J. Fd Hyg. Safety 22(1), 23–28 (2007)

Streptomycin의 약욕에 따른 양식 어류(넙치, 조피볼락, 참돔)의 근육조직내 잔류량의 변화

김 석 · 천명선* · 정희식** · 정원철 · 김동혁 · 손호영 · 민원기 · 이후장†
*경상대학교 수의과대학 동물의학연구소, *서울대학교 수의과대학*
***경상남도 합천군청, ****경상남도 양산시 농업기술센터*

Muscle Tissue Distribution Level after Dipping Administration of Streptomycin in Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*), Rockfish (*Sebastes schlegeli*), and Red sea bream (*Pagrus major*)

Suk Kim, Myung Sun Chun*, Hee Sik Chung, Won Chul Jung, Dong Hyeok Kim, Ho Yeong Shon***, Wongi Min, Hu-Jang Lee†**
Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea
**College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742*
***Hapcheon Country Office, Gyeongsangnam-do, Hapcheon 678-801, Korea*
****Agricultural Technology Center, Yangsan City Hall, Yangsan, 626-701, Korea*
(Received January 5, 2007/Accepted March 19, 2007)

ABSTRACT – The residue depletion of streptomycin was investigated in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*), rockfish (*Sebastes schlegeli*), and red sea bream (*Pagrus major*) after consecutive three days treatment with dipping water at a dose of 20 g/ton water. Fishes were sampled for muscle on 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th day after treatment. Streptomycin concentrations were determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. The recovery rates of streptomycin in muscle samples ranged from 87.2 to 102.3% and from 80.4 to 94.1% for the concentration of 0.05 mg/kg and 0.1 mg/kg, respectively. Streptomycin concentrations detected on the 1st day after treatment were 0.066, 0.058, and 0.073 mg/kg in muscles of olive flounder, rockfish, and red sea bream, respectively. At day 2, residue concentrations of all samples were believed to decrease to lower than 0.05 mg/kg, the detection limit. From results of the present study, a withdrawal period of streptomycin is proposed on 3 days after consecutive three days treatment with dipping administration at a dose of 20 g/ton water to avoid the presence of excessive residues of the edible muscles of olive flounder, rockfish, and red sea bream. The present study showed that residue concentrations of streptomycin decreased to below 0.05 mg/kg after treatment 2nd day.

Key words: Streptomycin, LC/MS/MS, Olive flounder, Rockfish, Red sea bream

2006년 9월, 세계식량농업기구(FAO)가 발표한 '2006년도 세계 양식 현황(State of world aquaculture 2006)'[1]이라는 보고서에 따르면, 전 세계에서 식품으로 소비되는 어류 가운데 43%가 양식어류이며, 2004년 식품으로 소비된 양식 어류의 규모는 4천550만 ton, 630억 달러에 이르고 있으며 특히 선진국의 소비가 늘어나면서 앞으로 그 수요가 더욱 증가할 것으로 전망하였다.

우리나라의 경우, 2005년 해양수산부 통계연보[2]에 따르면, 우리나라에 수입된 2004년도 수산물의 수량은 1999년을 기준으로 약 2배 정도가 증가하였으며, 이 중 활어의 수입은 약 2.5배(6만 4천 톤) 증가한 것으로 나타났다. 이러한 어류의 수입 증가는, 육류 중심에서 야채 및 어패류 중심으로 식생활 소비 형태가 변화하고 있음을 말해주고 있으며, 향후, 어류의 수입은 계속적으로 증가할 것으로 전망된다.

이와 같이 수산식품에 대한 소비의 증가와 더불어, 위생적이고 안전한 수산식품의 공급에 대한 국민적 요구도 증가하

†Correspondence to: Hu-Jang Lee, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, 660-701, Korea
Tel: 055-751-6642, Fax: 055-751-5803
E-mail: hujang@gnu.ac.kr

고 있다.

