



## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Talasemia**

##### **2.1.1 Definisi dan Etiologi**

Talasemia adalah suatu penyakit keturunan autosomal resesif yang disebabkan oleh tidak adanya produksi satu atau dua jenis rantai globin. Gangguan tersebut dapat mempengaruhi kualitas dan kuantitas produksi darah (Husna *et al.*, 2017). Talasemia disebabkan oleh adanya mutasi pada gen  $\alpha$  (*HBA1/HBA2*) dan  $\beta$  globin (*HBB*) (Angastiniotis & Lobitz, 2019). Jika terdapat kelainan pada produksi rantai  $\alpha$ -globin, maka seseorang dikatakan sebagai penderita  $\alpha$ -Talasemia. Jika kelainan terjadi pada rantai globin- $\beta$ , maka orang tersebut dikatakan sebagai penderita  $\beta$ -Talasemia (Kemenkes, 2022). Mutasi yang terjadi pada penderita Talasemia dapat menyebabkan anemia hereditas karena adanya penurunan sintesis hemoglobin dan kelangsungan hidup sel darah merah (Husna *et al.*, 2017).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Salah satu kelainan hemoglobin bawaan yang paling umum adalah Talasemia. Sekitar 5,2% dari populasi dunia merupakan pembawa sifat atau karier Talasemia. Setiap tahun, 330.000 bayi lahir dengan Talasemia Mayor. Pada tahun 2020, terdapat 10.647 pasien Talasemia Mayor yang terdaftar di seluruh Indonesia. Distribusi pasien Talasemia Mayor di provinsi Jawa Timur sendiri cukup tinggi, yaitu sebanyak 627 orang (Kemenkes, 2022).

### 2.1.3 Klasifikasi

Talasemia secara klinis terbagi menjadi Talasemia Mayor, Intermedia, dan Minor. Talasemia Mayor adalah keadaan dimana kedua gen pada globin mengalami mutasi sehingga tidak dapat memproduksi rantai beta globin. Talasemia Intermedia adalah keadaan dimana kedua gen mengalami mutasi tetapi masih bisa memproduksi sedikit rantai beta globin. Derajat anemia pada Talasemia Intermedia bergantung pada derajat mutasi gen yang terjadi (Haq *et al.*, 2023). Talasemia Minor atau pembawa sifat terjadi karena kelainan pada satu gen, tanpa gejala atau hanya anemia ringan (Rujito, 2019). Secara genetik, Talasemia dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu  $\alpha$ -Talasemia dan  $\beta$ -Talasemia.  $\alpha$ -Talasemia disebabkan karena adanya delesi atau mutasi pada gen  $\alpha$ -globin yang terletak di kromosom 16, sedangkan  $\beta$ -Talasemia disebabkan oleh berbagai mutasi pada gen  $\beta$ -globin di kromosom 11 (Pambajeng *et al.*, 2024).

### 2.1.4 Patofisiologi Talasemia Beta Mayor

Pada orang dewasa, hemoglobin utama adalah HbA yang terdiri dari dua rantai globin alfa dan dua rantai globin beta, sedangkan pada janin terdapat HbF dengan dua rantai globin alfa dan dua rantai globin gamma. Pada Talasemia Beta, produksi rantai globin beta berkurang, menyebabkan kelebihan rantai globin alfa yang menjadi ciri khas patogenesisnya (Paloma, 2022). Rantai globin alfa yang berlebih mengendap dalam prekursor sel darah di sumsum tulang dan sel progenitor di darah tepi, mengganggu pematangan eritroid, serta memperpendek masa hidup eritrosit, sehingga menyebabkan anemia (Susanah, 2022). Anemia dapat memicu proliferasi eritrosit di sumsum tulang, mengakibatkan ekspansi sumsum tulang yang berdampak pada deformitas tulang, gangguan pertumbuhan, dan metabolisme.

Selain itu, anemia menyebabkan splenomegali karena sel darah abnormal terperangkap dan dihancurkan oleh sistem fagosit. Hiperplasia sumsum tulang juga dapat meningkatkan penyerapan dan penumpukan zat besi (Cappellini *et al.*, 2022). Transfusi darah rutin pada penderita Talasemia juga dapat menimbulkan *iron overload* yang dapat menyebabkan hemosiderosis sehingga terjadi gangguan pada berbagai organ seperti hati, jantung, dan organ endokrin (Salsabila *et al.*, 2019).

