

PEMERIKSAAN KOLESTEROL LDL (LDL-C) MENGUNAKAN METODE HOMOGEN

Made DwiAmbara Putra
Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

ABSTRAK

Metode Homogen melukiskan metode yang tidak memerlukan pemisahan antara label yang bebas dan terikat. Metode ini mempunyai kemampuan otomatisasi penuh dalam penentuan LDL-C secara langsung, volume sampel yang kecil dan waktu pemeriksaan yang singkat. Selain itu metode ini juga menggunakan pipet otomatis serta kendali waktu dan suhu yang lebih akurat. Ada 5 metode homogen yakni Solubilization LDL-C assay (SOL) dari Kyowa Medex, Surfactan LDL-C assay (SUR) dari Daiichi Pure Chemicals, Protecting reagent LDL-assay (PRO) dari Wako Chemicals, Catalase LDL-C assay (CAT) dari Denka Seiken dan Calixarene LDL-C assay (CAL) dari International Reagents Corporation. Kelima metode ini menggunakan berbagai deterjen dan bahan kimia lain yang menyebabkan pemblokiran atau pelarutan kelas lipoprotein yang spesifik guna mencapai spesifitas untuk LDL.

Kata kunci: metode homogen, LDL, lipoprotein

LDL CHOLESTEROLEXAMINATION (LDL-C) USING HOMOGENEOUS ASSAY

ABSTRACT

Homogeneous method describe as a method that does not require separation of free and bound label. This method has the ability to fully automate the determination of LDL-C directly small sample volume and short examination time. In addition this method use automated pipette and control of time and temperature more accurate. There are 5 methods i.e. Solubilization homogeneous LDL-C assay (SOL) from Kyowa Medex, Surfactant LDL-C assay (SUR) from Daiichi Pure Chemicals, Protecting LDL-assay reagent (PRO) from Wako Chemicals, LDL-C assay catalase (CAT) Denka Seiken and Calixarene of LDL-C assay (CAL) from International Reagents Corporation. All method is to use a variety of detergents and other chemicals that cause blocking or dissolution of specific lipoprotein classes to achieve specificity for LDL.

Keyword: homogenous assay, LDL, lipoprotein

PENDAHULUAN

LDL merupakan fraksi lipoprotein dengan densitas antara 1,006 – 1,019 kg/L. Selain itu LDL juga mencakup *intermediate-density lipoprotein (IDL)* dengan densitas 1,006 – 1,019 kg/L dan lipoprotein a Lp (a) dengan densitas 1,045 – 1,080 kg/L.¹⁻³ Kadar kolesterol *LDL (LDL-C)* merupakan salah faktor resiko terkena penyakit jantung koroner (*CHD*).^{2,4} Pemeriksaan LDL-C memiliki peranan penting dalam klasifikasi, evaluasi, dan pengobatan *dislipidemia*.²

Berbagai metode telah digunakan dalam pengukuran kadar LDL-C serum baik dalam laboratorium riset ataupun klinis. Metode yang paling umum digunakan adalah metode Friedewald.^{5,6} Metode ini memiliki beberapa kelemahan yakni harus mengikuti syarat – syarat tertentu diantaranya tidak ada *chylomicrons*, konsentrasi trigliserida kurang dari 400 mg/dL (4.5 mmol/L) dan pasien dengan *dysbetalipoproteinemia (hyperlipoproteinemia tipe 2)*.^{7,8}

Pada tahun 1998 diperkenalkan suatu metode baru bernama metode homogen (*homogeneous Assay*) dalam mendeterminasikan LDL-C. Keuntungan metode ini adalah kemampuan otomatisasi penuh dalam mendeterminasikan LDL-C secara langsung.^{1,2}

METODE HOMOGEN (*HOMOGENEOUS ASSAY*)

