

KAJIAN PUSTAKA RAKTOPAMIN SEBAGAI STIMULAN LIPOLISIS DAN HIPERTROFI OTOT PADA BABI

Maria Fatima Palupi

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur-Bogor, 16340

ABSTRAK

Dalam memenuhi kebutuhan akan daging babi yang lebih padat dan sehat telah dilakukan berbagai upaya peningkatan kualitas produksi daging, salah satunya adalah dengan menggunakan raktopamin dalam pakan. Raktopamin, merupakan β -adrenoreseptor agonis yang telah digunakan pada industri babi dan sapi guna mendapatkan kualitas daging yang lebih baik melalui lipolisis dan hipertrofi pada otot. Mekanisme lipolisis terjadi pada adiposit dan jaringan adiposa dengan melalui reseptor $\beta 1$ dan $\beta 2$ agonis. Hipertrofi otot dapat disebabkan karena adanya peningkatan sintesa protein pada jaringan otot skelet, penurunan degradasi protein maupun keduanya.

Kata kunci: raktopamin, β -agonis reseptor, lipolisis, hipertrofi

ABSTRACT

To meet the demand of the customer for leaner and healthy meat product many kind strategies to improve the quality of meat products already conducted, one is the utilization of ractopamine in the pork diet. Ractopamine is a β -adrenoreceptor agonists that approved to use in pork and cattle to get the better quality meat products through lipolysis and muscle hypertrophy. Lipolysis mechanism conducted in adipocyt and adipose tissue through $\beta 1$ - and $\beta 2$ -agonist reseptor. Muscle hypertrophy may result from increased scelete muscle protein synthesis, decreased protein degradation or both.

Key words: ractopamine, β -agonist receptor, lipolysis, hipertrophy

PENDAHULUAN

Raktopamin hidroklorid, beta(β)-adrenoseptor agonis, merupakan garam fenetanolamin yang telah disetujui sebagai imbuhan pakan untuk babi dan sapi ⁽²⁰⁾. Penggunaan raktopamin masih menjadi perdebatan. Banyak negara melarang penggunaan raktopamin seperti Uni Eropa sejak tahun 1996 sudah melarang penggunaan β -adrenoseptor agonis pada pakan dan juga China. Sedangkan beberapa negara seperti Indonesia, Amerika Serikat, Malaysia, Brazil, Jepang, Canada dan lain-lain masih menggunakan raktopamin ^(2, 6, 7, 10).

Saat ini terdapat dua obat hewan yang mengandung raktopamin yang telah mendapat izin beredar di Indonesia sejak tahun 2003. Pada tahun 2003, obat hewan yang mengandung raktopamin disetujui untuk beredar di Indonesia sebagai imbuhan pakan bagi babi, dan pada tahun 2009 satu lagi produk disetujui digunakan sebagai imbuhan pakan untuk sapi ⁽³⁾. Indikasi untuk penggunaan pada babi yang disetujui adalah untuk memperbaiki efisiensi pakan, mengurangi kadar lemak di dalam dan disekitar jaringan otot babi. Adapun indikasi untuk sapi adalah untuk meningkatkan berat badan, efisiensi pakan, dan ketebalan karkas pada sapi potong ^(3,13).

Daging babi merupakan salah satu sumber protein hewani yang paling banyak dikonsumsi di dunia ⁽²⁾. Kebutuhan konsumen akan daging yang lebih padat dan lebih sehat meningkat dari tahun ke tahun. Oleh sebab itu dilakukan berbagai upaya untuk meningkatkan kesehatan hewan, genetik, dan khususnya teknologi nutrisi seperti penggunaan β -adrenergik agonis dalam pakan, menjadi suatu kebutuhan bagi produsen daging babi untuk memenuhi keinginan konsumen ^(2, 6).

TINJAUAN PUSTAKA

Raktopamin

β -adrenoreseptor agonis pada manusia digunakan obat bronkodilator yang membuka jalan udara melalui relaksasi otot sekitar jalan udara yang mengalami kesempitan akibat serangan asma atau COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*). Golongan ini disebut agonis karena obat ini mengaktifkan β_2 reseptor pada otot yang terdapat di jalan udara. Dilatasi jalan udara membantu untuk meringankan gejala *dyspnea*. Efek samping dari β -adrenoreseptor agonis antara lain kecemasan, tremor, palpitasi, atau meningkatnya detak jantung, dan rendahnya potasium darah ⁽¹²⁾.

β -adrenoreseptor agonis juga digunakan di hewan khususnya ternak akan tetapi dengan tujuan yang berbeda, yaitu untuk mengurangi lemak dalam tubuh dan meningkatkan ketebalan/ kepadatan karkas/ daging ternak, khususnya babi dan sapi. Beberapa β -adrenoreseptor agonis yang pernah digunakan di hewan antara lain clenbuterol, salbutamol, cimaterol, raktopamin, dan zilpaterol. Clenbuterol dan salbutamol telah dilarang penggunaannya di hewan. Sedangkan raktopamin dan zilpaterol masih diperbolehkan di beberapa negara untuk digunakan dalam pakan babi dan sapi ^(10, 11).