#### Patofisiologi



**Gambar 2.1** Patofisiologi Talasemia Beta Mayor

#### 2.1.5 Manifestasi Klinis Talasemia Beta Mayor

Gejala Talasemia meliputi badan lemah, kulit kekuningan (jaundice), urin gelap, cepat lelah, denyut jantung meningkat, tulang wajah abnormal, pertumbuhan terhambat, serta perut membuncit akibat pembesaran hati (hepatomegali) dan limpa (splenomegali) (Kemenkes, 2022). Pembawa sifat Talasemia umumnya tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami anemia ringan. Pada Talasemia Mayor, gejala muncul pada usia 6–24 bulan, sedangkan Talasemia Intermedia memiliki gejala lebih ringan, biasanya muncul pada usia 2–6 tahun yang berupa anemia ringan, gangguan tumbuh kembang, dan risiko komplikasi seperti perubahan bentuk tulang, osteoporosis, serta splenomegali (Cappellini *et al.*, 2022).

### 2.1.6 Penegakan Diagnosis Talasemia Beta Mayor

Diagnosis Talasemia dilakukan berdasarkan tiga kriteria utama, yaitu kriteria klinis, kriteria laboratorium, dan kriteria DNA. Pada anamnesis, pasien mengeluhkan pucat yang berlangsung lama, dimana usia awitan terjadinya pucat penting untuk diagnosis. Karakteristik fisik yang sering ditemukan pada pasien Talasemia yang bergantung pada transfusi meliputi kulit pucat, sklera kuning (ikterik), wajah khas *Cooley* (dahi menonjol, mata sipit, jarak mata lebih lebar, rahang atas membesar, gigi tidak rata), pembesaran hati dan limpa (hepatosplenomegali), gagal tumbuh, malnutrisi, tubuh pendek, keterlambatan pubertas, serta perubahan warna kulit menjadi lebih gelap (hiperpigmentasi) (Kemenkes, 2018).

Pada pemeriksaan laboratorium, yaitu darah lengkap dapat diketahui kadar hemoglobin kurang dari 7 g/dL. Pemeriksaan indeks eritrosit juga penting dalam skrining untuk mendeteksi pembawa sifat Talasemia. Gambaran darah tepi menunjukkan anisositosis dan poikilositosis yang nyata (termasuk fragmentosit dan tear-drop), mikrositik hipokrom, *basophilic stippling*, badan *pappenheimer*, sel target, dan eritrosit berinti (menunjukkan defek hemoglobinisasi dan diseritropoiesis). Total hitung dan neutrofil meningkat. Selain itu, terdapat beberapa pemeriksaan lain yang dapat dilakukan, yaitu *Red Cell Distribution Width* (RDW), retikulosit, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), Elektroforesis, dan Analisis DNA (Rujito, 2019).

### 2.1.7 Tatalaksana Talasemia Beta Mayor

#### A. Transfusi Darah

Transfusi darah dilakukan jika kadar Hb  $<7$  gr/dL setelah dua pemeriksaan dengan selang waktu lebih dari 2 minggu, tanpa infeksi, trauma, atau penyakit kronis lainnya. Volume darah yang ditransfusikan tergantung kadar Hb. Jika Hb  $>6$  gr/dL, maka volume transfusi 10-15 mL/kg/kali dengan kecepatan 5 mL/kg/jam. Jika Hb  $<6$  gr/dL atau terdapat gagal jantung, maka volume transfusi diturunkan menjadi 2-5 mL/kg/kali dengan kecepatan 2 mL/kg/jam untuk menghindari kelebihan cairan.

#### B. Pemberian Kelasi Besi

Transfusi berulang dapat menyebabkan penumpukan besi yang tidak bisa dikeluarkan secara alami oleh tubuh, sehingga memerlukan kelator besi. Kelasi diberikan jika kadar ferritin serum  $>1000$  ng/mL, saturasi transferin  $>70\%$ , atau setelah 10-20 kali transfusi. Terdapat 3 jenis obat kelator utama yang biasa digunakan, yaitu Deferoksamin dengan dosis 30-60 mg/kgBB secara subkutan atau intramuskular setiap 8-12 jam per hari, dilakukan 5-7 kali per-minggu. Deferiprone diberikan sebanyak 75-100 mg/kg per hari yang dibagi dalam 3 dosis dan dikonsumsi secara oral setelah makan. Deferasirox dengan dosis 20-40 mg/kgBB dapat diminum dengan jus atau sebelum makan.