Pada tahun 1998 diperkenalkan suatu metode baru dalam menentukan kadar HDL-C. Pengertian “Homogen” di sini ialah seperti yang dipakai dalam *immunoassay*, melukiskan metode yang tidak memerlukan pemisahan antara label yang bebas dan terikat. Metode ini mempunyai kemampuan otomatisasi penuh dalam penentuan LDL-C secara langsung. Selain itu juga memerlukan volume sampel yang kecil dan waktu

pemeriksaan yang singkat. Keuntungan potensial lainnya yakni menggunakan pipet otomatis serta kendali waktu dan suhu yang lebih akurat. Ada beberapa metode homogen telah tersedia secara komersial. Uji – uji ini mengikutkan berbagai deterjen dan bahan kimia lain yang menyebabkan pemblokkan atau pelarutan kelas lipoprotein yang spesifik guna mencapai spesifitas untuk LDL. Kolesterol dalam LDL diukur secara enzimatik dalam kuvet yang sama.^{1,2}

a. *Solubilization LDL-C assay (SOL) dari Kyowa Medex (Determiner L LDL-C)*

Pada dasarnya metode ini memblok HDL, VLDL dan kilomikron memakai surfaktan/deterjen nonionik dan senyawa gula, sedangkan LDL dilarutkan dengan enzim dan surfaktan untuk diukur kolesterolnya.^{1,2}

Reagen I mengandung $MgCl_2$, cat, buffer 3-(*N-morpholinopropane*) sulfonic acid (pH 6,75) dan α -siklodextrin sulfat. Reagen α -siklodextrin sulfat ini sebelumnya digunakan dalam *homogeneous assay* untuk menentukan kadar HDL-C, mempunyai muatan negatif yang dikonsentrasikan sangat tinggi dan aktifitas mirip heparin. Tujuannya untuk mengurangi reaktifitas kolesterol dalam kilomikron dan VLDL tanpa menimbulkan presipitasi. Oligosakarida siklik ini memiliki berat molekul 100 kali lebih kecil dan densitas muatan yang lebih tinggi daripada polianion yang dipergunakan dalam presipitasi kimia. Dengan adanya ion Mg^{2+} , α -siklodextrin sulfat akan bereaksi dengan lipoprotein yang memiliki rasio protein dan lipid yang rendah untuk membentuk kompleks berukuran submikron yang larut. Kompleks ini resistan terhadap reaksi enzimatik dan tidak menimbulkan presipitasi yang dapat terlihat. Bila α -siklodextrin sulfat diganti dengan dekstran sulfat maka kekeruhan campuran reaksi akan meningkat sehingga mengganggu penentuan LDL-C.^{1,2}

Reagen II mengandung enzim kolesterol oksidase dan kolesterol esterase, peroksidase, cat, buffer (pH 6.75), 4 aminoantipyrine, dan deterjen nonionik polyoxyethylene polyoxypropylene block-polyether (POE-POP) untuk memblok kolesterol, utamanya dalam HDL. Diperkirakan POE-POP mengubah densitas atau muatan permukaan partikel HDL dan/atau menginduksi partikel HDL menjadi makropartikel. Pada kilomikron dan VLDL, penambahan POE-POP tidak menyebabkan pemisahan protein dan lipid. Dapat disimpulkan penggunaan POE-POP yang dikombinasikan dengan α -siklodextrin sulfat dan ion Mg^{2+} dapat menghilangkan reaktivitas kolesterol semua fraksi lipoprotein nonLDL.^{1,2}

Adapun prosedurnya adalah^{1,2} :

- Sampel serum (4 μ l) dicampur dengan reagen I (300 μ).
- Sampel tersebut lalu diinkubasi pada suhu 37° C selama 5 menit.
- Campuran di atas lalu ditambahkan reagen II kemudian dinkubasi selama 5 menit.
- Pembacaan dilakukan secara spektrofotometris pada 600 nm. Alternatif lainnya pembacaan bisa dilakukan pada 2 panjang gelombang, yaitu 600 nm (primer) dan 700 nm (sekunder) untuk menghindari interferensi kolometris, utamanya dalam memeriksa sampel yang keruh atau terhemolisis.