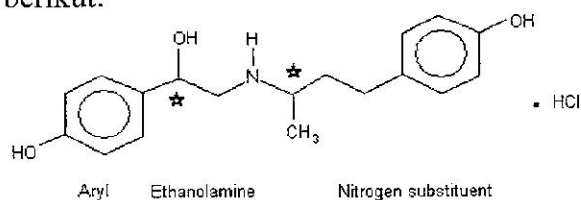
Raktopamin merupakan β -adrenergik agonis yang beraksi sebagai agen *lipolisis* di jaringan adiposa dan memacu deposisi otot yang lebih besar/ hipertrofi. Raktopamin hidroklorida merupakan β_1 -adrenergik agonis yang digunakan pada pakan babi tahap *finishing*. Raktopamin sering kali dimasukkan dalam β -agonis 1, hal ini berdasarkan reseptor dari raktopamin merupakan β -agonis 1 ^(10,23).

Raktopamin merupakan fenilthano lamin dengan properti β -adrenergik agonis yang mirip dengan katekolamin epinefrin dan norepinefrin alami. Adanya cincin aromatik dengan grup hidroksil terikat dengan β -karbon serta nitrogen di sisi rantai etilamin, serta

adanya *substituent* yang cukup besar (grup *butyl-phenol*) pada alifatik nitrogen membuat molekul ini semakin spesifik dengan β -adrenergik reseptor. Raktopamin terdiri dari dua gugus diastereomerik yang berasal dari dua *chiral* karbon. Produk raktopamin komersial merupakan campuran dari empat stereoisomer yaitu RR, RS, SR, dan SS dengan kemurnian minimal 96%. Isomer RR (butopamin) merupakan kardiostimulan yang sangat poten bagi manusia dan merupakan isomer yang paling berfungsi dan paling aktif dalam memediasi respon pertumbuhan di babi melalui β_2 AR (*beta*₂-adrenoseptor) ^(10, 18, 19).

Dosis yang disetujui untuk digunakan babi dengan klaim meningkatkan kepadatan karkas, meningkatkan laju pertumbuhan berat badan dan meningkatkan efisiensi pakan di Kanada adalah 5-10 mg/ kg pakan, dan diberikan setelah berat babi minimum adalah 70 kg serta diberikan selama tidak lebih dari 6 minggu. Untuk mendapatkan performa yang optimal, pakan harus mengandung minimal 16% protein kasar atau setara dengan mengandung lisin 0,85-0,95% ⁽³⁾.

Struktur kimia raktopamin adalah sebagai berikut:



Gambar 1. Struktur kimia raktopamin hidroklorid ⁽¹⁸⁾

Chiral karbon ditandai dengan tanda asterik

Metabolisme Raktopamin

Metabolisme raktopamin hidroklorid telah diteliti dengan menggunakan 3 ekor babi dengan berat 45-90 kg dan 4 ekor sapi 115-250 kg. Dosis yang diberikan pada babi melalui pakan dan sapi melalui intrarumen 2 kali per hari dengan dosis sesuai

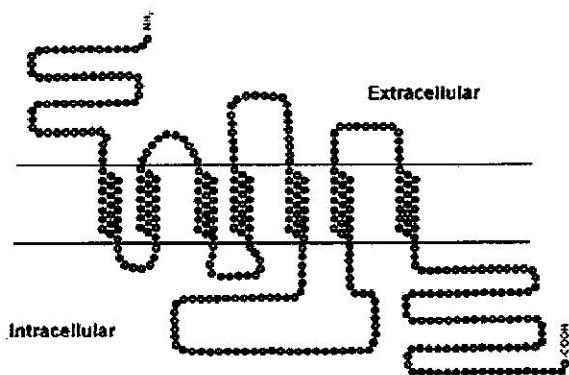
yang ditentukan (10-30 ppm). Hasil yang didapatkan antara lain ⁽²³⁾:

1. Raktopamin diabsorpsi, didistribusikan, dan dieliminasi dengan cepat. Sembilan puluh lima persen dari jumlah yang dosis yang dimasukkan diekskresikan pada 3 hari pertama; pada babi 90% diekskresikan melalui feses dan 10% melalui urin, sedangkan pada sapi 55% melalui feses dan 45% melalui urin. Terjadinya ekskresi *biliary* menunjukkan adanya *first-pass metabolism*. Kondisi *steady-state* pada babi dan sapi tercapai setelah 4 hari pengulangan pemberian raktopamin.
2. Lebih dari 10% metabolit (kadang kurang), yang berkenaan dengan raktopamin *glucuronconjugates*, ditemukan pada cairan dan jaringan babi dan sapi. Metabolit A dan B, terdiri dari pasangan diastereomerik (RS,SR dan RR,SS) terkonjugasi pada cincin A yang merupakan fungsi *hydroxylic*. Metabolit C berkenaan dengan campuran stereomerik monoglukuronid terkonjugasi dengan cincin B yang mempunyai fungsi *hydroxylic*. Metabolit D, berkenaan dengan stereomerik *diglucuronid* terkonjugasi pada cincin A dan B sangat spesifik pada sapi. Pada babi masih terdapat 2 lagi metabolit yang terpisah tapi belum diteridentifikasi.
3. Profil metabolit pada jaringan (*zero-withdrawal*) mengindikasikan adanya perbedaan kuantitatif distribusi raktopamin dan metabolitnya (konjugasi raktopamin) pada babi dan sapi. Rasio perbandingan raktopamin bebas vs raktopamin terkonjugasi pada sapi (pada hati dan ginjal 0,144 dan 0,136) lebih rendah dibandingkan dengan babi (0,508 dan 0,306).

Mekanisme Alur *Signaling* Raktopamin

β -adrenoreseptor agonis mengaktifkan β -agonis reseptor (β -AR). β -AR merupakan

anggota dari *G-protein-coupled receptors* (GPCR). Semua β -AR mengandung tujuh hidrofobik transmembran domain. Secara umum β -AR terdiri dari lebih 400 asam amino. Tiap β -AR mengandung 3 segmen ekstraselular yang berkenaan dengan N-terminus dan tiga intraselular *loops* ^(10, 16).

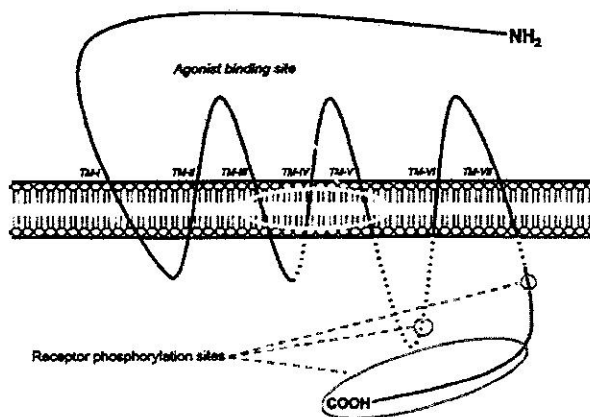


Gambar 2. Gambar Struktur β -AR ⁽¹⁰⁾

Sebagian besar sel mamalia mempunyai β -AR yang terdapat di membran plasma sel. Reseptor ini dibagi menjadi 3 sub tipe, yaitu: β_1 AR, β_2 AR, dan β_3 AR ^(10,11,15,16). Susunan asam amino ketiga reseptor tersebut tidak terlalu berbeda. Diduga pada jaringan adiposa babi juga terdapat β_4 AR ⁽²⁴⁾. Sub tipe predominan di jaringan babi adalah β_1 AR. Pada jaringan adiposa jumlah β_1 AR hingga 73% dari total β -AR di jaringan tersebut dan 59% dari total β -AR di otot skelet. Otot skelet babi mengandung 41% β_2 AR dan 20% dalam adiposit. Sedangkan β_3 AR tidak banyak ditemukan di jaringan lain kecuali di adiposa, dimana jumlahnya mencapai 7% dari total β -AR mRNA ^(14,17).