우리나라 뿐만 아니라 대부분의 선진 외국에서는 축수산 식품에 대하여, 사용하는 동물용 의약품에 대한 안전휴약기간과 잔류허용기준을 설정하여, 위해 잔류물질 검사를 실시하고 있다. 어류에 있어서는, 그 동안 항생물질 잔류검사를 oxytetracycline에 대해서만 실시하였으나, 2004년 10월 이후부터는 spiramycin, oxolinic acid, chloramphenicol 등에 대하여 잔류허용기준을 설정하여 잔류검사를 실시하고 있으나[3], 많은 양의 시료에 비하여 인력 및 장비 등의 부족으로 인해 철저한 검사가 제대로 이루어지고 있지 못한 실정이며, 2004년 수산양식에 사용된 항생제가 30여종이었던 것을 고려하면[4,5], 항생물질의 잔류검사 수는 매우 부족한 상태이다.

Streptomycin은 aminoglycoside계 항생물질로서, 소, 돼지, 닭, 그리고 양의 세균성 질병치료와 어류의 결핵결절병(mycobacteriosis)의 치료 등에 광범위하게 사용되고 있다[6-8].

한편, 수산용 항생물질은 양식과정에서 어류 질병의 예방 또는 치료 등을 목적으로 광범위하게 사용됨으로서, 오·남용으로 인한 약물의 어체내 잔류, 내성균의 증가, 숙주 동물의 생리적 부조화 등의 부작용을 초래하고 있다[9].

2002년 6월부터 2003년 5월에 걸쳐서, 한국소비자보호원은 서울과 수도권 지역에서 판매되는 육류, 어류, 야채류 등을 대상으로 세균 검출 여부와 검출된 균의 항생제 내성을 조사하였다. 이 결과에 의하면, 양식넙치에서는 검출된 비브리오균(31균주)의 71.4%가 다제 내성을 갖는 것으로 나타났으며, 검출된 황색포도상구균(3균주) 역시 한 가지 이상의 항생제에 대하여 내성을 보이는 것으로 보고하였다[10].

최근, 어류에 사용되는 항생·항균물질의 질병에 대한 치료효과[11,12], 항생·항균물질에 대한 내성[13-15], 그리고 어체내 잔류[16-18] 등에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 그러나 어류에 있어서 streptomycin에 대한 잔류 연구는 매우 미미한 실정이다.

따라서, 어류 양식에 있어서 항생제의 사용이 증가하므로서 어체 내 잔류 및 내성균의 출현에 따른 국민보건 상 안전성 확보가 시급한 실정인 만큼, 양식어류에 사용되고 있는 항생제에 대한 어체 내의 약물의 분포 및 잔류에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다.

본 연구에서는 어류에 있어서 결핵결절병의 예방 및 치료에 주로 사용되고 있는 streptomycin을 약욕을 통해 양식어류(넙치, 조피볼락, 참돔)에 투여하여 설정된 안전휴약기간(5일) 동안 streptomycin의 근육조직 내 잔류분포를 조사함으로서, 약제의 효율적인 사용을 통한 어체 내 잔류 및 내성균의 출현을 방지하는 데, 기초자료를 제공할 목적으로 수행하였다.

재료 및 방법

시약

본 연구에서 사용된 streptomycin과 sodium heptanesulfonic acid (HSA) 표준품은 Sigma-Aldrich Korea (Yongin, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 기타의 시약은 분석용으로 구입하여 실험에 사용하였다.

약물투여 및 시료의 채취

공시어는 경상남도 통영 소재 양어장에서 육성 중인 평균체중 650±50 g의 넙치(*P. olivaceus*), 500±35 g의 조피볼락(*S. schlegeli*), 630±60 g의 참돔(*P. major*)을 분양 받아 25°C로 조절한 순환여과식 수조에 수용하여, 절식하면서 15일간 순치시킨 후 실험에 사용하였다.

Streptomycin(100 g(역가)/kg, 스트렙신, (주)SF, 서울, 안전휴약기간 5일)을 해수 1 ton에 20 g을 녹여 넙치, 조피볼락, 그리고 참돔 각각 25마리씩을 3일간 약욕을 통하여 투여하였다. 약제 투여 후 공시어는 25°C 순환여과식 수조(용량: 1,000 L)에 어종별로 수용하였으며, 수조의 물은 미리 25°C로 조정한 여과된 해수로 매일 전부 또는 절반씩 교환하여 주었다.