Metode SOL ini tidak seluruhnya spesifik untuk LDL-C sehingga mengakibatkan hasil yang rendah secara sistematis. Ordóñez-Llanos dkk. dan esteban-Salán dkk. Menyatakan bias negatif ini mungkin diakibatkan karena kalibrasi yang suboptimal, yaitu penentuan nilai kalibrator yang tidak tepat. Setelah penyesuaian kalibrasi, mereka menemukan hubungan yang erat antara hasil metode ini dengan Metode BQ. Mereka juga menyatakan bahwa metode SOL ini mengukur kolesterol yang berkaitan dengan IDL, LDL namun tidak Lp(a). Kesesuaian dengan metode BQ

sedikit lebih rendah daripada perhitungan Friedwald dalam pengklasifikasian penderita. Namun secara umum, metode ini lebih akurat daripada perhitungan Friedewald pada hiperlipoproteinemia tipe III, pada penderita nonpuasa dan pada kadar trigliserida > 400mg/dll.^{1,2}

b. *Surfactan LDL-C assay (SUR) dari Daiichi Pure Chemicals (Cholestest LDL)*

Pada metode ini, kolesterol pada HDL, VLDL dan kilomikron direaksikan tanpa menghasilkan perubahan warna. Selanjutnya baru kolesterol dalam LDL direaksikan untuk menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur dengan adanya *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt*.^{1,2}

Reagen I mengandung asam askorbat, oksidase, *4-aminoatipyrene*, peroksidase, kolesterol oksidase, kolesterol esterase, buffer (ph 6,3) dan deterjen yang melarutkan semua protein non-LDL. Kolesterol non-LDL akan bereaksi dengan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase menghasilkan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida akan dikonsumsi oleh peroksidase dengan adanya *4-aminiantipyrene* tanpa ada perubahan warna.^{1,2}

Reagen II mengandung *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt*, buffer (pH 6,3) dan deterjen spesifik yang akan secara spesifik melepaskan kolesterol dari partikel LDL. Reaksi enzimatis seperti pada penambahan reagen terjadi lagi, hanya saja kali ini hidrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan *N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine disodium salt* untuk menghasilkan produk berwarna sebanding dengan LDL-C.^{1,2}

Adapun prosedurnya^{1,2} :

- Sampel serum sebanyak 3 µl diinkubasi pada suhu 37° C selama 5 menit dengan reagen I sebanyak 300 µl.
- Setelah itu dicampurkan dengan reagen II sebanyak 100 µl.
- Pengukuran spektrofotometris dilakukan pada 546 nm (primer) dan 660 nm (sekunder)

Metode SUR ini terlihat kurang spesifik untuk lipoprotein yang kaya trigliserida. Hasil yang buruk didapat pada populasi anak, setidaknya pada keadaan *postprandial*. Meskipun demikian metode SUR ini kurang lebih sama dengan perhitungan Friedewald pada klasifikasi penderita secara keseluruhan. Hal ini karena rendahnya bias sistematik pada sampel dengan kadar trigliserida rendah.^{1,2}

c. *Protecting reagent LDL-assay (PRO) dari Wako Chemicals (L-Type DL-C)*

Metode ini memakai reagen yang melindungi LDL dari reaksi enzimatik, sedangkan kolesterol dalam HDL, VLDL dan kilomikron direaksikan tanpa menghasilkan perubahan warna. Akhirnya reagen *deprotecting* akan menyingkirkan peindung LDL sehingga LDL dapat bereaksi dan menghasilkan perubahan warna.^{1,2}

Reagen I mengandung buffer good (pH 6,8), kolesterol esterase, kolesterol oksidase, katalase, polianion dan surfactan amfoter yang akan melindungi LDL secara selektif dari reaksi enzim. *Buffer Good* terdiri atas *N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline* dan garam sodium. Kolesterol non-LDL akan bereaksi dengan kolesterol esterase dan kolesterol oksidase menghasilkan peroksida yang akan dikonsumsi oleh katalase.^{1,2}