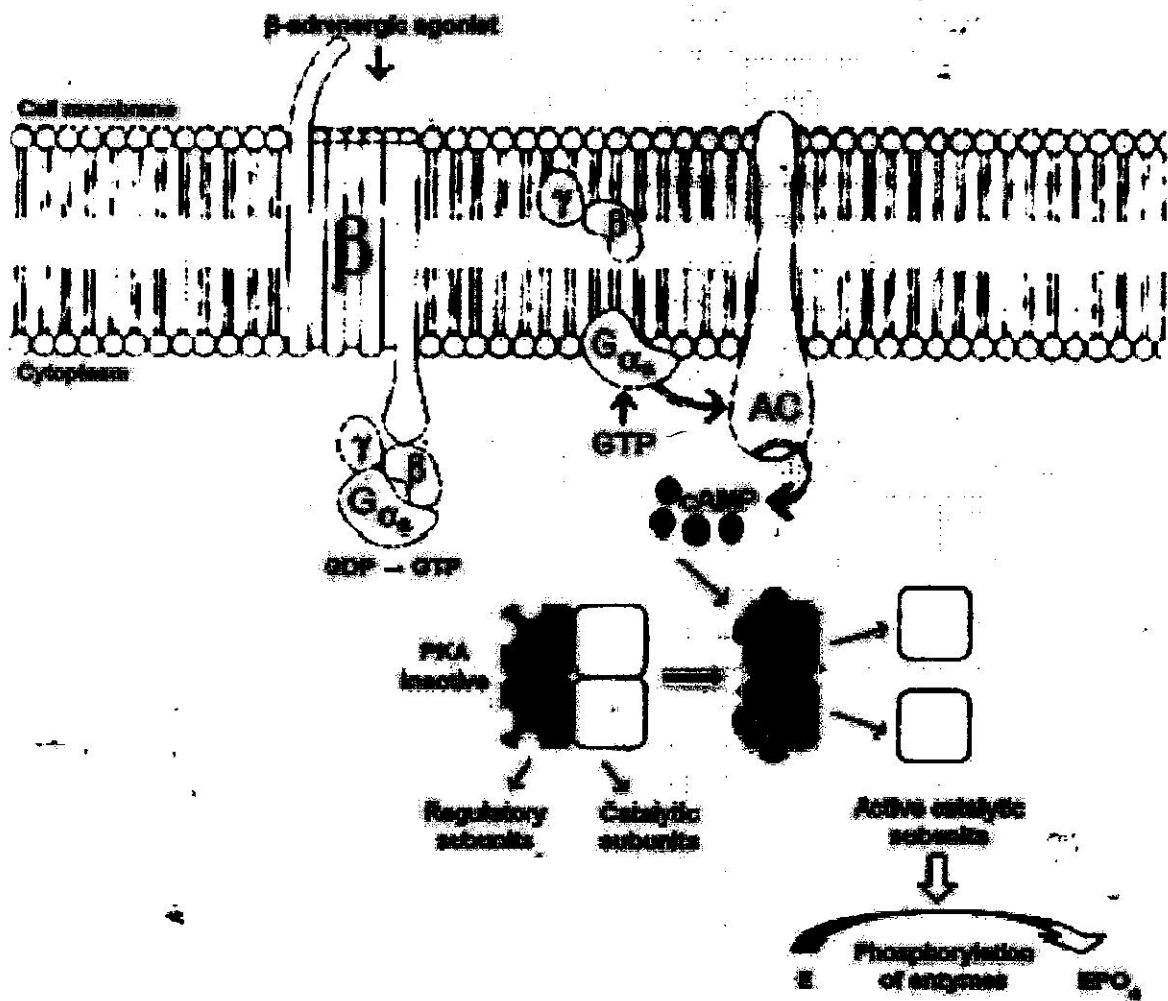
Seperti diuraikan diatas bahwa raktopamin merupakan campuran dari empat stereoisomer. Akan tetapi tidak semua stereoisomer aktif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mills dkk. (2003a), isomer RR merupakan ligan yang fungsional dari raktopamin, akan tetapi efektifitasnya dapat diganggu oleh adanya stereoisomer RS. Lebih lanjut, dengan menggunakan *cloned*

receptor model, stereoisomer RR diduga berikatan/ berpasangan lebih efisien dengan *adenyl cyclase* (AC) melalui β_2 AR daripada β_1 AR, dan memiliki afinitas yang sama dengan keduanya.



Gambar 3. Gambar β_2 -AR ⁽¹¹⁾

Alur *signaling* trans membran diinisiasi oleh raktopamin yang berikatan dengan β AR, dimana mengaktifasi *guanine nucleotide-binding protein* (G protein). G protein merupakan heterotrimer yang terdiri dari $G\alpha$ dan berikatan/ berasosiasi erat dengan subunit $G\beta\gamma$. Dalam bentuk inaktif, subunit $G\alpha$ berikatan dengan *guanosine diphosphate* (GDP). Ikatan β -agonis dengan β -AR memacu aktivasi *G protein-coupled receptor*. Subunit $G\alpha$ melepaskan GDP dan mengikat *guanosine triphosphate* (GTP) untuk mengaktifkan subunit. Subunit $G\alpha$ melepaskan diri dari dimer $G\beta\gamma$ dan mengaktifasi *adenyl cyclase* (AC), dimana mengkatalisa konversi *adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). cAMP kemudian mengikat pengatur subunit *cAMP-dependent protein kinase A* (PKA), menyebabkan perubahan konformasi yang melepaskan dan mengaktifasi subunit katalitik. Subunit yang teraktivasi kemudian memfosforilasi berbagai enzim untuk memediasi berbagai respon selular ^(2, 9, 16).