시료채취는 약제 투여 종료 후 1, 2, 3, 4 그리고 5일에 각각의 공시어의 어종별로 5마리씩 5회에 걸쳐서 시행하였다. 공시어는 마취시킨 후, 해부하여 근육 조직을 적출하였다.

조직내 약제의 잔류분석

어류의 근육 조직 내 streptomycin의 잔류 분석은 Bruijnsvoort 등[19]의 분석방법을 응용하여, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) system을 이용하였다.

이동상 용액의 조제 – acetonitrile과 1.9 mM pentafluoropropionic acid (PFPA)을 15:85로 혼합한 후, 0.2 μm membrane filter(Millipore, USA)로 정제하여 이동상으로 하였다.

LC-MS/MS의 분석조건 – 본 실험에서는 tandem mass spectrometry (API3000; Applied Biosystem, USA)가 장착된 high performance liquid chromatography (HPLC) system (Nanospace SI-2; Shiseido, Japan)을 이용하였다. 분석 column으로는 Capcell Pak C18 UG120 (2.0×150 mm, 5 μm, Shiseido Co., Japan)을 사용하였다.

시료 및 표준용액에서 streptomycin의 분석을 위해, HPLC에 이동상 용매를 0.2 ml/min의 유속으로 흘려보냈다. Peak 검출은 triple-quadrapole mass spectrometry를 이용하

여 multiple reaction monitoring (MRM) 방법으로 검출하였다. 이온화는 electrospray ionization (ESI)을 사용하여 positive ion mode로 분석하였으며, nebulizing gas와 collision gas는 각각 질소와 아르곤 가스를 사용하였다. Ion spray 온도는 350로 설정하였으며, streptomycin 검출을 위해 screening ion m/z 582.2와 confirmatory ion m/z 263.2를 사용하였다.

표준 용액의 조제 – Streptomycin의 표준품을 정확히 계량하여 증류수에 용해한 후 희석하여 최종 농도가 10 μg/ml 농도가 되도록 표준용액을 조제하여 4°C에 보관하여 사용하였다. 표준용액은 0.1 mM HSA 용액을 이용하여 필요한 농도의 용액을 만들어 사용하였다.

표준 곡선의 작성 – Streptomycin의 표준용액을 각각 0.125, 0.25, 0.5, 그리고 1.0 μg/ml의 농도로 희석하여 농도대 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성하였다.

회수율 조사 – 시료에 대한 회수율은 근육 시료에 0.05와 0.1 μg/ml 농도로 spiking하여, 시료의 전처리 방법에 따라 추출 및 정제한 후, LC-MS/MS에 주입하여 표준용액과 머무름 시간을 비교하여 정성 확인한 후, 해당 peak의 면적값을 표준용액의 직선 회귀방정식에 대입하여 농도를 구한 후, 아래의 식에 의해 계산하였다.

$$\text{회수율}(\%) = \frac{\text{시료에서 회수된 Streptomycin의 농도}}{\text{시료에 첨가된 Streptomycin의 농도}} \times 100$$

시료의 전처리 및 분석 – 어류의 근육 시료를 균질화 시킨 후, 시료 5 g에 50 ml의 추출액을 넣었다. 추출액은 1 L의 25 mM trisodium phosphate buffer에 50 mM HSA를 넣어 용해시킨 다음, ortho-phosphoric acid를 이용하여 pH를 2.0으로 조정하여 조제하였다. 시료와 추출액 혼합액을 4,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상층액을 활성화시킨 SPE cartridge column (Waters, 6 ml, 200 mg)에 넣어 10분간에 걸쳐서 통과시켰다. 상층액이 완전히 통과한 후, column을 3 ml 증류수로 세척하고 10초간 건조시킨 다음, 3 ml tert-methylbutylketone으로 다시 세척 후, 10초간 건조시켰다. 건조 후, 4 ml methanol을 이용하여 column으로부터 시료을 용출시켰다. 용출액을 거의 건조시킨 후, 증류수를 이용하여 2 ml로 조정하여 0.22 syringe filter(Nalgene Labware, USA)로 여과한 후 LC-MS/MS의 분석에 사용하였다. 시료의 전처리과정에 대한 요약은 Fig. 1과 같다.