Reagen 2 mengandung *buffer good* (pH 7), *4-aminoanipyrene*, peroksidase, sodium azide dan reagen *deprotecting*. Sodium azide berfungsi menghambat katalase

sedangkan surfaktan nonionik akan menyingkirkan agen pelindung dari LDL sehingga memungkinkan reaksi spesifik kolesterol esterase dan kolesterol oksidase dengan LDL-C. Hidrogen peroksida yang dihasilkan akan membentuk warna bersama reagen trinder dan *4-aminoantipyrine* dengan adanya peroksidase.^{1,2}

Adapun prosedurnya^{1,2} :

- Sampel serum sebanyak 3 µl dicampur dengan reagen I sebanyak 270µl.
- Campuran itu diinkubasi dalam suhu 37° C selama 5 menit.
- Kemudian dicampur dengan reagen II sebanyak 90 µl dan diinkubasi lagi selama 5 menit.
- Kompleks wana biru yang dihasilkan dibaca pada 600 nm (primer) dan 700 nm (sekunder).^{1,2}

Hasil evaluasi yang masih terbatas menunjukkan kalau metode PRO terlihat relatif spesifik untuk LDL-C namun tetap harus mempertimbangkan linealitas dan interferensi trigliserida. Kesesuaian klasifikasi penderita dengan perhitungan Friedewald memberikan sedikit keuntungan pada metode ini, namun kesesuaian memburuk pada sampel trigliserida yang meningkat.^{1,2}

d. Catalase LDL-C assay (CAT) dari Denka Seiken (LDL-EX Seiken)

Metode ini menggunakan dua macam kombinasi surfaktan. Kombinasi surfaktan satu bertujuan untuk menyingkirkan kolesterol non-LDL melalui reaksi selektif dengan kolesterol oksidase dan kolesterol esterase tanpa menghasilkan warna. Kombinasi surfaktan yang lain hanya bereaksi dengan LDL-C untuk menghasilkan warna.^{1,2}

Reagen 1 menggunakan MgCl₂, kolesterol esterase, kolesterol oksidase, katalase dan *N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline*, garam sodim, Emulgen 66

(senyawa *polyoxyethylene*;Kao) dan Emulgen 90 dalam *buffer good* (pH 7,0). Emulgen 66 dan Emulgen 90 adalah surfaktan nonionik dan kombinasi surfaktan ini memiliki HLB (*hydrophile:lipophie balance*)13,5.^{1,2}

Reagen II mengandung peroksidase, *4-aminoantipyrene*, sodium azide dan Triton X-100 (HLB=12,8) dalam *buffer Good*.^{1,2}

Adapun prosedurnya^{1,2} :

- Sampel sebanyak 4 µl dicampur dengan reagen I sebanyak 300 µl.
- Campuran itu kemudian diinkubasikan pada suhu 37° C selama 5 menit.
- Selanjutnya ditambahkan reagen II sebanyak 100 µl. Pada tahap ini sodium azide menghambat katalase.
- Warna yang dihasilkan diukur pada 600 nm (primer) dan 700 nm (sekunder).

Reaktivitas kolesterol dalam lipoprotein yang berbeda sebagian besar bergantung pada HLB deterjen. Pada HLB <12,8, kolesterol dari semua lipoprotein terukur. Reaktivitas menurun dengan meningkatnya HLB, khususnya untuk LDL dan sedikit untuk VLDL dan LDL. Sebaliknya reaktivitas terhadap HDL diblok hanya pada HLB >13,8.^{1,2}

