

**MEKANISME PATOFISIOLOGIS DAN TATA LAKSANA KLINIS
PUBERTAS PREKOKS: SEBUAH TINJAUAN TERINTEGRASI*****Pathophysiological Mechanisms and Clinical Management of Precocious
Puberty: An Integrated Review*****Melya Susanti****Universitas Baiturrahmah*****Email: melyaasmi@gmail.com****Abstract**

Precocious Puberty: Etiology, Psychosocial Impact, and Management Puberty is a complex biological process characterized by activation of the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis, resulting in both physical and psychosocial changes. Precocious puberty (PP) is defined as the onset of pubertal signs before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. This condition is classified into central precocious puberty (CPP), caused by premature activation of the HPG axis, and peripheral precocious puberty (PPP), which occurs independently of gonadotropin stimulation. Globally, the prevalence of PP has been rising, particularly among girls, with epidemiological studies from Denmark to various Asian countries reporting similar trends. Contributing factors include genetic variations (such as mutations in *MKRN3* and *DLK1*), dysregulation of *KNDy* neurons, epigenetic mechanisms, obesity, nutritional patterns, exposure to endocrine-disrupting chemicals, and psychosocial stress. The consequences of PP extend beyond accelerated growth and compromised adult height prediction, encompassing psychosocial dimensions such as heightened anxiety, reduced self-esteem, social stigma, and difficulties in academic performance and peer relationships. Early diagnosis and appropriate management—particularly the use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists in CPP—have proven effective in delaying pubertal progression and mitigating long-term sequelae. Given the increasing prevalence, a comprehensive understanding of the etiology, clinical consequences, and management strategies for PP is essential for both clinicians and researchers.

Keywords: Precocious puberty, Central precocious puberty, Peripheral precocious puberty, Hypothalamic–pituitary–gonadal axis, GnRH agonists

Abstrak

Pubertas merupakan proses biologis kompleks yang ditandai dengan aktivasi aksis hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG) yang menghasilkan perubahan fisik dan psikososial. Pubertas prekoks (PP) didefinisikan sebagai munculnya tanda pubertas sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 9 tahun pada anak laki-laki. Kondisi ini dibagi menjadi pubertas prekoks sentral (PPS), akibat aktivasi dini HPG axis, dan pubertas prekoks perifer (PPP), yang independen dari gonadotropin. Secara global, prevalensi PP meningkat, khususnya pada anak perempuan, dengan studi epidemiologis dari Denmark hingga Asia melaporkan tren yang serupa. Faktor penyebab meliputi genetik (misalnya mutasi *MKRN3*, *DLK1*), disregulasi neuron *KNDy*, mekanisme epigenetik, obesitas, pola nutrisi, paparan bahan kimia pengganggu endokrin, serta stres psikososial. Dampak PP tidak terbatas pada percepatan pertumbuhan dan prediksi tinggi badan akhir, tetapi juga mencakup aspek psikososial, termasuk kecemasan, penurunan kepercayaan diri, stigma sosial, serta masalah akademik dan interaksi sosial. Diagnosis dini dan tata laksana yang tepat, khususnya penggunaan agonis GnRH pada PPS, terbukti efektif menunda progresi

pubertas serta mengurangi dampak jangka panjang. Dengan meningkatnya prevalensi, pemahaman komprehensif tentang etiologi, dampak, dan manajemen PP sangat penting bagi klinisi dan peneliti.

Kata Kunci: Pubertas prekoks, Pubertas prekoks sentral, Pubertas prekoks perifer, Aksis hipotalamus–hipofisis–gonad, Agonis GnRH

PENDAHULUAN

Pubertas merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan aktivasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG axis) dan ditandai oleh munculnya ciri seksual sekunder, percepatan pertumbuhan, serta perubahan psikososial.^{1,2} Pubertas prekoks (PP) didefinisikan sebagai onset pubertas sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 9 tahun pada anak laki-laki.^{3,4} Kondisi ini dibedakan menjadi pubertas prekoks sentral (PPS), akibat aktivasi dini HPG axis, dan pubertas prekoks perifer (PPP), akibat produksi hormon seks independent gonadotropin.^{3,5}