통계학적 분석

결과의 통계적 처리는 Sigma plot(Systat Software Inc., USA)을 이용하여 student's t-test로 실시하였으며, $p < 0.05$일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

Homogenize sample and weigh sample(5g) in 50ml polypropylene tube

⬇

After adding 20ml extract solution, mix for 10 min by vortex

⬇

After centrifuging (4,000×g,10min), load the upper layer on SPE cartridge column pre-activated

⬇

Eluted for 10min, and clean up the column with 3ml distilled water

⬇

After drying for 10sec with vacuum, reclean up with 3ml *tert*-methylbutylketone

⬇

After drying for 10sec, eluted the sample with 4ml methanol

⬇

After almost dried the eluted solution, reconstituted to 2ml with distilled water

⬇

Filter with 0.22㎛ syringe filter and inject 25㎕ into LC-MS/MS

Fig 1. Summary of clean-up procedure of streptomycin for muscle of fish.

결과 및 고찰

표준곡선

Streptomycin의 표준용액을 각각 0.125, 0.25, 0.5, 그리고 1.0 μg/ml의 농도로 희석하여 LC-MS/MS로 분석한 다음 농도대에 따른 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성한 결과 streptomycin의 r^2값은 0.997로 매우 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 2).

회수율조사

Streptomycin의 표준용액을 넙치, 조피볼락, 참돔의 근육(5 g)에 각각 0.05와 0.1 μg/g가 되도록 첨가하여 회수율을 구하였다(Table 1).

Fig 3은 넙치 근육에 streptomycin을 0.5 μg/g의 농도로 첨가하여 재료 및 방법에 따라 전처리한 후, LC-MS/MS로 측정한 결과이다.

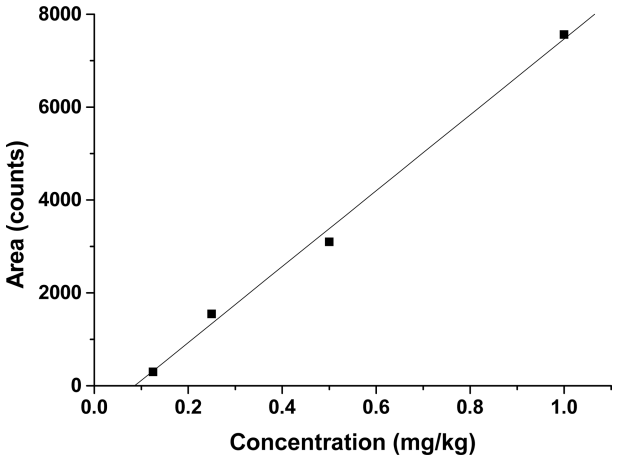

Fig 2. Standard calibration curve of streptomycin.

Table 1. Recoveries of streptomycin from fortified muscle tissue samples

Fishes	No. of Samples	Fortified concentration (μg/g)	Recovery (%)	
			Range	Mean
P. olivaceus	3	0.05	87.2-101.3	95.7
		0.1	83.7-94.1	89.6
S. schlegeli	3	0.05	90.5-102.4	96.0
		0.1	80.4-88.7	84.7
P. major	3	0.05	94.3-102.3	98.1
		0.1	81.6-92.1	86.5

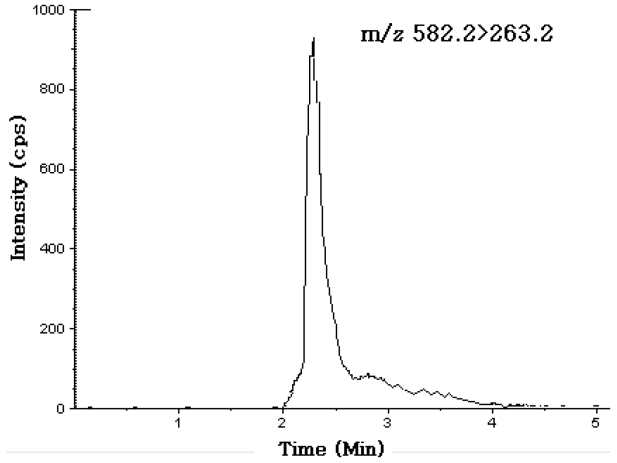

Fig 3. LC-MS/MS chromatogram in MRM mode of a olive flounder muscle spiked with 0.5 μg/g streptomycin. The upper trace shows the screenin ion and the lower trace the confirmatory ion.