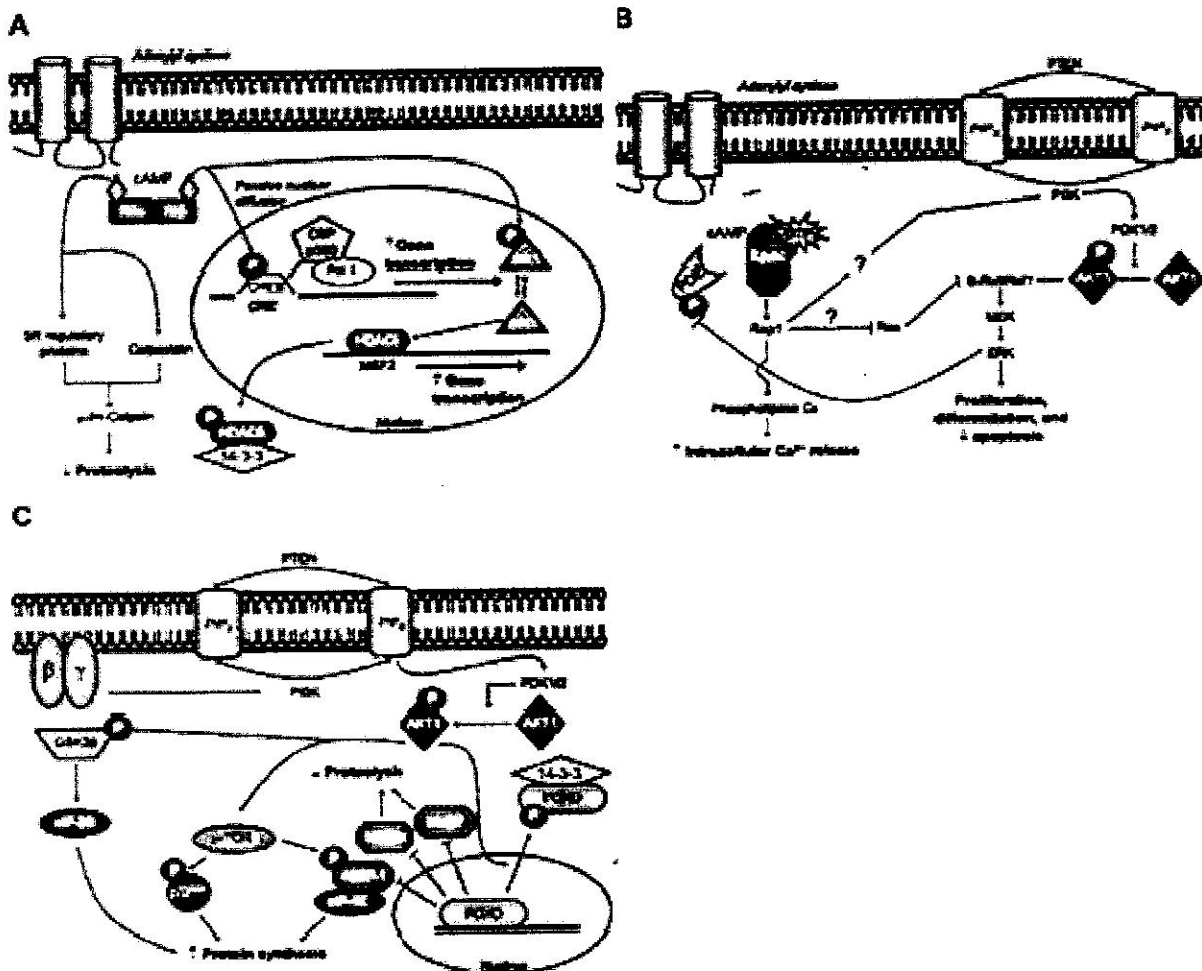
Gambar 4. Alur *Signaling* β -AR⁽²⁾

Secara umum proses *signaling* β -AR (Gambar 5) sehingga menyebabkan hipertrofi pada otot skelet adalah sebagai berikut⁽¹⁶⁾:

A: Alur *signaling* PKA-mediated di otot skelet. Ikatan cAMP dengan pengatur subunit (R) PKA melepaskan subunit katalitis aktif (C), dimana dapat terikat secara langsung dan memfosforilat protein target atau memasuki nukleus melalui difusi aktif. Subunit PKA C dapat menginisiasi transkripsi melalui *DNA binding* CREB, atau tidak langsung melalui fosforilasi HDAC dan meningkatkan aktivasi transkripsi *Myocyte Enhancer Factor* (MEF2).

B: cAMP mengikat novel protein Epac dan melalui GTPase Rap1, mengubah *signaling* mitogen-activated protein kinase (MAPK)

C: Dimer G $\beta\gamma$ juga dipercaya mempunyai peranan penting dalam *signaling* β_2 -AR di otot skelet. Dimer protein dipercaya mengaktivasi alur *signaling* dari PI3K/ AKT. Fosforilasi AKT diketahui mempunyai *downstream effects*, termasuk fosforilasi dan meningkatkan penghambatan GSK3 β , yang kemudian mengaktifkan eIF2B dan meningkatkan sintesa protein; aktivasi mTOR menghasilkan peningkatan sintesa protein melalui fosforilasi dan aktivasi alur p70^{S6K}, dan fosforilasi 4EBP-1 dan meningkatnya aktivasi eIF-4E; dan fosforilasi dan meningkatnya ekslusi nuklear FOXO1, FOXO3a, dan/atau FOXO4 akan mencegah gen atropik seperti MAFbx dan MuRF, serta gen-gen yang terlibat dalam penghambatan sintesa protein seperti 4EBP-1.