Secara epidemiologis, prevalensi PP meningkat di berbagai negara, terutama pada anak perempuan. Studi di Denmark menunjukkan peningkatan bermakna dalam dua decade terakhir, sejalan dengan laporan di Asia.^{2,5,7} Faktor genetik (misalnya mutasi MKRN3, DLK1), disregulasi neuron KNDy, serta mekanisme epigenetik berperan penting dalam etiologi^{12, 13,14,15,17}. Selain itu, obesitas, nutrisi, paparan *endocrine disrupting chemicals*, serta stres psikososial turut mempercepat onset pubertas.^{10,20,21}

PP berdampak luas, tidak hanya pada pertumbuhan dan prediksi tinggi akhir, tetapi juga aspek psikososial, seperti kecemasan, penurunan kepercayaan diri, stigma, serta masalah hubungan sosial dan akademik.^{6,10} Diagnosis dini dan tatalaksana tepat, termasuk penggunaan agonis GnRH pada PPS, terbukti efektif dalam menghentikan progresi pubertas dan meminimalkan dampak jangka Panjang.^{1,28,30} Dengan meningkatnya prevalensi dan kompleksitas penyebabnya, kajian komprehensif mengenai epidemiologi, patofisiologi, aspek psikososial, serta prognosis PP sangat penting untuk praktik klinis^{1–34}.

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi dan Klasifikasi

Pubertas prekoks didefinisikan sebagai timbulnya karakteristik seksual sekunder sebelum usia yang dianggap normal secara medis. Menurut pedoman klinis terkini, pubertas dianggap prekoks bila tanda pubertas muncul sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan atau sebelum 9 tahun pada anak laki-laki¹. Tanda-tanda tersebut dapat berupa perkembangan payudara, pertumbuhan rambut pubis, pembesaran testis, percepatan tinggi badan, hingga menarche dini. Kondisi ini perlu mendapat perhatian karena pematangan tulang yang terlalu cepat dapat menyebabkan berkurangnya tinggi akhir dewasa².

Secara klasifikasi, pubertas prekoks terbagi menjadi dua tipe utama yaitu pubertas prekoks sentral (central precocious puberty/CPP) dan pubertas prekoks perifer (peripheral precocious puberty/PPP). CPP disebabkan oleh aktivasi prematur aksis hipotalamus–hipofisis–gonad, sehingga pelepasan hormon gonadotropin terjadi lebih awal. Akibatnya, ovarium atau testis memproduksi hormon seks yang memicu perkembangan pubertas sebelum waktunya³. Sebaliknya, PPP merupakan bentuk gonadotropin-independen di mana produksi

hormon seks terjadi secara berlebihan dari sumber perifer, seperti tumor adrenal atau gonad, hiperplasia adrenal kongenital, sindrom McCune–Albright, atau paparan hormone eksogen. Pada PPP, kadar LH dan FSH tetap rendah karena mekanisme umpan balik negatif⁴.

Perbedaan mendasar mekanisme hormonal CPP dan PPP memiliki implikasi penting dalam praktik klinis. Pada CPP, hipotalamus berperan utama dalam memicu maturase pubertas melalui sekresi GnRH yang pulsatif. Sebaliknya, pada PPP, perkembangan seksual sekunder timbul akibat produksi hormon seks yang tidak terkontrol dari organ perifer tanpa stimulasi aksis hipotalamus–hipofisis. Hal ini menjadikan klasifikasi CPP dan PPP sangat penting untuk menentukan arah penatalaksanaan. Pada CPP, terapi umumnya menggunakan agonis GnRH untuk menekan aksis pubertas dini, sedangkan pada PPP penanganan difokuskan pada sumber hormon berlebih, misalnya melalui reseksi tumor atau terapi glukokortikoid pada hiperplasia adrenal⁵.

Klasifikasi ini juga berperan dalam menentukan prognosis jangka panjang. Deteksi dini dan tata laksana yang tepat dapat mencegah dampak negatif seperti gangguan pertumbuhan tinggi badan, masalah reproduksi, maupun beban psikososial akibat perbedaan perkembangan dengan teman sebaya⁶.

