

Presisi dan akurasi pengukuran HbA1c dengan metoda enzimatik berkorelasi baik dengan metoda HPLC, baik pada serum normal maupun abnormal. Metoda enzimatik HbA1c memiliki tingkat presisi dan akurasi sebaik metoda HPLC dan kemudahan pengukuran seperti metoda *immunoassay*, merupakan alasan metoda ini diperkirakan menjadi metoda yang sangat baik sebagai pengukuran rutin kadar HbA1c.<sup>7</sup>

Berikut merupakan beberapa varian Hb yang dapat menyebabkan gangguan pada hasil HbA1c.<sup>8</sup>

**Hb F berlebih**  
Hemoglobin F (HbF) merupakan komponen hemoglobin utama dalam sirkulasi darah janin. Setelah lahir, HbF ini akan menurun dengan cepat dan segera setelah itu digantikan dengan hemoglobin dewasa (hemoglobin A). Kadar HbF >10% dapat mempengaruhi nilai kadar HbA1c yang diperiksa.

#### Kelainan HbE

Kadar HbE akan meningkat dari substitusi *lysine* untuk *glutamic acid* pada posisi 26 dari rantai beta-globin. HbE merupakan hemoglobinopati kedua terbanyak di seluruh dunia, dan kebanyakan ditemukan di daerah Timur dan Asia Tenggara.

#### Kelainan HbS

HbS disebabkan oleh substitusi asam amino dari *glutamic acid* ke *valine* pada posisi 6 dari rantai beta-globin. HbS merupakan varian hemoglobin terbanyak di seluruh dunia, dan paling banyak ditemukan di Barat dan Utara Afrika. Kelainan HbS dapat menyebabkan positif bias pada hasil kadar HbA1c.

#### Kelainan HbD

HbD disebabkan oleh substitusi asam amino dari *glutamine* ke *glutamic acid* pada posisi 121 dari rantai beta-globin. HbD biasa ditemukan di Sikhs (wilayah Punjab), India.

#### HbE/beta thalassemia

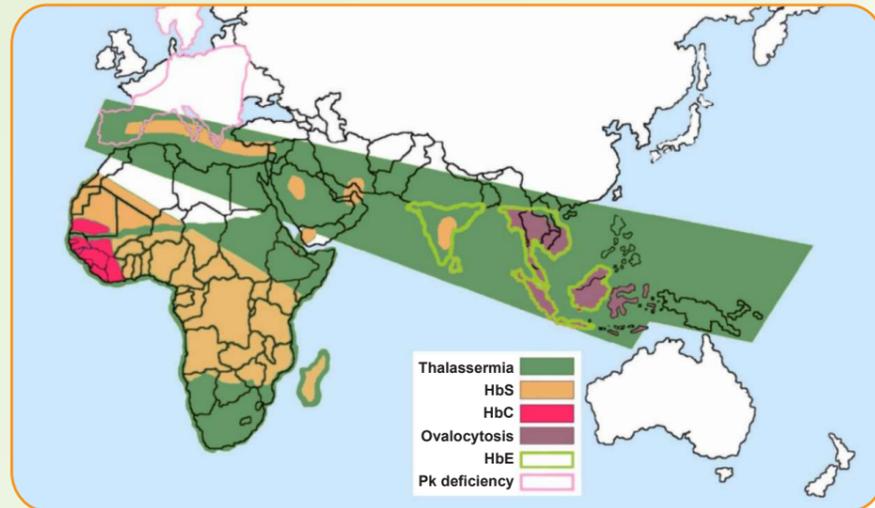
Hb E/beta thalassemia disebabkan oleh kombinasi dari Hb E dengan beta thalassemia.

#### Kelainan HbC

HbC disebabkan oleh substitusi dari *glutamic acid* ke *lysine* pada posisi 6 dari rantai beta-globin. HbC biasa ditemukan di Afrika Barat dan wilayah Karibia. HbC mungkin dapat menyebabkan bias positif.

#### Thalassemia

Thalassemia merupakan penyakit kelainan darah yang berasal dari kelainan genetik. Sintesis rantai globin tidak seimbang, sehingga menyebabkan produksi hemoglobin berkurang, kondisi eritrosit rentan dan berumur pendek.



