전주, 부산에서 각 1건씩 겐타마이신이 0.017-0.031 mg/kg이 검출되었으며, 전주와 부산에서 각각 디하이드로스트렙토마이신이 0.013, 0.121 mg/kg이 검출되었다(Table 4).

이 검출량은 겐타마이신의 잔류허용기준인 0.1 mg/kg와 디하이드로스트렙토마이신의 잔류허용기준 0.6 mg/kg보다 낮은 수준이었다. 따라서, 250건 중 5건에서 아미노글리코사이드계 항생제 2종이 검출되어 2%의 검출율을 보였다. 특히, 부산에서 수거된 시료에서는 겐타마이신과 디하이드로스트렙토마이신이 동시 검출되었는데, 이는 여러 종류의 항생제를 처방하고 있다는 사실을 증명하는 결과이다.

Table 3. Validation data of aminoglycoside antibiotics in meat extracts

| Compounds | r^2 | LOD ¹⁾ ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | LOQ ²⁾ ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | Spiked Concentration (mg/kg) | Recovery \pm RSD (%) | | |
|--------------------------|--------|--|--|------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| | | | | | Pork | Beef | Chicken |
| Streptomycin | 0.9902 | 14 | 40 | 0.3 | 69.6 \pm 14.4 | 72.0 \pm 12.7 | 97.5 \pm 4.4 |
| | | | | 0.6 | 63.4 \pm 9.4 | 80.0 \pm 11.9 | 64.1 \pm 10.5 |
| | | | | 1.2 | 65.6 \pm 13.4 | 69.5 \pm 9.6 | 68.0 \pm 14.5 |
| Dihydro- streptomycin | 0.9996 | 4 | 10 | 0.3 | 98.1 \pm 14.4 | 104.0 \pm 3.4 | 95.7 \pm 7.7 |
| | | | | 0.6 | 93.2 \pm 8.7 | 106.4 \pm 10.8 | 104.7 \pm 3.6 |
| | | | | 1.2 | 90.4 \pm 8.7 | 110.0 \pm 6.6 | 108.3 \pm 4.6 |
| Spectinomycin | 0.9990 | 16 | 50 | 0.25 | 66.0 \pm 8.2 | 95.4 \pm 3.6 | 77.9 \pm 2.2 |
| | | | | 0.5 | 63.6 \pm 9.4 | 83.7 \pm 13.0 | 76.2 \pm 7.9 |
| | | | | 1 | 60.8 \pm 11.6 | 86.6 \pm 7.4 | 73.0 \pm 2.6 |
| Neomycin | 0.9972 | 6 | 16 | 0.25 | 76.9 \pm 12.4 | 84.3 \pm 3.7 | 90.9 \pm 3.9 |
| | | | | 0.5 | 63.2 \pm 14.5 | 71.2 \pm 9.8 | 77.4 \pm 5.3 |
| | | | | 1 | 60.2 \pm 12.9 | 72.0 \pm 6.9 | 65.3 \pm 3.1 |
| Gentamicin | 0.9990 | 2 | 6 | 0.05 | 76.2 \pm 13.5 | 92.8 \pm 6.6 | 97.5 \pm 2.8 |
| | | | | 0.1 | 73.3 \pm 6.0 | 73.9 \pm 7.6 | 85.0 \pm 4.9 |
| | | | | 0.2 | 70.2 \pm 2.2 | 85.5 \pm 4.0 | 82.9 \pm 2.4 |

¹⁾LOD: limits of detection

²⁾LOQ: limits of quantification

Table 4. Monitoring on residues of aminoglycoside antibiotics from 250 samples

| Sample | Compounds | No. of sample detected | Residue level (mg/kg) | MRL* (mg/kg) |
|---------|------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| Pork | Gentamicin | 4 | 0.017 | 0.1 |
| | | | 0.024 | |
| | | | 0.021 | |
| | | | 0.031 ¹⁾ | |
| Beef | - | - | 0.013 | 0.6 |
| | | | 0.121 ¹⁾ | |
| Chicken | - | - | - | - |

¹⁾Detected residues in the sample from Busan
 *MRL; Maximum Residue Limit

요 약

본 연구에서 개발된 시험법은 고감도를 가지고 선택성이 뛰어난 LC/MS/MS를 이용함으로써 한번의 시료 전처리와 동시 분석을 통하여 아미노글리코사이드계 항생제 5종의 잔류량 분석을 가능케 하였다(15,16). 개발된 시험법은 CODEX의 가이드라인에 따라 검량선의 직선성, 회수율, 정성한계 및 정량한계, 정확성 및 정밀성 등을 고찰하여 시험법의 실효성을 검증하였다.