Epidemiologi dan Etiologi

Pubertas prekoks merupakan salah satu kelainan endokrin pada anak yang insidensinya menunjukkan tren peningkatan dalam dua dekade terakhir. Walaupun kondisi ini secara umum dianggap jarang, data epidemiologi terbaru memperlihatkan bahwa kasus pubertas prekoks mengalami lonjakan yang signifikan di berbagai belahan dunia. Studi berbasis populasi di Denmark menemukan bahwa antara tahun 1998 hingga 2017, insidensi pubertas prekoks meningkat sekitar 6 kali lipat pada anak perempuan dan hingga 15 kali lipat pada anak laki-laki⁷. Di Korea Selatan, penelitian kohort nasional melaporkan peningkatan yang sangat mencolok, yakni insidensi meningkat 15,9 kali lipat pada perempuan dan 83,3 kali lipat pada laki-laki selama periode 2008 hingga 20201. Sebagian besar kasus terjadi pada anak perempuan, dengan rasio perbandingan sekitar 10–15:1 dibanding anak laki-laki. Menariknya, perbedaan jenis kelamin ini juga tercermin dalam penyebab: pada anak perempuan, sebagian besar kasus bersifat idiopatik, sedangkan pada anak laki-laki seringkali ditemukan kelainan organik, khususnya lesi di sistem saraf pusat.

Di Indonesia, data epidemiologi masih terbatas, tetapi sejumlah laporan kasus di rumah sakit rujukan menunjukkan bahwa fenomena pubertas dini semakin sering ditemukan, di wilayah perkotaan. Sebuah studi melaporkan adanya peningkatan kasus pubertas prekoks yang diduga berhubungan dengan faktor nutrisi berlebih, obesitas, dan paparan lingkungan endokrin disruptor². Kondisi sosial dan perubahan gaya hidup, termasuk peningkatan konsumsi makanan cepat saji serta kurangnya aktivitas fisik pada anak, juga dinilai berkontribusi terhadap percepatan pubertas.

Secara etiologis, pubertas prekoks dapat dibagi menjadi dua mekanisme utama. Pubertas prekoks sentral (central precocious puberty/CPP) terjadi akibat aktivasi dini aksis hipotalamus–hipofisis–gonad, yang menyebabkan sekresi GnRH berlangsung lebih cepat dari usia seharusnya. Sebagian besar kasus CPP bersifat idiopatik, namun pada anak laki-laki dapat berhubungan dengan tumor hipotalamus seperti hamartoma, glioma optik, atau kelainan lain pada sistem saraf

pusat¹⁰. Faktor genetik juga turut berperan, misalnya mutase pada gen MKRN3 dan DLK1 yang dilaporkan dapat menurunkan ambang aktivasi GnRH¹¹.

Sementara itu, pubertas prekoks perifer (peripheral precocious puberty/PPP) bersifat gonadotropin-independen. Kondisi ini terjadi bila hormon seks diproduksi secara berlebihan dari sumber selain aksis HPG, misalnya akibat tumor adrenal atau ovarium, hiperplasia adrenal kongenital, sindrom McCune-Albright, maupun paparan hormon seks eksogen. Dalam PPP, kadar LH dan FSH tetap rendah, tetapi estradiol atau testosteron meningkat, sehingga memunculkan ciri pubertas sekunder lebih awal.

Selain faktor genetik dan organik, faktor lingkungan dan psikososial juga tidak bisa diabaikan. Sejumlah laporan selama pandemi COVID-19 menunjukkan adanya peningkatan kasus CPP yang signifikan, terutama pada anak perempuan. Faktor-faktor yang diduga berperan meliputi peningkatan indeks massa tubuh akibat gaya hidup sedentari selama lockdown, paparan media digital yang tinggi, serta stres psikososial yang memengaruhi regulasi neuroendokrin¹². Hal ini menegaskan bahwa pubertas prekoks adalah fenomena multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi antara faktor biologis, lingkungan, dan sosial.