Hasil evaluasi yang sangat terbatas menunjukkan bahwa metode CAT terlihat relatif spesifik untuk LDL-C, namun beberapa VLDL-C ikut terukur sebagai LDL-C. Hal ini mengindikasikan interferensi dengan kadar trigliserida yang tinggi. Penelitian yang membandingkan kesesuaian dalam klasifikasi penderita belum dilaporkan.^{1,2}

e. Calixarene LDL-C assay (CAL) dari International Reagents Corporation (LDL-C Reagent KL)

Metode ini masih baru dan belum tersedia di Amerika serikat. Metode ini menggunakan 2 reagen. Reagen I mengandung deterjen kaliksaren yang akan mengubah LDL menjadi

kompleks solubel dan sedangkan ester kolesterol dari HDL-C dan VLDL-C dihidrolisis oleh kolesterol esterase. Kolesterol yang sudah dibebaskan akan dirubah oleh kolesterol oksidase dan hidrazin menjadi kolesterol hidrazon.^{1,2}

Reagen II mengandung deoksikolat untuk memecah kompleks LDL-kaliksaren sehingga memungkinkan LDL-C bereaksi dengan esterase, dehidrogenase dan β -NADH.^{1,2}

Adapun prosedurnya^{1,2} :

- Serum sebanyak 5 μ l dicampur dengan reagen I sebanyak 180 μ l kemudian diinkubasi.
- Campuran tersebut kemudian ditambahkan reagen II sebanyak 60 μ l.
- β -NADH yang muncul diukur secara spektrofotometris.

PERTIMBANGAN DALAM MENGADOPSI METODE HOMOGEN (*HOMOGENEOUS ASSAY*) DALAM PENGUKURAN KADAR LDL-C

Keandalan Analitik

Pertimbangan utama dalam mengadopsi metode homogen (*homogeneous assay*) adalah keandalan analitik. Keandalan analitik yang ditetapkan oleh NCEP berupa kesalahan total ($\text{bias} + 1,96 \text{ CV}$) $\leq 12\%$ dari nilai sebenarnya. Kesalahan total ini meliputi impresisi (kesalahan acak) dan inakurasi atau bias (kesalahan sistematis) serta mewakili kesalahan maksimal yang dapat ditoleransi pada pemeriksaan suatu spesimen tunggal, dengan batas toleransi 95%. Bias dihitung sebagai persentase perbedaan rata – rata hasil pengukuran serum kumpul dibandingkan dengan metode rujukan, sedangkan CV merupakan koefisien variasi analitik keseluruhan yang didapat dari pengukuran serum kumpul, meliputi variasi *within-run* ataupun *between-run*. Sekalipun evaluasi kesalahan

total penting, NCEP mendorong produsen untuk mencapai rekomendasi akurasi dan presisi secara terpisah.^{1,2,8}

Presisi, beberapa penelitian jelas mengkonfirmasi adanya perbaikan presisi metode homogen dibandingkan metode – metode terdahulu, khususnya perhitungan Friedewald. Impresisi *between-run* terlihat $< 3\%$ dan impresisi total $\leq 4\%$. Ini jauh dari pada impresisi perhitungan Friedewald yang 4% pada laboratorium lipid dan 12% pada laboratorium rutin.^{1,2}

Akurasi, kesemua homogeneous assay telah mendapat sertifikasi dari CDC CRMLN (*Cholesterol Method Laboratory Network*). Hanya saja, akurasi yang ditunjukkan mungkin tidak dapat diterapkan pada setiap versi metode dalam distribusinya. Perbedaan antar lot, uniknya kalibrasi oleh distributor, perbedaan kalibrasi antar negara dan reformasi reagen mungkin dapat mempengaruhi akurasi dalam laboratorium individual. Penilaian akurasi yang valid berdasarkan evaluasi literatur juga tidak mudah. Tidak semua perbandingan dilakukan terhadap metode BQ. Bahkan protokol BQ yang dipakai untuk perbandingan bervariasi sehingga dapat memberikan hasil yang berbeda.^{1,2}