확립된 시험법을 이용하여 돼지고기, 닭고기, 쇠고기 등 총 250건을 분석한 결과 5건이 검출되었으며 검출율은 2%로서 검출된 양은 모두 각각의 잔류허용기준보다 낮은 수준이었으나 한 시료에서 겐타마이신과 디하이드로스트렙토마이신이 동시 검출되었다. 이 결과는 여러 종류의 항생제들을 동시에 처방하고 있다는 사실을 입증하고 있다. 그러나, 기기분석을 이용하여 아미노글리코사이드계 항생제의 잔류량 실태조사 결과 검출율 및 검출량이 낮은 안전한 수준이었다.

문 헌

- Song JH. Emerging infectious disease due to microbial adaptation: Emergence and spread of antimicrobial resistance. Korean J. Infect. Disease 31: 79-87 (1999)
- Song JH, Yang W, Joung JH, Kang SJ, Lee NY. Unique alterations in Penicillin-binding protein 2B of multidrug-resistant

Streptococcus pneumoniae from Korea. Korean J. Infect. Disease 32: 108-114 (2000)

- Kwon YI, Kim TW, Kim HY, Chang YH, Kwak HS, Woo GJ, Chung YH. Monitoring of antimicrobial resistant bacteria from animal farm environments in Korea. Korean J. Microbiol. Biotechnol. 35: 17-25 (2007)
- da Silva JG, Hyppolito MA, de Oliveira AA, Corrado AP, Ito IY, Carvalho I. Aminoglycoside antibiotic derivatives: Preparation and evaluation of toxicity on cochlea and vestibular tissues and antimicrobial activity. Bioorg. Med. Chem. 15: 3624-3634 (2007)
- Hong MK, Choi DM, Park KS, Im MH, Jeong JY, Chang MI, Yun HK, Hong SS, Lim BH, Lee CW. Monitoring of antibiotic residues in food. The Annual Report of KFDA, Korea 8-1: 606-613 (2004)
- Chung YH, Lee KG. Analysis of antibiotics residues in various foods using a microbial assay and high performance liquid chromatography (HPLC). The Annual Report of KFDA, Korea 9: 414 (2005)
- Lee JO, Sho YS, Kim MH, Park SK, Hu SJ, Chung SY, Yun HG, Chung KH, Kim SH. Survey of residual animal drugs in Korea foods by microbiological assay, charm test, HPLC/FLD and PDA. The Annual Report of KFDA, Korea 7: 704-709 (2003)
- Marzo A, Dal Bo L. Chromatography as an analytical tool for selected antibiotic classes. A reappraisal addressed to pharmacokinetic applications. J. Chromatogr. A 812: 17-34 (1998)
- Graham AE, Speicher E, Williamson B. Analysis of gentamicin sulfate and a study of its degradation in dextrose solution. J. Pharm. Biomed. Anal. 15: 537-543 (1997)
- Edder P, Cominoli A, Corvi C. Determination of streptomycin residues in food by solid-phase extraction and liquid chromatography with post-column derivatization and fluorometric detection. J. Chromatogr. A 830: 345-351 (1999)
- Yang M, Tomellini SA. Non-derivatization approach to high performance liquid chromatography-fluorescence detection for aminoglycoside antibiotics based on a ligand displacement reaction. J. Chromatogr. A 939: 59-67 (2001)
- AOAC. CODEX Guidelines for the establishment of a regulatory programme for control of veterinary drug residues in foods. CAC/GL16 (1993)
- CODEX. Method of analysis for veterinary drug residues. validation guidelines. 11th CCRVDF (1997)
- KFDA. Food Code. Korea Food & Drug Administration, Seoul, Korea (2006)
- Bogialli S, Curini R, Corcia Ad, Lagana A, Mele M, Nazzari M. Simple confirmatory assay for analyzing residues of aminoglycoside antibiotics in bovine milk tandem-mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1067: 93-100 (2005)
- Kaufmann A, Maden K. Determination of 11 aminoglycosides in meat and liver by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. J. AOAC Int. 88: 1118-1125 (2005)