Mekanisme, Patofisiologi pubertas Prekoks

a. Mekanisme inisiasi pubertas: model “*Brake–Accelerator*” yang terintegrasi, Poros HPG diaktifkan kembali ketika generator pelepasan pulsatif GnRH di hipotalamus mulai menembakkan pulsa dengan frekuensi/amplitudo yang meningkat yang merangsang LH/FSH hipofisis sehingga menyebabkan gametogenesis dan steroidogenesis di gonad yang memicu terjadinya pubertas¹¹. Jalur inisiasi pubertas sebagai berikut:

1. *Accelerator*: sirkuit KNDy sebagai pengendali pulsa

Neuron KNDy di nukleus arkuata (ARC) mengekspresikan Kisspeptin–Neurokinin B–Dynorphin bertindak sebagai penghasil pulsa: NKB memulai/meningkatkan pulsa, kisspeptin menstimulasi neuron GnRH, dynorphin mengakhiri pulsa sehingga ritme terbentuk.¹²

2. *Brake*: penahan tonik yang harus dilepas

a) Genetik-imprinting: MKRN3 dan DLK1 bekerja sebagai penekan pubertas; kadar MKRN3 menurun menjelang pubertas, dan hilangnya fungsi (loss-of-function) pada MKRN3 atau DLK1 mengakselerasi aktivasi poros HPG.^{13,14,15}

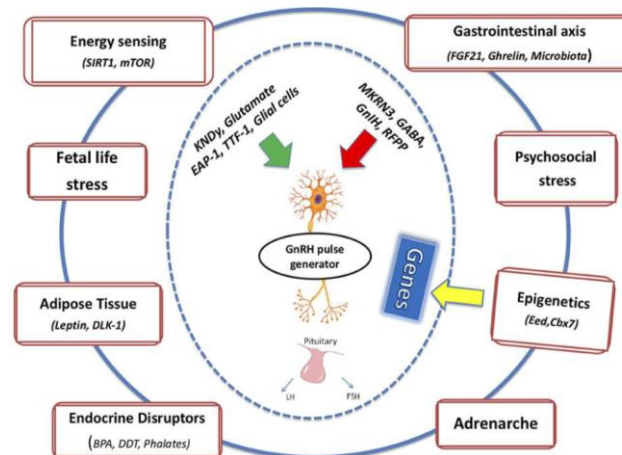
b) Epigenetik: sebelum pubertas, gen “pengaktivasi” seperti Kiss1 berada di bawah represi Polycomb/PRC2 (mis. EED/EZH2). Penelitian menunjukkan pergeseran dari H3K27me3 tinggi (repressif) menuju aktivasi (mis. via KDM6B) pada transisi pubertas.^{16,17}

c) Neurotransmitter & glia: nada GABAergik prepubertas relatif tinggi dan berkurang menjelang pubertas; selain itu, glia–neuron crosstalk (ligan EGF-family seperti TGF- α /neuregulin melalui reseptor erbB) memfasilitasi pelepasan GnRH via PGE₂.^{18,19}

3. Modulator lingkungan–internal

a) Status energi & metabolik: Leptin (isyarat “cukup energi”) bersifat permisif terhadap pubertas; insulin/IGF-1 dapat memperkuat sumbu reproduksi, sedangkan ghrelin cenderung menghambat. Studi hewan terbaru menunjukkan ketersediaan diet dapat menaikkan frekuensi aktivitas sirkuit arkuata dan memajukan inisiasi pubertas.^{11,12}

- b) Paparan kimia lingkungan (EDCs): ftalat, BPA, dll. diduga menggeser timing pubertas; bukti manusia heterogen tetapi arah efek (terutama pada anak perempuan) cenderung ke pemajuan, tergantung dosis–waktu paparan.²¹
- c) Faktor genetik poligenik & epigenetik: ratusan lokus memengaruhi usia menarke/voice break, integrasi sinyal genetik–epigenetik kian diakui sebagai “jam” yang mengkoordinasikan lepasnya rem dan naiknya gas pada neuron KNDy/GnRH.²²