0.05 μg/g의 농도에서의 회수율은, 모든 어류의 근육 시료에서 87.2% 이상의 회수율을 보였으며, 0.1 μg/g의 농도에서는, 모든 근육시료에서 80.2% 이상의 회수율을 보여, 0.05 μg/g의 경우 보다는 다소 낮은 회수율을 보였다. 어종간의 회수율에 있어서는, 참돔의 경우 0.05 μg/g의 농도에서 가장 높은 회수율을 보였으며, 넙치의 경우 0.1 μg/g의 농도에서 가장 높은 회수율을 보였으나, 통계적인 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 2. Concentration of streptomycin in muscle of fishes after dipping of streptomycin 20 g/ton water for 3 days.

Tissue	No. of Samples	Residue concentration after treatment (μg/g)		
		1 day	2 day	3 day
P. olivaceus	5	0.066±0.011	ND	ND
S. schlegeli	5	0.058±0.007	ND	ND
P. major	5	0.073±0.019	ND	ND

ND, Not detected

정 등[17]은 넙치, 조피볼락, 그리고 참돔에 amoxicillin을 0.05, 0.1 μg/g의 농도로 첨가하여, 회수율을 조사하였던 바, 0.05 μg/g의 농도에서는 넙치가 가장 높은 97.3%의 회수율을 보였으며, 0.1 μg/g의 농도에서는 참돔이 87.8%의 가장 높은 회수율을 보였다고 보고하였다. Kim 등[18]은 넙치의 근육에 oxytetracycline과 tetracycline을 0.1과 0.5 μg/g의 농도로 첨가하여 모두 89.1% 이상의 회수율을 보였다고 보고하였다. 이는 본 연구에서 streptomycin을 0.05와 0.1 μg/g로 첨가한 회수율이 모든 어종에서 81.6% 이상의 결과를 보인 것과 비교할 때, 본 연구의 결과보다 다소 높은 회수율을 나타내었다. 벌꿀과 우유에서, streptomycin의 회수율에 대한 Bruijnsvoort 등[19]의 연구보고에 따르면, 벌꿀과 우유에 streptomycin을 10 μg/kg으로 첨가한 경우 회수율이 각각 81%와 92%를 보여, 본 연구의 결과와 유사한 회수율을 나타내었다. 또한, Edder 등[20]은 HPLC를 이용하여 쇠고기와 닭고기에 streptomycin을 500 μg/kg으로 첨가하여 회수율을 조사한 결과 모두 81%의 회수율을 보여, 본 실험의 결과가 다소 높은 회수율을 나타내었다.

위의 연구결과들에서, 회수율에 있어서 다소의 차이를 보이는 것은 어종, 첨가농도 그리고 추출 방법에 따라 회수율이 편차를 보이는 것으로 사료된다.

조직내 잔류분석

넙치, 조피볼락 그리고 참돔의 근육 조직 내 streptomycin의 잔류량은 LC-MS/MS 분석법을 이용하여 분석하였다. 분석한 결과, streptomycin의 잔류농도에 있어서, 투약 후 1일에 참돔의 농도가 0.073 μg/kg으로 넙치나 조피볼락에 비하여 높은 농도를 나타내었으나, 통계적 유의성은 관찰되

지 않았다. 투약 후 2일에는 모든 공시어의 근육에서의 streptomycin의 농도가 검출농도 이하(0.05 μg/kg)로 관찰되었다(Table 2).