Spesifisitas dan pengaruh interferensi, data yang tersedia menunjukkan bahwa metode homogen berinteraksi tidak sama dengan berbagai komponen spektrum lebar LDL, yaitu subkelas LDL, IDL, Lp(a) dan LpX. Karena itu hasil untuk individu berbeda dapat bervariasi bergantung pada reagen. Hal ini menjadi pertimbangan utama pemilihan metode pada laboratorium yang menyokong riset lipid atau klinik lipid, dimana didapati proporsi spesimen yang tidak lazim ini. Evaluasi yang dilaporkan seringkali memakai spesimen yang relatif normal sehingga mungkin tidak mewakili spesimen dari penderita dengan kelainan lipid atau dengan lipoprotein atipikal seperti

yang didapati pada anak, lansia, penderita diabetes dan penderita penyakit Hepar atau Ginjal.^{1,2}

Metode Homogen jauh lebih tidak terpengaruh oleh peningkatan kadar trigiserida bila dibandingkan dengan perhitungan Friedewald, meskipun keandalannya semakin berkurang seiring meningkatnya kadar trigliserida. Kadar lazim bilirubin dan hemoglobin tidak terlihat mempengaruhi uji – uji ini secara bermakna. Penyimpanan sampel pada suhu – 40 ° selama paling sedikit 4 minggu tidak menyebabkan perubahan hasil yang bermakna pada metode SOL, SUR dan PRO. Karakteristik keandalan homogeneous assay untuk LDL-C dapat dilihat pada table 1.^{1,2}

Keandalan Klinis

Pemeriksaan profil lipid biasanya dilakukan karena dua alasan. Pertama untuk mendeteksi dislipidemia sekaligus mengklasifikasikan tipe dislipidemia dan tingkat resiko penderita. Pemeriksaan LDL-C saja tidak dapat mendeteksi resiko yang berkaitan dengan penurunan HDL-C dan peningkatan trigliserida. Rekomendasi ATP terbaru dari NCEP (ATP III) juga masih mengikutkan pemeriksaan trigliserida, HDL_C, dan kolesterol total di samping LDL-C untuk menyaring semua orang dewasa. Hal ini tentunya tidak mendukung penggantian perhitungan Friedewald dengan metode homogen.^{1,2}

Kedua adalah untuk memantau pengobatan penderita dislipidemia. Dalam pemantauan pengobatan dislipidemia, ada penderita – penderita tertentu yang dapat dipantau dengan penentuan LDL-C saja, seperti hiperkolesterolemis. Namun mengingat bahwa obat – obat penurun lipid umumnya tidak hanya menurunkan LDL-C tetapi juga

mempengaruhi kadar trigliserida dan HDL-C, maka klinisi juga menginginkan pemeriksaan seluruh profil lipid dalam banyak kasus.^{1,2}

Salah satu kelebihan metode homogen dibandingkan perhitungan Friedewald adalah kemampuannya untuk memeriksa LDL-C dalam spesimen nonpuasa. Hal ini akan mempermudah penanganan penderita. Harus dicatat bahwa semua perbandingan metode pemeriksaan LDL-C saat ini masih menggunakan spesimen puasa. Klasifikasi penderita dilaporkan lebih buruk pada keadaan *postprandial*. Miller dkk. tidak merekomendasikan spesimen nonpuasa karena adanya interferensi yang bervariasi antar individual.^{1,2}

BIAYA

LDL-C dapat dihitung tanpa biaya tambahan dari hasil pemeriksaan kolesterol total, HDL-C dan trigliserida. Bila menggunakan metode homogen, maka harga pemeriksaan profil lipid akan menjadi dua kali lipat karena biaya reagen *homogeneous assay* untuk LDL-C kurang lebih sama harganya dengan total ketiga parameter di atas. Bila klinisi hanya memerlukan pemeriksaan LDL-C tanpa profil lipid lainnya, *homogeneous assay* dan perhitungan Friedewald kira – kira membutuhkan reagen yang sama. Namun kecepatan pemeriksaan akan meningkat jika menggunakan satu metod direk saja dibandingkan tiga metode yang dibutuhkan untuk perhitungan Friedewald. Hal ini tentunya harus diperhitungkan dalam biaya keseluruhan.