Gambar 5. Signaling β -AR dalam otot skelet ⁽¹⁶⁾

PEMBAHASAN

Respon Metabolik Raktopamin Dalam Lipolisis dan Hipertrofi Otot Lipolisis

Dalam adiposit, stimulasi β AR oleh raktopamin memacu peningkatan lipolisis dan penghambatan sintesa asam lemak serta *triacylglycerol* (TAG). Mekanisme ini berkebalikan dengan aksi insulin, dimana insulin menstimulasi lipogenesis dalam jaringan adiposa babi. Raktopamin dapat menghambat ikatan insulin hingga 10%, sehingga raktopamin merupakan antagonis dari insulin. Pemberian raktopamin 20 ppm, berinteraksi dengan β AR adiposit babi, menekan aktifitas enzim lipogenik dan sintesa asam lemak ^(10,19). Aktivasi langsung β AR di jaringan adiposa babi oleh raktopamin memacu pelepasan *in vitro* gliserol dan asam

lemak bebas melalui peningkatan lipolisis.

Pada penelitian selanjutnya, menunjukkan bahwa raktopamin mengurangi ekspresi gen sintesa lemak seperti *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1) dan *fatty acid synthase* (FAS), dalam jaringan adiposa babi *finishing*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Halsey dkk. (2011), ekspresi *peroxisome proliferator-activated receptor γ 2* (PPAR γ 2), sebuah faktor transkripsi yang terlibat dalam adipogenesis, menunjukkan penurunan pada saat babi diberi pakan raktopamin selama 24 dan 42 hari.

Hal yang menarik dalam penelitian yang dilakukan oleh Mills dkk. (2003^{a,b}) menunjukkan bahwa meskipun di babi jumlah β_1 AR predominan dalam jaringan adiposa (hingga hampir 80%) ternyata sangat

dipengaruhi oleh aktifitas stereoisomer dari raktopamin dalam memacu lipolisis. Pada penelitian tersebut dibuktikan bahwa raktopamin (ligan) tidak spesifik hanya berikatan dengan β_1 AR, akan tetapi isomer RR dari raktopamin lebih efektif bila berikatan dengan β_2 AR. Penelitian untuk mengetahui stereoisomer raktopamin yang aktif dan selektifitas sub tipe β AR, afinitas reseptor, dan aktivasi AC menggunakan *cloned porcine* β_1 - dan β_2 -AR dalam sel *Chinese hamster ovary* (CHO). Isomer RR mempunyai afinitas tertinggi baik untuk β_1 - dan β_2 AR. Stereoisomer raktopamin tidak secara signifikan ($P > 0.05$) menstimulasi AC melalui β_1 -AR pada konsentrasi moderat atau tinggi, Sebaliknya, isomer RR meningkatkan aktifitas AC 200 sampai 300% melalui β_2 -AR pada konsentrasi moderat dan tinggi. Stereoisomer SR meningkatkan aktifitas AC hampir 100%. Stereoisomer RS maupun SS tidak efektif mengativasi AC melalui β_2 -AR. Pada saat menggunakan adiposit babi, pola aktivasi stereoselektif untuk lipolisis menunjukkan pola yang sama dengan AC. Stimulasi lipolisis dari stereoisomer RR sama dengan isoproterenol, efektifitas isomer SR adalah 50%, sedangkan stereoisomer RS dan SR tidak menstimulasi lipolisis pada adiposit babi, β AR babi menunjukkan stereoselektivitas terhadap stereoisomer raktopamin dimana isomer RR menunjukkan afinitas tertinggi untuk β_1 - dan β_2 AR. Akan tetapi sebaliknya stereoisomer raktopamin menunjukkan lebih efektif meningkatkan respon *adenosine cyclic 3',5'-phosphate* dari β_2 -AR daripada β_1 -AR. Isomer RR menunjukkan stereoisomer yang fungsional dari raktopamin, akan tetapi efektifitasnya dapat menurun dengan adanya kompetisi reseptor dengan stereoisomer yang lain, khususnya stereoisomer RS.

Pada penelitian selanjutnya oleh Mills dkk. (2003^b), meskipun β_1 -AR merupakan dominan β -AR pada jaringan adiposa babi, hasil penelitian menunjukkan bahwa

baik β_1 -AR maupun β_2 -AR berperan penting dalam lipolisis dalam adiposit babi. β_1 -AR berkontribusi 50-60% dari respon total lipolisis. Hal ini lebih rendah yang diperkirakan jika dilihat dari jumlah mRNA β_1 -AR yang hingga 75% ataupun berdasarkan jumlah reseptor yang mencapai hampir 80%. Stimulasi stereoisomer RR dari raktopamin dominan melalui β_2 -AR (63%) lebih efektif dibandingkan β_1 -AR. Isomer RR dapat menstimulasi lipolisis baik melalui β_1 -AR dan β_2 -AR. β_1 -AR mungkin merupakan target yang lebih diinginkan karena jumlahnya yang cukup banyak dalam adiposit babi, akan tetapi selektifitas pada β_2 -AR juga mampu mengurangi pembentukan lemak pada babi.