Javachandran 등[21]은 streptomycin을 체중 kg 당 10 mg으로 buffalo 암컷에 근육 주사한 후 경시별로 조직 내 잔류를 관찰한 결과, 혈액과 유즙에서 각각 30시간과 8시간까지 검출되었다고 보고하였다. Franklin 등[22]은 젖소에 penicillin과 streptomycin 각각 400 mg의 합제를 근육주사한 후 24시간 뒤, 우유에서 streptomycin을 검출할 수 없었다고 보고하였다. Huber[23]는 젖소에 streptomycin을 체중 kg 당 11 mg으로 근육주사한 후, 18시간 뒤 우유 중에서 streptomycin이 검출되지 않았다고 보고하였다. Stebbins 등[24]은 원숭이에 streptomycin을 체중 kg 당 10 mg으로 근육주사한 후, 24시간 뒤 요 중에서 streptomycin이 검출되지 않았다고 보고하였다.

본 연구에서, steptomycin을 해수 1 ton에 20 g를 녹여 3일간 약욕을 통하여 넙치, 조피볼락 그리고 참돔에 투여한 결과, 투약 1일 후, 근육중의 streptomycin은 0.058-0.073 mg/kg의 농도를 보였으며, 투약 2일 후에는 근육중 streptomycin의 농도는 검출한계(0.05 mg/kg) 이하의 농도를 보여, 위의 연구결과와 비교하여, 다소 높은 결과를 보였다.

본 연구를 통하여, 양식어류(넙치, 조피볼락, 참돔)에 결핵결절병의 예방과 치료에 사용되고 있는 streptomycin을 약욕을 통해 투여하여 근육 조직 내 잔류분포를 조사함으로서, 향후, 양식어류에 사용되는 항생제들에 대해 조직 내 잔류분포 연구를 촉진하고, 약제의 효율적인 사용을 통한 잔류 및 내성균의 출현을 방지하는 데, 기초자료로 활용될 것으로 기대한다.

감사의 글

이 논문은 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R05-2004-000-10627-0).

국문요약

Streptomycin을 물 1ton에 20 g을 녹여 넙치, 조피볼락 그리고 참돔을 3일 동안 약욕을 통해 투여한 다음, 휴약기간 동안 근육조직 내 잔류 분포를 조사하였다. 실험어는 해수 중에서 일정한 크기의 케이지에 일반 상업용 사료를 주어 사육하였고, 실험에 사용하기에 앞서 15일 동안 환경에 적응시켰다. 약제 투여 후, 근육시료는 1, 2, 3, 4, 그리고 5일에 각각의 실험어를 대상으로 채취하였다. Streptomycin의 잔류분석은 LC-MS/MS를 이용하여 분석하였다. Streptomycin의 회수율은, 0.05 mg/kg의 농도에서 87.2-102.3%, 0.1 mg/kg의 농도에서는 80.4-94.1%를 보였다. 투약 후 1일에는, 참돔의 근육 중 streptomycin의 잔류농도가 넙치와 조피볼락의 근육 중 잔류농도에 비하여 높았으나 통계적 유의성은 없었으며, 투약 후 2일에는, 모든 근육 시료에서 streptomycin이 검출되지 않았다. 이상의 결과로부터, streptomycin의 약욕을 통한 투여는 넙치, 조피볼락 그리고 참돔의 근육 중에서 안전휴약기간(5일) 보다도 체내 소실이 빨리 일어나는 것으로 추정되는 바, 안전휴약기간을 준수한다면 streptomycin의 어류 근육 조직 내 잔류로부터 안전할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. FAO fisheries department: State of world aquaculture 2006, FAO, Rome, pp. 5-16 (2006).
2. 해양수산부: 해양수산 통계연보. 해양수산부, 서울, pp. 229-341 (2005).
3. 국립수의과학검역원: 식품 중 동물용의약품 잔류허용기준. 국립수의과학 검역원, 서울, pp. 3-10 (2005).
4. 참여연대: 축消耻Í 동물약품(항생제) 실태 보고서 , 참여연대, 서울, pp. 11-21 (2005).
5. 국립수의과학검역원: 연도별(2001년~2004년) 항생제 판매실적. 수의과학 검역원, 서울, pp. 125-149 (2005).
6. 이영순, 허강준, 박재학: 어류질병학. 신광종합출판, 서울, pp. 331-335 (1996).
7. Lambert, H.P. and O'Grady, F.W.: Antibiotic and chemotherapy. I*n: Veterinary medicine*, 6th Ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 130-139 (1992).
8. Ferguson, J.P., Baxter, G.A. McEvoy, J.D.G., Stead, S., Rawlings, E. and Sharman, M.: Detection of streptomycin and dihydrostreptomycin residues in milk, honey and meat samples using an optical biosensor. *Analyst*, **170**, 951-956 (2002).
9. 유민호, 정준범, 김은희, 이형호, 정현도: 새로운 conjugation