#### C. Splenektomi

Splenektomi adalah tindakan pengangkatan limpa. Tindakan ini tidak disarankan jika transfusi rutin sejak dini dapat dilakukan secara adekuat.

#### D. Suplementasi Nutrisi

Nutrisi pada pasien Talasemia perlu diperhatikan untuk mengatasi *iron overload* akibat transfusi, dengan fokus pada kalsium, vitamin D, folat, trace mineral (tembaga, zinc, selenium), dan antioksidan (vitamin C dan E). Suplementasi vitamin D sebanyak 50.000 IU seminggu direkomendasikan jika kadar 25-hidroksi vitamin D <20 ng/dL. Vitamin E dapat diberikan dengan dosis 10 mg/kg atau 2 x 200 IU/hari selama 4 minggu untuk meningkatkan kadar hemoglobin. Vitamin C mendukung metabolisme besi dan meningkatkan efektivitas deferoksamin (DFO) dengan dosis 2-3 mg/kg/hari.

#### 2.1.8 Komplikasi Talasemia Beta Mayor

Penyakit Talasemia sendiri membawa banyak sekali komplikasi kepada penderitanya. Hal ini terjadi biasanya terjadi karena beberapa faktor, yaitu keadaan anemia kronik, tranfusi darah yang berulang, atau kelebihan zat besi akibat rendahnya kepatuhan atau keterbatasan dalam menggunakan obat kelasi besi (Kristanty, 2021). Transfusi darah secara rutin pada penderita Talasemia Beta Mayor dapat menimbulkan *iron overload* yang menyebabkan gangguan pada berbagai organ seperti hati, jantung, dan organ endokrin (Salsabila *et al.*, 2019). Beberapa komplikasi yang mungkin timbul meliputi hepatitis akibat transfusi darah jangka panjang, penipisan kortikal dan distorsi tulang karena hematopoiesis ekstramedular, serta gagal jantung akibat anemia berat, kardiomiopati, dan aritmia. Hepatosplenomegali dapat terjadi karena hematopoiesis ekstramedular dan kelebihan zat besi akibat transfusi (Paloma, 2022).

Pembesaran limpa juga menyebabkan turunnya nafsu makan, sehingga kondisi tersebut dapat menyebabkan gangguan penyerapan dan penggunaan zat-zat

gizi yang pada akhirnya menyebabkan gangguan pertumbuhan juga penurunan imunitas tubuh (Salsabila *et al.*, 2019). Kelebihan zat besi tanpa kelasi dapat menyebabkan hemokromatosis primer yang berdampak pada endokrin (Paloma, 2022). Defisiensi endokrin akibat kelebihan zat besi dapat mengakibatkan hipotiroidisme, hipogonadisme, defisiensi hormon pertumbuhan (*Growth Hormone*), serta gangguan pada GH-IGF-1 *axis* (Fung *et al.*, 2023). Komplikasi endokrin yang lainnya adalah intoleransi glukosa yang disebabkan penumpukan besi pada pankreas sehingga mengakibatkan diabetes (Salsabila *et al.*, 2019). Salah satu marker kelebihan zat besi adalah kadar hepcidin.

## 2.2 Hepcidin

### 2.2.1 Definisi

Homeostasis besi di dalam tubuh dapat berjalan dengan baik apabila terdapat pengaturan absorpsi, distribusi, penyimpanan, dan daur ulang besi. Hepcidin merupakan salah satu zat terpenting dalam regulasi kadar besi di dalam tubuh. Hepcidin adalah protein 25-amino-acid dengan delapan residu sistein dan 4 ikatan disulfida yang terdapat pada banyak spesies. Ekspresi hepcidin ini dikode oleh gen HAMP (*Hepcidin Antimicrobial Peptide*), yang dapat memproduksi 84-amino-acid preprohormon yang akan menjadi hormon matur hepcidin-25 (Perdana & Jacobus, 2015). Hepcidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepcidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat

besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepcidin menurun ketika saturasi besi rendah (Khare *et al.*, 2024).