Gambar 1 : Efek terintegrasi dari berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik terhadap inisiasi pubertas¹¹

b. Patofisiologi pubertas prekoks

1. Pubertas prekoks sentral (CPP) Mekanisme dasar: aktivasi dini generator pulsa GnRH sehingga ritme LH/FSH meningkat sebelum usia yang diharapkan. Pada anak perempuan mayoritas bersifat idiopatik; pada sebagian kasus kini terjelaskan oleh defek gen penekan pubertas.¹¹

Etiologi:

1) Genetik:

- a) MKRN3 (paternally expressed): varian hilang fungsi adalah penyebab monogenik tersering CPP non-sindromik, kadar MKRN3 serum turun mendahului tanda pubertas dan menjadi kandidat biomarker.^{14,23}
- b) DLK1 (paternally expressed): haploinsufisiensi memicu CPP serta fenotipe metabolik (obesitas, dislipidemia, gangguan insulin) sehingga perlu pemantauan jangka panjang. DLK1 juga berpotensi sebagai penanda serum pada transisi pubertas.^{15,24}
- c) Lainnya (lebih jarang): KISS1/KISS1R (aktivasi sumbu), PROKR2 (signaling migrasi/aktivasi sirkuit).²⁵

2) Lesi organik hipotalamus:

Hamartoma hipotalamus (HH): malformasi pada tuber cinereum yang dapat memicu CPP (dengan/ tanpa kejang gelastik). Mekanisme diduga “fokus ektopik” yang menghasilkan pulsa mirip GnRH atau mengaktifkan sirkuit GnRH secara abnormal.²⁶

3) Faktor lingkungan–metabolik:

Kelebihan adipositas/energi cenderung memajukan aktivasi sumbu (peran leptin/insulin/IGF-1), sementara paparan EDCs tertentu berasosiasi dengan pemajuan pubertas—meski efeknya tidak selalu konsisten antar studi.¹¹

2. Pubertas prekoks perifer (PPP) adalah pubertas dini yang terjadi tanpa aktivasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG). Kondisi ini bersifat gonadotropindependen, di mana LH/FSH tetap rendah tetapi kadar estrogen/testosterone meningkat akibat sumber perifer.¹¹

Etiologi Utama

- 1) Hiperplasia Adrenal Kongenital (CAH) terutama akibat defisiensi 21-hidroksilase, menyebabkan akumulasi prekursor kortisol yang dialihkan ke jalur androgen. Hal ini menimbulkan sekresi androgen adrenal berlebihan, sehingga memicu virilisasi dini pada anak perempuan dan percepatan maturase seksual pada anak laki-laki, tanpa aktivasi GnRH.¹²
- 2) Sindrom McCune-Albright (MAS) disebabkan mutasi mosaik pada gen *GNAS* yang mengaktifkan jalur cAMP secara konstitutif. Pada anak perempuan, hal ini memicu produksi estrogen otonom melalui kista ovarium berulang, menimbulkan menarke prematur, thelarche dini, dan percepatan pertumbuhan.¹³
- 3) Tumor Adrenal atau Gonad dapat mensekresi androgen atau estrogen secara otonom, tanpa regulasi hipotalamus–hipofisis. Selain itu, beberapa tumor sel germinal mensekresi hCG yang dapat mengaktifasi sel Leydig, menyebabkan produksi testosteron berlebih dan pubertas dini pada anak laki-laki.¹⁴

3. Mekanisme Hormonal Detail, Berbeda dengan pubertas prekoks sentral (CPP), pada PPP tidak terjadi peningkatan frekuensi pulsa GnRH. Mekanismenya:

- 1) Androgen berlebih (CAH, tumor adrenal/testis): meningkatkan virilisasi, pertumbuhan rambut pubis, pembesaran penis, dan percepatan usia tulang. Sebagian androgen dapat diubah menjadi estrogen melalui enzim aromatase → menimbulkan perkembangan payudara pada anak perempuan.^{12,14}
- 2) Estrogen berlebih (MAS, tumor ovarium): meningkatkan thelarche, menarke prematur, dan pertumbuhan tulang panjang.¹³
- 3) Produksi otonom: baik melalui mutasi genetik (MAS, FMPP) atau aktivitas tumor, hormon seks meningkat tanpa stimulasi LH/FSH.^{13–15}
- 4) LH dan FSH tetap rendah karena adanya umpan balik negatif, sehingga profil hormonal berbeda jelas dari CPP.