RESUME

Metode Homogen melukiskan metode yang tidak memerlukan pemisahan antara label yang bebas dan terikat. Metode ini mempunyai kemampuan otomatisasi penuh dalam

penentuan LDL-C secara langsung. Selain itu juga memerlukan volume sampel yang kecil dan waktu pemeriksaan yang singkat, dan menggunakan pipet otomatis serta kendali waktu dan suhu yang lebih akurat. Keuntungan lainnya adalah dapat memeriksa spesimen yang non puasa dan dengan kadar trigliserida > 400 mg/dl.

Ada 5 metode homogen yakni Solubilization LDL-C assay (SOL) dari Kyowa Medex, Surfactan LDL-C assay (SUR) dari Daiichi Pure Chemicals, Protecting reagent LDL-assay (PRO) dari Wako Chemicals, Catalase LDL-C assay (CAT) dari Denka Seiken dan Calixarene LDL-C assay (CAL) dari International Reagents Corporation. Kelemahan metode ini menggunakan berbagai deterjen dan bahan kimia lain yang menyebabkan pemblokiran atau pelarutan kelas lipoprotein yang spesifik guna mencapai spesifitas untuk LDL. Kolesterol dalam LDL diukur secara enzimatik dalam kuvet yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for Measurements of LDL-Cholesterol: A Critical Assesment of Direct Measurements by Homogeneous Assay versus Calculation. *ClinChem* 2002; 48(2): 236-54.
2. Pranoto H, Edijanto SP. 2003. Pemeriksaan Kolesterol LDL Metode Homogen (Homogeneous Assay). Surabaya. Divisi Kimia Klinik Laboratorium/Instalasi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSU dr. Soetomo.
3. Miller WG, Waymack PP, Anderson FP. Performance of Four Homogeneous Direct Methods for LDL-Cholesterol. *Clin Chem*. 2002;48(3):489-98.
4. Esteban-Salán M, Guimón-Bardesi A, delaViuda-Unzueta JM. Analytical and Clinical Evaluation of two Homogeneous Assays for LDL-Cholesterol in Hyperlipidemic patients. *ClinChem*, 2000;46(8):1121-31.
5. Rifai Nader, Warnick .G, McNamara JR, et al . Measurements of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol in Serum: a Status Report. *ClinChem* .1992. 38(1).150-60.
6. Hardjoeno H. 2003. Interpretasi Hasil Tes Laboratorium Diagnostik. Makassar. Lembaga Penerbitan Universitas Hasanuddin (Lephass).
7. Fischbach Frances. A Manual of Laboratory dan Diagnostic Test. 6th ed. Phildelphia: Lippincott, 2002:467-75.
8. National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. Recommendations on Lipoprotein on Lipoprotein Measurements. NIH Publication No. 1995.1-57. www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/chol/lipoprot.pdf. aksestanggal 10 Juli 2008

LAMPIRAN

Tabel I: Karakteristik keandalan homogeneous assay untuk LDL-C ¹

Metode	CV %	Rentang mg/l	Recovery %			Bias *	
			LDL	VLDL	IDL	%	mg/l
SOL	0,7-3,1	2-4100	97-105	16	52-64	0,8-11,2	-60 - -140
SUR	≤ 3,1	4-10000	87	19	31-47	3,9-5,1	-48 - -80
PRO	≤ 1,2	10-30000	?	?	?	0,4	-14,6
CAT	≤ 1,76	70-5500	95	10	31	?	?
CAL	≤ 0,6	?-40000	?	?	?	?	^

Keterangan : * = dibandingkan dengan metode rujukan atau metode BQ

ekuivalen lainnya

? = tidak diketahui