Gambar 6. Pemetaan beberapa kelainan Hb di dunia

#### Kesimpulan

Diabetes melitus merupakan penyakit multi etiologi yang dapat mengakibatkan komplikasi penyakit pada tubuh. Jumlah penyandang diabetes melitus dari tahun ke tahun selalu meningkat, karena pola hidup metropolitan yang relatif tidak sehat bagi tubuh. Konsumsi glukosa yang berlebihan menjadi salah satu faktor penting pada meningkatnya jumlah penderita. Dengan pemeriksaan laboratorium yang rutin, komplikasi dari diabetes melitus dapat dicegah sedini mungkin. Salah satu parameter pemeriksaan penting diabetes melitus ialah HbA1c (hemoglobin glikat). Dengan memeriksa HbA1c minimal 2 kali dalam satu tahun, penderita diabetes melitus dapat mengontrol kadar glukosanya sebagai salah satu tindakan preventif terhadap timbulnya komplikasi.

#### Daftar Pustaka

- Soewondo, P. Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *J Indon Med Assoc.* 2011; 61: 474-81.
- American Diabetes Association. Diabetes basics. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/>. Diunduh pada 18 Maret 2013. pk. 14.00 wib.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31(1): S62-S67.
- Mahajan, R.D. & Mishra, B. Using Glycated Hemoglobin HbA1c for diagnosis of Diabetes mellitus: An Indian perspective. *Int J Biol Med Res* 2011; 2(2): 508-12.
- Ferri, S., Kim, S., Tsugawa, W. & Sode, K. Review of Fructosyl Amino Acid Oxidase Engineering Research: A Glimpse into the Future of Hemoglobin A1c Biosensing. *Journal of Diabetes Sci Tech.* 2009; 3(3): 585-92.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1): S11-S66.
- Izumi M, Oi K, Kuroda M. and Miyazawa Y. Evaluation of the Glycohemoglobin Enzyme Assay Reagent "Norudia HbA1C" for Automatic Analyzer. *JJCLA* 2009; 34(5): 1-14.
- Nasir NM, Thevarajah M & Yean CY. Hemoglobin variants detected by hemoglobin A1c (HbA1c) analysis and the effects on HbA1c measurements. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2010; 30(2): 86-90.

summit

**Kantor Pusat :**  
Gading Bukit Indah H/3  
Kelapa Gading Permai  
Jakarta

**Cabang :**  
Surabaya : Jl. Manyar Jaya XI/7  
Semarang : Graha Padma B2/24  
Yogyakarta : Ambarukmo no. 370

#### EDITORIAL

#### Peran pemeriksaan kadar HbA1c pada pengelolaan penderita diabetes melitus.

Sejak diperkenalkan pada tahun 1970-an parameter HbA1c sebagai bentuk ikatan antara molekul glukosa dan hemoglobin telah menarik perhatian para *diabetologist*. Banyak penelitian telah membuktikan manfaat parameter ini untuk memantau kadar glukosa seseorang selama 2-4 bulan terakhir sehingga mencerminkan status kontrol glikemik dan metabolik jangka panjang. Penelitian *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) di Amerika Serikat telah membuktikan manfaat pemeriksaan HbA1c untuk pemantauan penderita diabetes melitus tipe 1.<sup>1</sup> Hasil serupa didapatkan pula pada penelitian *United Kingdom Prospective Diabetes Study* di Eropa pada penderita diabetes melitus tipe 2.<sup>2</sup> Banyak perkumpulan profesi yang berkaitan dengan diabetes melitus termasuk juga *World Health Organization* (WHO) telah sepakat menganjurkan untuk menggunakan pemeriksaan kadar HbA1c pada pengelolaan pasien diabetes melitus. Tujuannya ialah untuk memantau status kontrol glikemik jangka lama, menjadi sasaran keberhasilan pengobatan untuk mencegah timbulnya penyulit dan menjadi integral pengelolaan pasien diabetes melitus. Kadar HbA1c <7.0 % menunjukkan status kontrol yang baik yang telah terbukti dapat menurunkan kejadian penyulit mikrovaskular serta makrovaskular. Kadar HbA1c antara 7.0 - 7.9 % menunjukkan status kontrol sedang dan kadar 8.0 % dianggap status kontrol yang buruk. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) dalam konsensus yang diterbitkan pada tahun 2002 dan diperbarui pada tahun 2011 juga sudah mengikutinya.<sup>3</sup> [Gambar 1]