4. Perbedaan Klinis Pubertas Puberkok Perifer Dengan Pubertas Prekoks Sentral

Tabel 1. Perbedaan Pubertas Puberkok Perifer Dengan Pubertas Prekoks Sentral

Aspek	CPP (Sentral)	PPP (Perifer)
Aktivasi GnRH	Ada (pulsa GnRH meningkat)	Tidak ada
LH/FSH	Basal tinggi, naik setelah stimulasi GnRH	Basal rendah, tidak responsif
Etiologi	Idiopatik (perempuan), lesi hipotalamus (laki-laki)	CAH, MAS, tumor adrenal/gonad
Manifestasi	Selalu isoseksual, urutan pubertas normal	Bisa isoseksual atau heteroseksual, bergantung hormon dominan
Terapi	Analog GnRH (supresi aksis)	Terapi kausal (glukokortikoid, operasi tumor, dll.)

Diagnosis pubertas Prekoks**a. Aspek Klinis**

Pubertas prekoks didefinisikan sebagai munculnya tanda-tanda pubertas sebelum usia normal (perempuan <8 tahun, laki-laki <9 tahun).¹¹ Tanda awal khas adalah perkembangan seks sekunder yang sesuai jenis kelamin: pada perempuan biasanya thelarche (perkembangan payudara), sedangkan pada laki-laki peningkatan volume testis.²⁴ Urutan pubertas biasanya mengikuti pola: thelarche → pubarche → percepatan tinggi badan → menstruasi. Red flags meliputi onset sangat dini (<6 tahun pada perempuan), progresi cepat, tanda tidak sesuai jenis kelamin (misalnya virilisasi pada perempuan), atau gejala neurologis (sakit kepala, gangguan visus) yang mengindikasikan kemungkinan lesi otak.^{17,27} Riwayat keluarga dan kondisi pendukung seperti obesitas juga penting diperhatikan.¹⁷

b. Pemeriksaan Hormonal

Pemeriksaan hormon meliputi LH/FSH basal dan tes stimulasi GnRH. Kadar LH basal pagi $\geq 0,2-0,3$ IU/L mengindikasikan aktivasi aksis GnRH.²⁷ Rasio LH/FSH basal $\geq 0,1$ juga mendukung diagnosis CPP.²⁷ Tes stimulasi GnRH adalah standar emas: peningkatan LH puncak $>5-7$ IU/L menegaskan CPP.^{17,27} Jika LH pasca stimulasi tidak meningkat sementara hormon seks tinggi, diagnosis PPP lebih mungkin.²⁷ Kadar estradiol atau testosteron diukur untuk mendukung etiologi, misalnya estradiol >100 pg/mL mengarah ke kista/tumor ovarium.²⁹