방법을 응용 한 R plasmid 함유 어병세균의 분리와 양식장 내성균의 현황 분석, 한국수 산학회지, **35**, 115-121 (2002).

10. 한국소비자보호원: 식품의 내성균 모니터링 결과. 한국소비자보호원, 서 울, pp. 8-12 (2002).
11. Ho, S.P., Hsu, T.Y., Che, M.H. and Wang, W.S.: Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria. *J. Vet. Med. Sci*, **62**, 479-485 (2000).
12. Inglis, V., Soliman, M.K., Higuera, C.I. and Richards, R.H.: Amoxycillin in the control of furunculosis in Atlantic salmon parr. *Vet. Rec*, **130**, 45-48 (1992).
13. Giraud, E., Douet, D.G., Le Bris, H., Bouju-Albert, A., Donnay-Moreno, C., Thorin, C. and Pouliquen, H.G.: Survey of antibiotic resistance in an integrated marine aquaculture system under oxolinic acid treatment. *FEMS Micribiol. Ecol*, **55**, 439-448 (2006).
14. Mirand, C.D. and Zemelman, R.: Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. *Sci. Total Environ*, **293**, 207-218 (2002).
15. Ruiz, J., Capitano, L., Nunez, L., Castro, D., Sierra, J.M., Hatha, M., Borrego, J.J. and Vila, J.: Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant *Salmonella typhimurium* strains isolated. *J. Antimicrob. Chemother*, **43**, 699-702 (1999).
16. Rocca, G.D., Zaghinib, A., Zanonib, R., Sanguinettib, V., Zanchettac, S., Salvoa, A.D. and Malvisia, J.: Seabream (*Sparus aurata* L.): disposition of amoxicillin after single intravenous or oral administration and multiple dose depletion studies. *Aquaculture*, **232**, 1 -10 (2004).
17. 정희식, 김석, 민원기, 이후장: Amoxicillin의 경구투여에 따른 양식어류 (넙치, 조피볼락, 참돔)의 근육조직내 잔류량의 변화, 한국식품위생안전성 학회지, **21**, 244-249 (2006).
18. Kim, S., Chung, H.S., Ha, J.Y., Jung, W.C., Heo, S.H. and Lee, H.J.: Application of a solid-phase fluorescence immunoassay to determine oxytetracycline and tetracycline residues in tissue of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*). *J. Vet. Med. Sci*, **68**, 1243-1245 (2006).
19. Bruijnsvoort, M., Ottink, S.J.M., Jonker, K.M. and Boer, E.: Determination of streptomycin and dihydrostreptomycin in milk and honey by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **1058**, 137-142 (2004).
20. Edder, P., Cominoli, A. and 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).
21. Javachandran, C. Singh, M.K., Singh, S.D. and Banerjee, N.C.: Pharmacokinetics of streptomycin with particular reference to its distribution on plasma, milk and uterine fluid of she-buffaloes. *Vet. Res. Commun*, **11**, 353-358 (1987).
22. Frankin, A., Horn, R.M., Obel, N, Ostensson, K. and Astrom, G.: Concentrations of penicillin, streptomycin and spiramycin in bovine udder tissue liquid. *Am. J. Vet. Res*, **17**, 804-807 (1986).
23. Stebbins, R.B., Graessle, O.E. and Robinson, H.J.: Studies on the absorption and exretion of streptomycin in animals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med,* **60**, 88-72 (1945).
24. Huber, W.G.: Streptomycin. I*n: Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 3rd Ed. (Jones, L.M. ed), Iowa State College Press, Ames, pp. 519-530 (1966).