### 2.2.2 Mekanisme Penyerapan Besi

Besi terdiri dari dua jenis, yaitu besi heme dari sumber hewani dan besi non-heme dari sumber nabati atau makanan yang difortifikasi. Proses absorpsi dimulai di lambung dengan bantuan asam lambung dan enzim proteolitik. Besi heme diserap melalui reseptor HCP-1 (*Heme Carrier Protein-1*) di duodenum, sedangkan besi non-heme memerlukan DMT-1 (*Divalent Metal Transporter 1*) sebagai transporter setelah ion  $Fe^{3+}$  dikonversi menjadi  $Fe^{2+}$  oleh DcytB (*Duodenal Cytochrome B*). Penyerapan besi diatur oleh DMT-1 yang meningkat saat tubuh kekurangan besi dan menurun jika cadangan besi berlebih (Wibowo *et al.*, 2021).

Hepcidin adalah hormon peptida yang dibentuk di hepar dan berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis besi dalam tubuh. Hepcidin mengatur kadar besi plasma dan distribusi besi di jaringan dengan menghambat absorpsi besi di usus, pelepasan dari makrofag, dan mobilisasi besi dari hepar. Hepcidin akan berikatan dengan ferroportin untuk menurunkan regulasi ferroportin serta menghilangkannya dari permukaan sel. Penurunan aktivitas dari ferroportin menyebabkan penurunan pelepasan zat besi ke sirkulasi. Oleh karena itu, hepcidin juga berpotensi untuk meregulasi ekskresi besi melalui pengelupasan enterosit (serta ferritin di dalamnya) sehingga dapat keluar dari tubuh maupun feses. Apabila kadar hepcidin rendah, ferroportin akan dapat bekerja sehingga  $Fe^{2+}$  dapat dilepaskan dari enterosit, dimana akan dioksidasi lagi menjadi  $Fe^{3+}$  untuk berikatan pada protein transferin di sirkulasi (Wibowo *et al.*, 2021).

Besi di dalam sirkulasi berikatan dengan protein transferin, yang berfungsi sebagai kalesi besi agar mudah diserap, mencegah pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan memfasilitasi transportasi besi ke dalam sel. Transferin memiliki dua jenis reseptor, TfR1 dan TfR2 yang terdapat pada membran eritroblas. Regulasi sintesis reseptor transferin dan ferritin bergantung pada status besi tubuh (Wibowo *et al.*, 2021). Ikatan besi transferrin yang jenuh akibat kelebihan besi dalam tubuh akan menimbulkan kompartemen besi tambahan yang disebut *Non-Transferrin-Bound Iron* (NTBI) dalam sirkulasi darah. NTBI bersifat toksik dibandingkan besi yang terikat pada Tf. Di antara fraksi NTBI, *Labile Plasma Iron* (LPI) merupakan bentuk yang paling beracun. Berbeda dengan besi yang terikat pada Tf, NTBI tidak bergantung pada TfR dalam proses masuk ke dalam sel, sehingga besi yang dihasilkan dapat terdistribusi secara difus ke seluruh organ tanpa bergantung pada keberadaan TfR (Origa, 2017).

### **2.2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Aktivitas Hpcidin**

Aktivitas kerja dari hepcidin dipengaruhi oleh tingkat sintesisnya. Kondisi yang dapat meningkatkan sintesis hepcidin dikenal sebagai faktor positif, misalnya adanya proses inflamasi dan meningkatnya cadangan zat besi dalam tubuh. Sebaliknya, faktor negatif merupakan kondisi yang dapat menurunkan sintesis hepcidin, seperti hipoksia, anemia, peningkatan aktivitas eritropoiesis, dan rendahnya cadangan zat besi dalam tubuh (Rasyid, 2021). Pasien Talasemia Beta Mayor umumnya mengalami penurunan regulasi hepcidin yang dapat menyebabkan kelebihan zat besi (Chaithra, 2023).