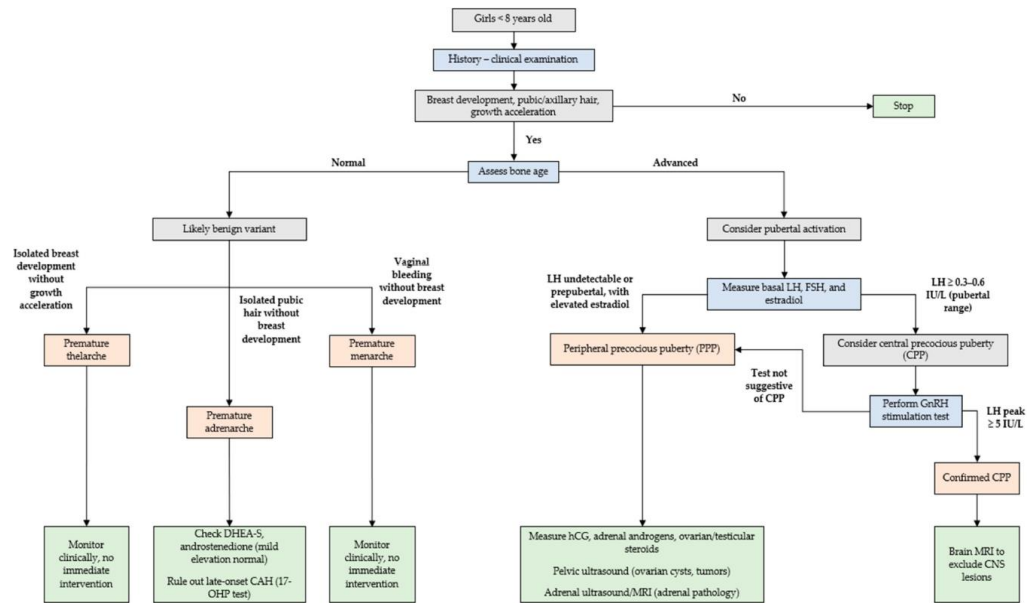
c. Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan usia tulang (bone age) umumnya menunjukkan percepatan dibanding usia kronologis, sering >2 tahun lebih maju.^{11,29} Hal ini mendukung diagnosis pubertas prekoks. MRI otak diperlukan untuk menyingkirkan lesi organik. Pedoman merekomendasikan MRI bagi semua perempuan dengan onset <6 tahun, atau yang menunjukkan gejala saraf.¹⁷ Pada laki-laki dengan CPP, MRI direkomendasikan untuk semua kasus karena prevalensi lesi CNS lebih tinggi.¹⁸

d. Diagnosis Banding CPP vs PPP

CPP ditandai aktivasi dini GnRH, dengan LH basal tinggi dan respons stimulasi GnRH yang memadai.^{17,27} PPP bersifat gonadotropin-independen, ditandai dengan LH/FSH rendah meski hormon seks perifer tinggi.^{27,37} Penyebab PPP termasuk hiperplasia adrenal kongenital, sindrom McCune-Albright, dan tumor gonad/adrenal. Pada CPP, urutan pubertas normal, sedangkan pada PPP dapat bersifat isoseksual maupun heteroseksual tergantung hormon yang dominan.^{27,37}

Manajemen dan Terapi Pubertas Prekoks



Gambar 2. Alur Diagnosis dan manajemen Pubertas prekoks

Langkah-langkah penting dalam penanganan:

1. Evaluasi awal: Analisis klinis (usia onset dan urutan pubertas), pemeriksaan fisik (tinggi badan, Tanner staging).
2. Bone age: Digunakan untuk menilai tingkat kematangan skeletal—jika usia tulang lebih cepat >2 SD dari usia kronologis, ini mendukung diagnosis PP.
3. Pemeriksaan hormonal:
 - a. Cemas GnRH-dependent (CPP): LH/FSH basal meningkat, serta respons positif terhadap stimulasi GnRH.
 - b. GnRH-independent (PPP): LH/FSH tetap rendah meskipun hormon seks (estrogen/testosteron) tinggi.
4. Pencitraan penunjang:
 - a. Untuk CPP: MRI otak direkomendasikan terutama bila onset sangat dini (<6 tahun pada perempuan, atau pada semua laki-laki).
 - b. Untuk PPP: USG pelvis/testis, serta evaluasi adrenal bila dicurigai sumber perifer (seperti tumor atau CAH).
5. Setelah etiologi ditegakkan, tindak lanjut berupa diagnosis dan manajemen disesuaikan (terapi GnRH analog untuk CPP, terapi kausal untuk PPP).