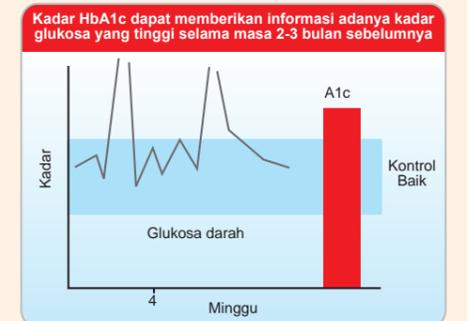
Meskipun demikian terdapat keterbatasan yang disebabkan kadar HbA1c dipengaruhi oleh kelainan genetik (thalasemia dan berbagai varian hemoglobin), kondisi klinis dengan perubahan usia dan jumlah eritrosit serta kadar hemoglobin, interferensi dengan zat lain seperti *carbamylated-Hb* pada

uremia, juga banyak obat-obatan.<sup>4-6</sup> Selain itu terdapat pula perbedaan hasil pemeriksaan HbA1c antar laboratorium yang menggunakan metoda berbeda. Ada 3 kelompok metoda pemeriksaan kadar HbA1c, yaitu pertama berdasarkan perbedaan muatan [(*ion exchange column chromatography, high performance liquid chromatography*), elektroforesis, *isoelectric focusing*], kedua berdasarkan perbedaan struktur [*affinity chromatography, immunoassay*], dan yang ketiga terbaru dengan analisis kimia (fotometris dengan enzimatik direk). Masing-masing metoda mempunyai kelebihan dan keterbatasannya. Oleh karena itu laboratorium dan klinisi perlu waspada dan bekerjasama untuk mencari kepastian bila menjumpai hasil pemeriksaan kadar HbA1c yang meragukan, tidak sesuai dengan keadaan klinis. Metoda pemeriksaan HbA1c yang dianjurkan adalah yang memberikan hasil dengan presisi dan akurasi tinggi dan tidak banyak memberikan kesalahan oleh karena adanya gangguan. Metoda enzimatik yang baru diperkenalkan tampaknya menjanjikan untuk dipergunakan secara rutin.<sup>7,8</sup>

*National Glycated Hemoglobin Standardization Panel* (NGSP) di Amerika Serikat bersama dengan *College of American Pathologist* (CAP) telah giat melakukan upaya pembakuan dan harmonisasi metoda pemeriksaan kadar HbA1c. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) telah berhasil membuat bahan rujukan (*reference material*) untuk pemeriksaan kadar HbA1c. Dianjurkan semua pemeriksaan kadar HbA1c merujuk ke bahan rujukan IFCC tersebut sehingga memenuhi syarat (mampu telusur (*traceability*)). Antara satuan % yang dipergunakan oleh DCCT dan IFCC ada perbedaan namun telah didapatkan korelasi antara keduanya.<sup>9</sup> Pada umumnya laboratorium di Indonesia menggunakan satuan % menurut DCCT. IFCC menganjurkan satuan mmol/mol.

Sejak pembakuan metoda, pemeriksaan

kadar HbA1c telah diperluas penggunaannya selain untuk memantau pengobatan juga untuk mendiagnosis diabetes melitus. Kadar HbA1c ≥6,5% dapat dipakai untuk mendiagnosis diabetes melitus asalkan klinis jelas atau kadarnya tetap tinggi setelah diulang pada hari lain, kadar 5,7 - 6,4 % menunjukkan peningkatan risiko diabetes melitus (pradiabetes) dan 4,0 - 5,6 % normal.<sup>10</sup> Namun masih ada ketidaksepakatan terutama di negara-negara dengan prevalensi kelainan hemoglobin tinggi.



Gambar 1. Pemantauan penderita diabetes melitus dengan pemeriksaan kadar HbA1c dan kadar glukosa darah yang menunjukkan status kontrol glikemik belum tercapai.