Hipertrofi Otot

Pada saat aktivasi protein kinase (PKA) memacu fosforilase dan memodifikasi aktifitas beberapa enzim, maka akan terjadi modulasi proses metabolik seperti kontraksi otot, stimulasi lipolisis, meningkatkan glikoneogenesis, glikogenolisis, insulin, dan glukagon meningkat, serta kontraksi jantung⁽⁶⁾. Efek utama dari pemberian raktopamin pada babi adalah hipertrofi sel otot yang memacu kepadatan massa otot, yang diduga dari meningkatnya sintesa protein otot dan atau menurunnya degradasi protein. Pada babi, raktopamin beraksi dengan menghalangi pengikatan insulin ke reseptor adiposit adrenergik, sehingga menurunkan sintesa dan deposit lemak. Raktopamin juga dapat mengikat reseptor di membran dan memacu beberapa reaksi sehingga meningkatkan diameter fiber otot⁽²⁾.

Peningkatan sintesa protein pada babi juga dilaporkan berdasarkan penurunan konsentrasi urea dalam plasma pada babi yang diberi pakan raktopamin. Berdasarkan See dkk.(2004) penurunan dalam konsentrasi urea dalam sirkulasi plasma merupakan hasil dari meningkatnya sintesa protein otot yang dipacu oleh raktopamin, dimana

konsekuesinya meningkatkan penggunaan nitrogen. Pada penelitian yang dilakukan oleh Canterelli dkk. (2009), babi yang mendapatkan raktopamin 5 ppm menunjukkan penurunan 12% konsentrasi urea dalam plasma selama 14 hari pemberian, akan tetapi tidak lagi menunjukkan penurunan saat pemberian selama 28 hari. Sehingga disimpulkan bahwa raktopamin akan lebih efektif pada pemberian 14 hari pertama. Pada babi yang diberi pakan 20 ppm raktopamin menunjukkan peningkatan fraksi sintesa protein pada otot yang meningkat perharinya dari 4,4 hingga 6,1%. Hipertrofi efek dari raktopamin dapat merupakan hasil dari menurunnya degradasi protein otot, sejalan dengan menurunnya aktifitas calpain I pada babi yang diberi pakan 20 ppm raktopamin selama 3 minggu sebelum dipotong (Sainz dkk.1993). Pemberian raktopamin akan optimal apabila disertai dengan diet lisin yang tepat. Hal ini disebabkan untuk mendapatkan retensi nitrogen dalam otot diperlukan lisin dan asam amino lainnya⁽¹⁾.

Penelitian Park dkk.. (2009) mengindikasikan bahwa fosforilasi dan terpacunya aktifasi *Adenosine Monophosphates-activated Protein Kinase* (AMPK), protein kinase yang terlibat dalam metabolisme energi, terbukti berkorelasi dengan meningkatnya jumlah mRNA *Myosin Heavy Chain* (MCH) XII.