#### 2.2.4 Pengukuran Kadar Serum Hcpidin

Metode pemeriksaan kadar serum hepcidin pada penelitian ini menggunakan teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Pada metode ini, antibodi spesifik terhadap hepcidin telah dilapiskan pada permukaan *microplate*. Sampel yang mengandung hepcidin akan berikatan dengan antibodi tersebut, kemudian diikuti dengan penambahan antibodi deteksi dan enzim konjugat sehingga membentuk kompleks imun. Penambahan substrat akan menghasilkan perubahan warna yang intensitasnya sebanding dengan konsentrasi hepcidin dalam sampel.

Prosedur pemeriksaan dimulai dengan penambahan larutan standar dan sampel ke dalam masing-masing *well microplate*, kemudian diinkubasi dan dicuci untuk menghilangkan komponen yang tidak berikatan. Selanjutnya dilakukan penambahan antibodi deteksi, diikuti dengan enzim konjugat, kemudian diinkubasi dan dicuci kembali. Setelah itu, ditambahkan substrat untuk menghasilkan perubahan warna, yang kemudian dihentikan dengan penambahan *stop solution*. Intensitas warna yang terbentuk diukur sebagai nilai *optical density* (OD) menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm.

Nilai konsentrasi hepcidin diperoleh dengan membandingkan nilai OD sampel terhadap kurva standar yang telah dibuat dari larutan standar dengan konsentrasi tertentu. Hasil pemeriksaan umumnya dinyatakan dalam satuan pg/mL, yang kemudian dapat dikonversi ke ng/mL ( $1 \text{ ng/mL} = 1000 \text{ pg/mL}$ ) untuk memudahkan interpretasi. Berdasarkan literatur, kadar hepcidin normal berkisar antara 15–50 ng/mL, sehingga nilai dibawah rentang tersebut dikategorikan rendah (Sari *et al.*, 2024).

## **2.3 Tinggi Badan dan Berat Badan**

### **2.3.1 Definisi Tinggi Badan dan Berat Badan**

Tinggi badan dan berat badan merupakan parameter antropometri dasar yang biasanya digunakan untuk menilai kondisi pertumbuhan dan status gizi seseorang (Megantoro & Hidayat, 2023). Tinggi badan didefinisikan sebagai jarak vertikal dari tumit hingga puncak kepala seseorang yang berdiri tegak dan biasanya dinyatakan dalam satuan centimeter (cm) (Digssie *et al.*, 2018). Berat badan adalah salah satu parameter yang memberikan gambaran massa tubuh dan dinyatakan dalam satuan kilogram (kg) (Rahman *et al.*, 2017). Berat badan mencerminkan keseimbangan antara asupan nutrisi dan pengeluaran energi dalam jangka pendek, sedangkan tinggi badan menggambarkan pertumbuhan linear yang dipengaruhi oleh asupan nutrisi dalam jangka panjang (Kemenkes, 2023).

Tinggi badan dan berat badan seseorang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor eksternal seperti, sosial & ekonomi, serta faktor internal yang mencakup usia, jenis kelamin, asupan nutrisi, perilaku, aktivitas fisik, dan penyakit yang dialami individu (Upadhyay, 2017). Pasien Talasemia Beta Mayor umumnya mengalami defisiensi nutrisi karena adanya proses hemolitik, peningkatan kebutuhan nutrisi, dan morbiditas yang menyertainya seperti kelebihan besi, dan penggunaan kelasi besi yang dapat mempengaruhi tinggi badan dan berat badan (Kemenkes, 2018).

### **2.3.2 Cara Pengukuran Tinggi Badan dan Berat Badan**

Tinggi badan dan berat badan merupakan variabel yang banyak digunakan dalam menentukan status gizi dan status kesehatan seseorang. Tinggi badan diukur menggunakan alat berupa stadiometer dengan posisi berdiri tegak tanpa alas kaki,

memastikan bagian tumit, pantat, dan punggung menempel pada bidang vertikal serta kepala sejajar dengan pandangan mengarah ke depan. Berat badan seseorang dapat diketahui dengan beberapa cara, namun yang paling sederhana adalah melakukan penimbangan menggunakan timbangan berat badan. Timbangan berat badan yang digunakan dapat berupa timbangan digital maupun timbangan jarum. Pengukuran berat badan dilakukan tanpa alas kaki dan mengenakan pakaian yang ringan.