#### Daftar Pustaka:

- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329:977-983.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998; 352: 837-53.
- Perkeni. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni 2011 p.31-38.
- Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood.* 2008; 112: 4284 - 91.
- Lee KF, Szeto YT, Benzie IF. Glycohemoglobin measurement: methodological differences in relation to interference by urea. *Acta Diabetol* 2002; 39(1):35-9.
- Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA1c levels. *Indian J Endocr Metab.* 2012; 16: 526 - 31.
- How many HbA1c testing methods are available to clinical laboratories? <http://www.diazyme.com/products/reagents/dz168a-2.php> diunduh Mar 2013.
- Little RR, Rohlfing CL. HbA1c: An Overview of Current Analytical Testing Issues. *Clin Lab News* 2011;37(2). <http://www.aacc.org/publications/clin/2011/february/Pages/HbA1c.aspx>, diunduh pada Maret 2013.
- Sacks DB for the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of Hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005; 51: 681-3.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61.

Editor :  
Prof. Dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK (K)

## HbA1c (Glycated hemoglobin), parameter standar pengendalian penyakit diabetes melitus

Penyakit diabetes melitus (DM) akhir-akhir ini makin menonjol sebagai salah satu penyakit yang menyumbang angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Salah satu sebab meningkatnya jumlah penyandang diabetes melitus di dunia ialah dikarenakan gaya hidup yang tidak sehat. Prevalensi diabetes melitus dari tahun ke tahun terus meningkat secara drastis, berkorelasi dengan angka mortalitas yang cenderung meningkat. Hal ini disebabkan diabetes melitus memiliki banyak komplikasi penyakit yang mengikutinya, salah satunya penyakit yang mematikan ialah penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup> [Gambar 2]

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah, serta disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan fungsi insulin itu sendiri, atau berkurangnya produksi insulin atau kedua proses tersebut bersama-sama. Diabetes melitus dapat dibedakan menjadi 3 tipe utama, antara lain:<sup>2</sup>

1. *Juvenile diabetes, insulin-dependent diabetes melitus (IDDM)* atau disebut diabetes melitus tipe 1, yaitu: diabetes melitus yang disebabkan oleh kurang atau tidak adanya produksi insulin oleh pankreas.
2. *Non-insulin-dependent diabetes melitus (NIDDM)* atau disebut diabetes melitus tipe 2, yaitu: diabetes melitus yang disebabkan oleh resistensi kinerja insulin, sehingga penggunaan insulin oleh tubuh menjadi tidak efektif. Diabetes tipe 2 merupakan diabetes yang paling umum ditemukan pada pasien di seluruh dunia.
3. *Gestational diabetes* merupakan diabetes yang terjadi pada saat kehamilan. Diabetes gestasional dapat membahayakan janin atau ibu penderita.

Selain itu masih ada kelompok kelainan yang dimasukkan ke dalam tipe ke-4, tipe-tipe diabetes lainnya, antara lain:<sup>3</sup>

- a) Kelainan genetik sel  $\beta$ , yaitu tipe diabetes yang spesifik secara genetik terjadi kelainan pada sel  $\beta$  pankreas. Beberapa wujud diabetes dapat dikaitkan dengan adanya cacat monogenetik pada fungsi sel  $\beta$ . Tipe-tipe diabetes ini sering ditandai dengan timbulnya hiperglikemia pada usia dini (umumnya sebelum usia 25

tahun) yang dikenal sebagai *maturity-onset diabetes of the young* (MODY).