KESIMPULAN

1. Raktopamin merupakan β -adrenoreseptor agonis yang terbukti dapat digunakan untuk meningkatkan ketebalan/kepadatan daging babi dan mengurangi kadar lemak pada daging babi.
2. Isomer RR dapat menstimulasi lipolisis baik melalui β_1 -AR dan β_2 -AR.
3. Raktopamin meningkatkan hipertrofi pada otot melalui peningkatan sintesa protein melalui beberapa mekanisme yang diaktivasi oleh signaling β -AR.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Apple JK. Maxwell CV. Brown DC. Friesen KG. Musser RE. Johnson ZB. & Armstrong TA.** 2004. *Effects of Dietary Lysine and Energy Density on Performance and Carcass Characteristics of Finishing Pigs Fed Ractopamine.* *J. Anim. Sci.* 82:3277-3287
2. **Almeida VV. Nunez AJC. & Miyada VS.** 2012. *Ractopamine as a Metabolic Modifier Feed Additive for Finishing Pigs: A Review.* *Braz. Arch. Biol. Technol.* Vol 55 (3): 445-446
3. **Canadian Food Inspection Agency (CFIA).** 2014. *Ractopamine Hydrochloride –MIB#82.* [Internet]. [Diunduh pada 20 Oktober 2015]. Terdapat dalam <http://www.inspection.gc.ca/animals/feeds/medicating-ingredients/mib/mib-82/eng/FIA>
4. **Cantarelli VS. Fialho ET. Almedia EC. Zangeronimo MG. Rodrigues PB. & Freitas RTF.** 2009. *Ractopamine For Finishing Barrows Fed Restricted or ad Libitum Diets: Performance and Nitrogen Balance.* *Rev. Bras. Zootec* 38 (12): 2375-2382
5. **Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan.** 2014. *Indeks Obat Hewan Indonesia.* Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan – Kementerian Pertanian. Hal. 530, 534
6. **Ferreira AS. Jubior GMO. Silva FCO. Oliveira RFM. & Silva EP.** 2013. *Ractopamine for Pigs: A Review About Nutritional Requirements.* *J. of Basic & Applied Sciences* (9): 276-285
7. **Gonzales JM. Dijkhuis RD. Johnson DD. Carter JN. & Johnson SE.** 2008. *Differential Response of Cull Cow Muscle To The Hypertrophic Actions of Ractopamine-Hydrogen Chloride.* *J. Anim. Sci* 86: 3568-3574
8. **Helmreich EJM.** 2001. *The Biochemistry of Cell Signaling.* Oxford University Press. Hal. 77-78.
9. **Halsey CHC. Weber PS. Reiter SS. Stronach BN. Bartosh JL. & Bergen WG.** 2011. *The Effect of Ractopamine Hydrochloride on Gene Expression in Adipose Tissues of Finishing Pigs.* *J. Anim. Sci.* 89(4): 1011-1019.
10. **Johnson BJ. Smith SB. & Chung KY.** 2014. *Historical Overview of the Effect of β -Adrenergic Agonists on Beef Cattle Production.* *Asian Australas. J. Anim. Sci.* Vol. 27(5): 757-766
11. **Johnson BJ.** 2014. *Mechanism of Action of Beta Adrenergic Agonists and Potential Residue Issues.* [Internet]. [Diunduh pada 05 Oktober 2015]. Terdapat dalam
12. **Kuiper HA. Noordam MY. van Dooren-Flipsen MM. Schilt R. & Roos AH.** 1998. *Illegal Use of Beta-adrenergic agonists: European Community.* *J. Anim. Sci.* 76 (1): 195-207
13. **Lands AM. Arnold A. McAuliff JP. Luduena FP. & Brown TG.** 1967. *Differentiation of Receptor System Activated By Sympathomimetic Amines.* *Nature* 214(5088): 597-698
14. **Liang W. & Mills SE.** 2002. *Quantitative Analysis of Beta-adrenergic Receptor Subtypes in Pig Tissue.* *J. Anim. Sci.* 80 (4): 963-970
15. **Liu X. Grandy DK. & Janowsky A.** 2014. *Ractopamine, A Livestock Feed Additive, Is A Full Agonist At Trace Amine-Associated Receptor 1.* *The J of Pharm and Experimental Therapeutics* 350: 124-129
16. **Lynch GS. & Ryall JG.** 2008. *Role of β -Adrenoreceptor Signaling in Skeletal Muscle: Implications for Muscle Wasting and Disease.* *Phsiol Rev* (88):729-767

17. **McNeel RL. & Mersmann HJ.** 1999. *Distribution and Quantification of beta1-, beta-2, And beta3-adrenergic Receptor Subtype Transcripts in Porcine Tissue.* *J. Anim Sci* 77(3):611-621
18. **Mills SE. Kissel J. Bidwell CA. & Smith DJ.** 2003. *Stereoselectivity of Porcine β -Adrenergic Receptors for Ractopamine Stereoisomers.* *J. Anim. Sci.* (81): 122-129
19. **Mills SE. Spurloc ME. & Smith DJ.** 2003. *β -Adrenergic Receptor Subtypes That Mediate Ractopamine Stimulation of Lypolysis.* *J. Anim. Sci* (81): 662-668
20. **Moody DE. Hancock DL. & Anderson DB.** 2000. *Phenethanolamine Repartitioning Agents. Pages 65-96 in Farm Animal Metabolism and Nutrition.* J.P.F. D'Mello, ed. CAB Int, Wallingford, Oxon. UK
21. **Park SK. Sheffler TL. Spurlock ME. Grant AL. & Gerrard DE.** 2009. *Chronic Activation of 5'AMP-activated Protein Kinase Changes Myosin Heavy Chain Expression In Growing Pigs.* *J. Anim Sci.* 87: 3124-3133
22. **Sainz RD. Kim YS. Dunshea FR. & Campbell RG.** 1993. *Effects of Ractopamine in Pigs Muscle: Histology, Calpains, and β -adrenergic Receptors.* *Aust. J. Agr. Res.* 44 (7): 1441-1448
23. **Scientific Opinion.** 2009. *Safety evaluation of ractopamine¹: Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed.* *The EFSA Journal* 1041: 1-52
24. **See MT. Armstrong TA. & Weldon WC.** 2004. *Effect of a Ractopamine Feeding Program On Growth Performance and Carcass Composition In Finishing Pigs.* *J. Anim. Sci* 82 (8): 2474-2480
25. **Sillence MN. Hooper J. Zhou GH. Liu Q. & Munn KJ.** 2005. *Characterization of porcine β 1- and β 2-adrenergic Receptors In Heart, Skeletal Muscle, and Adiposa Tissue, and The Identification of an Atypical β -Adrenergic Binding Site.* *J. Anim. Sci.* (83): 2339-2348