### **2.3.3 Indeks Massa Tubuh**

Penilaian berat badan pada pasien dewasa umumnya tidak dilakukan secara terpisah, tetapi dikombinasikan dengan pengukuran tinggi badan melalui perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT) untuk menilai status gizi (Wu *et al.*, 2024). IMT memungkinkan penilaian kondisi undernutrisi, normal, maupun overnutrisi secara cepat. Pada pasien Talasemia Beta Mayor, penggunaan IMT dapat membantu memberikan gambaran kondisi berat badan secara lebih proporsional, karena pasien Talasemia sering mengalami gangguan status gizi dan perubahan komposisi tubuh. Namun, IMT memiliki keterbatasan dalam menggambarkan kondisi tersebut secara menyeluruh. Gangguan status gizi dan perubahan komposisi tubuh tetap dapat terjadi meskipun nilai IMT pasien berada dalam kategori normal (Lidoriki *et al.*, 2022). Menurut WHO, IMT merupakan salah satu indikator status gizi pada orang dewasa yang paling banyak digunakan dan satu-satunya parameter dengan data yang dapat dibandingkan secara luas (Andrew *et al.*, 2023).

IMT dihitung menggunakan rumus matematis yang dinyatakan sebagai berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter) (Hasibuan, 2021). Indeks Massa Tubuh (IMT) digunakan sebagai indikator

pengukuran yang sering dilakukan untuk mengidentifikasi status gizi dalam kategori normal atau tidak normal pada individu. Status gizi berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) terbagi menjadi empat kategori, yaitu *underweight* atau berat badan kurang ( $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), *overweight* atau berat badan lebih ( $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ ), dan obesitas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (CDC & WHO, 2024).

#### 2.4 Hubungan Hepsidin dengan Tinggi Badan dan Berat Badan

Pengobatan utama penderita Talasemia Beta Mayor adalah transfusi darah secara berulang untuk mengembalikan fungsi hemoglobin sebagai pembawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh (Fianza *et al.*, 2021). Namun, transfusi darah berulang dapat mengakibatkan kelebihan zat besi dalam tubuh. Serum hepsidin merupakan salah satu penanda kelebihan zat besi dalam darah (Chaithra *et al.*, 2023). Hepsidin merupakan hormon peptida yang disintesis di hati dan berfungsi sebagai regulator utama dalam metabolisme zat besi (Khare *et al.*, 2024). Zat berlebih pada tubuh dapat menimbulkan reaksi radikal bebas yang bersifat sitotoksik sehingga mempercepat kerusakan sel. Hal ini disebabkan karena kapasitas protein untuk mengikat besi menjadi jenuh, khususnya spesies yang dikenal sebagai besi plasma labil yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) oksigen reaktif. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya kerusakan organel dan kematian sel, terutama hepatosit, kardiomyosit, dan sel-sel kelenjar endokrin (Hawa *et al.*, 2023).

Kelebihan zat besi yang terjadi secara kronis pada pasien Talasemia Beta Mayor dapat menyebabkan penumpukan besi pada berbagai organ, terutama sistem endokrin yang berperan dalam mengatur berbagai proses tubuh melalui hormon

(Ramadanty *et al.*, 2023; Bilbrew *et al.*, 2024). Kondisi tersebut dapat mengganggu fungsi hormonal dan metabolisme sehingga meningkatkan risiko gangguan nutrisi. Selain itu, asupan nutrisi yang tidak adekuat, gangguan absorpsi zat gizi, serta meningkatnya kebutuhan endogen turut berkontribusi terhadap terjadinya gangguan pertumbuhan, termasuk tinggi badan dan berat badan (Usman *et al.*, 2022). Penurunan sekresi IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*) karena *Growth Hormone Deficiency* (GHD) sering ditemukan pada pasien Talasemia Beta Mayor. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa IGF-1 memiliki peran dalam pertumbuhan otot rangka, di mana IGF-1 dapat merangsang hipertrofi dan mencegah atrofi otot (Fung *et al.*, 2023). Selain itu, gangguan pada sistem endokrin juga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi tiroid. Hormon tiroid sangat diperlukan untuk metabolisme, pertumbuhan tulang, sintesis protein, dan maturasi jaringan saraf termasuk otak, sehingga bila terjadi kekurangan hormon tiroid, metabolisme dan pertumbuhan tubuh akan terganggu (Delpita, 2019).