- b) Kelainan genetik pada aktivitas insulin dimana diabetes terjadi karena ketidaknormalan aktivitas insulin secara genetik. Ketidaknormalan metabolik dikaitkan dengan mutasi dari reseptor insulin yang berasal dari hiperinsulinemia dan hiperglikemia sederhana.
- c) Penyakit eksokrin pankreas. Setiap proses yang melukai pankreas dapat menyebabkan diabetes, antara lain: pankreatitis, trauma, infeksi, pankreatektomi, dan karsinoma pankreas.
- d) Endokrinopati. Beberapa hormon seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon dan *epinephrine* dapat menghambat aktivitas insulin. Kelebihan hormon tersebut dapat menyebabkan terjadinya diabetes.
- e) Diabetes yang terjadi karena obat atau kimiawi. Banyak obat yang dapat mengganggu sekresi insulin. Obat-obat tersebut mungkin tidak secara langsung menyebabkan diabetes, namun dapat memicu diabetes pada individu dengan resistensi insulin.
- f) Infeksi. Virus tertentu telah dikaitkan dengan kerusakan sel  $\beta$ . Diabetes ini dapat terjadi pada pasien dengan rubella kongenital.
- g) Diabetes yang terjadi karena dimediasi oleh kekebalan tubuh (*immune system*), yaitu pada sindrom "*stiff-man*" dan reseptor antibodi yang memiliki reseptor anti-insulin.
- h) Sindrom genetik lainnya kadang-kadang dikaitkan dengan diabetes. Banyak sindrom genetik yang disertai dengan peningkatan insiden diabetes melitus, termasuk kelainan kromosom pada sindrom Down, sindrom Klinefelter, dan sindrom Turner. [Gambar 3]

Jika penyandang diabetes melitus tidak mengontrol gaya hidup dan pola makannya, maka akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Apabila hiperglikemia berlangsung pada waktu yang sangat lama, akan menyebabkan komplikasi kerusakan serius pada sistem tubuh kita, terutama pada saraf, mata atau pembuluh darah. Oleh karena itu, para penyandang diabetes melitus harus mampu mengontrol kadar glukosa darah agar tidak terjadi komplikasi yang serius. Hasil studi *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)

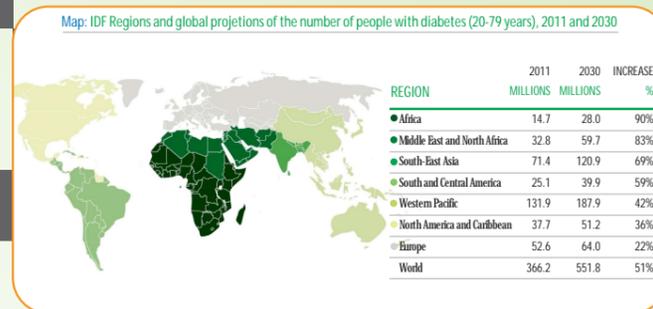
melaporkan bahwa pengobatan dini dan kontrol yang baik dari diabetes melitus tipe 2 dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas dengan mengurangi risiko komplikasi kronis dari diabetes tersebut. Salah satu cara terbaik dalam pengontrolan diabetes melitus ialah dengan melakukan pemeriksaan laboratorium secara rutin disamping mengedepankan pola hidup sehat. Salah satu dari parameter yang dapat digunakan ialah kadar HbA1c (hemoglobin glikat). Setiap penurunan 1% kadar HbA1c, dikaitkan dengan penurunan risiko kematian akibat diabetes melitus sebesar 21%, penurunan kejadian infark miokard sebesar 14%, dan penurunan komplikasi mikrovaskular sebesar 37%.<sup>1</sup>

### HbA1c sebagai parameter kontrol diabetes melitus

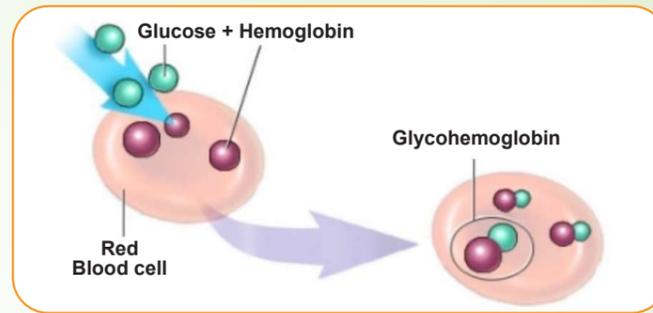
Hemoglobin glikat (HbA1c) merupakan zat yang terbentuk dari reaksi kimia antara glukosa dan hemoglobin, melalui reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan *N-terminal valine* pada rantai beta hemoglobin A. Glukosa membentuk ikatan *aldimine* dengan N H<sub>2</sub>- dari *valine* dalam rantai beta, kemudian terjadi reaksi Amadori yang mengubah formasi tersebut sehingga menjadi ketoamin yang stabil.<sup>4,5</sup> HbA1c normal terbentuk dalam tubuh dan akan disimpan dalam eritrosit, yang nantinya akan terurai secara bertahap bersama dengan berakhirnya masa hidup eritrosit. Pembentukan ikatan HbA1c terjadi secara lambat dan akan terurai bersamaan dengan umur eritrosit yaitu sekitar 3-4 bulan. Jumlah hemoglobin yang terglukasi bergantung pada jumlah glukosa darah yang tersedia. Jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama, eritrosit akan tersaturasi dengan glukosa sehingga menghasilkan HbA1c.<sup>4,6</sup>

Karena kadar glukosa yang menempel pada hemoglobin sangat stabil, maka HbA1c dijadikan salah satu parameter diabetes melitus di seluruh dunia. HbA1c menggambarkan kadar glukosa darah rata-rata selama periode 3-4 bulan. Jumlah HbA1c yang terbentuk sesuai dengan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar HbA1c digunakan untuk status kontrol glukosa jangka panjang pada penyandang diabetes melitus. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan untuk dilakukan setiap 3 bulan sekali atau 4 kali dalam setahun, atau setidaknya tidaknya minimal 2 kali dalam setahun.<sup>6</sup> [Gambar 4]

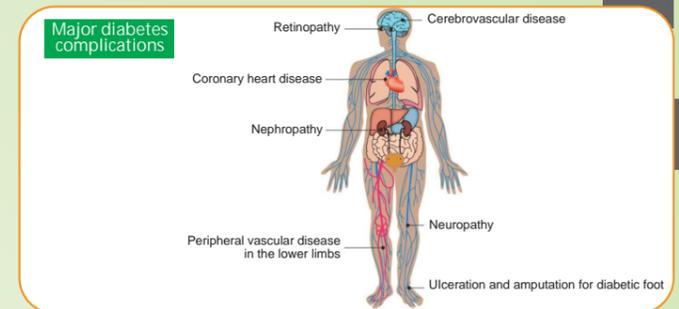
*The International Diabetes Federation* dan *American College of Endocrinology* merekomendasikan nilai HbA1c di bawah 6.5%, sedangkan *American Diabetes Association*



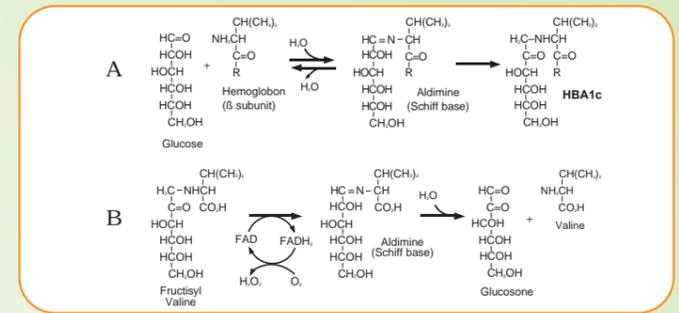
Gambar 2. Pemetaan prevalensi penderita diabetes melitus di dunia



Gambar 4. Skema sederhana pembentukan HbA1c (Hemoglobin glikat)



Gambar 3. Komplikasi diabetes melitus



Gambar 5. Reaksi kimia pada sintesis dan pemeriksaan HbA1c dengan FAOD<sup>6</sup>

merekomendasikan nilai HbA1c di bawah 7.0% untuk hampir semua pasien yang menunjukkan status kontrol glikemik yang baik. Nilai kadar HbA1c di atas 8.0% menunjukkan status kontrol yang kurang baik. Namun, klinisi harus dapat mempertimbangkan setiap keadaan kesehatan, risiko hipoglikemia, dan risiko penyakit lainnya saat menentukan target dari nilai HbA1c. Pasien dengan risiko komplikasi mikrovaskular yang tinggi mungkin akan mendapat manfaat dari menurunkan kadar HbA1c di bawah 7%.<sup>4,5</sup>

### Nilai rekomendasi HbA1c pada orang dewasa<sup>5</sup>

1. Penurunan HbA1c 7.0% telah menunjukkan terjadinya penurunan komplikasi mikrovaskular dari diabetes, dan jika diimplementasi segera setelah diagnosis diabetes, berkorelasi dengan penurunan penyakit mikrovaskular dalam jangka panjang.
2. Nilai sasaran HbA1c (6.5%) yang lebih ketat dapat disarankan kepada beberapa individu pasien, jika hal ini dapat dicapai tanpa adanya hipoglikemia atau efek samping lainnya dari pengobatan.
3. Pengurangan nilai sasaran HbA1c (<8.0%), dapat berguna untuk pasien dengan riwayat hipoglikemia, harapan hidup yang kecil, mikrovaskular lanjutan atau komplikasi mikrovaskular.

Diabetes melitus merupakan penyakit

yang memiliki banyak komplikasi yang berbahaya. Oleh sebab itu, pemeriksaan laboratorium yang dapat menghitung kadar glukosa darah dalam jangka cukup panjang akan menjadi penanda yang lebih baik. Beberapa studi secara konsisten memperlihatkan korelasi yang kuat antara retinopati dengan kadar HbA1c, sedangkan berkorelasi buruk dengan kadar glukosa puasa. Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa kelebihan, antara lain: pengambilan sampel yang mudah dan dapat diambil kapanpun tanpa perlu puasa selama 8-14 jam, sampel relatif stabil di temperatur ruangan (dibandingkan dengan Kadar Glukosa Puasa dimana memerlukan puasa dan sampel yang tidak stabil pada suhu ruang).<sup>4</sup>

Selama ini pengukuran kadar HbA1c secara umum dilakukan di laboratorium klinik menggunakan sejumlah sistem pengukuran yang berbeda, antara lain *High-performance liquid chromatography* (HPLC), *immunoassay* dan *boronate affinity*. Metoda *immunoassay*, akhir-akhir ini menjadi sangat populer, dapat dikerjakan dengan alat kimia klinik dengan jumlah sampel yang banyak dalam waktu singkat. Namun hasilnya dipengaruhi oleh keberadaan varian dari hemoglobin. Metoda *immunoassay* dilaporkan menyebabkan kontaminasi pada kuvet alat kimia klinik otomatis yang dihasilkan dari latex dari reagensia yang digunakan. Metoda HPLC meski relatif mahal, banyak digunakan oleh laboratorium. HPLC memiliki

produktifitas dan akurasi hasil yang tinggi, serta relatif lebih tidak dipengaruhi oleh varian hemoglobin. Namun, HPLC membutuhkan investasi alat khusus, staf yang terlatih dan pengerjaan sampel yang cukup lama.<sup>7</sup>

Saat ini telah dikembangkan metode baru yaitu metoda enzimatik untuk pengukuran HbA1c. Tes tersebut berdasarkan pada enzim *fructosyl amino acid oxidase* (FAOD). FAOD sendiri diharapkan menjadi komponen penting bagi pemeriksaan glikoprotein.<sup>6</sup> [Gambar 5]

Pengukuran HbA1c dengan menggunakan metoda enzimatik yaitu berdasarkan pengukuran dari *N-terminal fructosyl valine* (f-Val). Pengukuran berdasarkan FAOD telah diadaptasikan ke alat kimia klinik otomatis, sehingga dapat dilakukan secara cepat dengan jumlah sampel yang besar. Pengukuran dengan sistem enzimatik memiliki reproduktibilitas dan akurasi yang sama dengan metoda HPLC, serta dengan tingkat kemudahan yang sama dengan metoda *immunoassay*. Selain itu, tidak seperti metoda *immunoassay*, sistem enzimatik ini tidak terganggu oleh efek dari keberadaan varian hemoglobin.<sup>6</sup>

Hasil pengukuran dengan metoda enzimatik HbA1c tidak terpengaruh oleh Hb abnormal, karena menggunakan reaksi yang spesifik pada f-VH (*fructosyl-valine-histidine*). Reaksi spesifik pada f-VH adalah standar acuan pemeriksaan HbA1c di dunia yang direkomendasikan oleh *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC).<sup>7</sup>