Tabel 2 Manajemen Terapi Pubertas Prekoks

Tahap	CPP (GnRH-Dependent)	PPP (GnRH-Independent)
Farmakologis Lini Pertama	Agonis GnRH (leuprolide, triptorelin) untuk menekan aksis HPG dan menunda pubertas dini. ^{28,29}	Tergantung penyebab: glukokortikoid untuk CAH; inhibitor aromatase (letrozole/anastrozole), tamoxifen (pada MAS); anti-androgen (spironolakton) untuk FMPP. ^{29,35}
Indikasi Terapi	Onset dini progresif, percepatan fusi epifisis, tekanan psikososial. ²⁷	Temuan otonom hormonal perifer seperti tumor seks steroid, CAH, atau sindrom genetic. ²⁹
Pemantauan & Durasi	Evaluasi tiap 3–6 bulan (tinggi badan, bone age), terapi biasanya hingga usia pubertas normal. ²⁹	Pemantauan berdasarkan penyebab spesifik (kontrol hormon, imaging ulang pasca-bedah). ²⁹

Tahap	CPP (GnRH-Dependent)	PPP (GnRH-Independent)
Non-Farmakologis	Konseling keluarga, dukungan psikososial untuk anak. ³⁰	Edukasi penyebab dan penanganan kausal; dukungan psikososial. ³⁴
Pencitraan/Radiologi	MRI otak pada onset <6 tahun (perempuan), semua laki-laki, atau bila ada gejala neurologis. ^{27,30}	USG pelvis/testis, imaging adrenal/gonad bila dicurigai penyebab perifer. ^{29,34}

Aspek Psikososial Pubertas Prekoks

Pubertas prekoks tidak hanya berdampak pada aspek biologis, tetapi juga memunculkan konsekuensi psikososial yang signifikan. Anak yang mengalami pubertas dini sering kali menghadapi tekanan emosional, kecemasan, dan perasaan terasing dari teman sebayanya. Perubahan fisik yang lebih cepat dibandingkan teman sebayanya dapat menimbulkan rasa malu, gangguan citra diri, hingga depresi¹⁻³.

1. Kecemasan dan Gangguan Emosional

Pertumbuhan payudara atau menstruasi dini dapat memicu kecemasan pada anak perempuan, sedangkan pada anak laki-laki perubahan suara atau pembesaran testis lebih awal sering dikaitkan dengan perilaku agresif dan kesulitan emosional^{2,3,5}. Data menunjukkan adanya hubungan antara pubertas dini dengan

peningkatan risiko depresi, gangguan perilaku, serta kecemasan^{6,7,9}. Namun, beberapa penelitian jangka panjang menunjukkan bahwa perbedaan kesejahteraan psikologis dewasa tidak selalu bermakna, sehingga faktor lingkungan berperan penting^{6 10}.

2. Citra Diri dan Stigma Sosial

Perubahan fisik yang lebih cepat sering kali mengganggu identitas diri anak. Anak perempuan yang menstruasi dini dapat merasa berbeda dan terstigma di lingkungannya^{3 6}. Faktor sosial, seperti ejekan dari teman sebaya, dapat memperburuk kondisi ini.^{1,2,6} Dukungan keluarga, pendidikan kesehatan, serta komunikasi terbuka dengan anak terbukti membantu mengurangi dampak psikologis pubertas dini^{6 10}.

3. Prestasi Akademik

Pubertas dini dapat memengaruhi konsentrasi belajar dan prestasi akademik. Beberapa studi melaporkan bahwa anak dengan pubertas dini lebih rentan mengalami penurunan nilai, absensi yang meningkat, dan kesulitan beradaptasi dengan lingkungan sekolah.^{2,5,6} Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor psikologis (cemas, depresi) maupun sosial (stigma, ejekan).

4. Hubungan Sosial dan Dukungan Keluarga

Keluarga memiliki peran protektif penting dalam membantu anak beradaptasi dengan perubahan pubertas yang cepat. Anak dengan dukungan emosional yang kuat dari orangtua lebih mampu mengatasi tekanan psikososial, sedangkan anak dengan hubungan keluarga yang rapuh lebih rentan mengalami gangguan perilaku^{6 10}. Oleh karena itu, intervensi psikososial—selain terapi medis dengan analog GnRH—sering dianjurkan untuk mencegah dampak jangka panjang^{2 3 28 30}.

Prognosis

Prognosis pubertas prekoks (PP) sangat bergantung pada tipe (CPP vs PPP), usia onset, etiologi (idiopatik vs organik), kecepatan maturasi tulang, dan waktu intervensi. Pada CPP idiopatik, terapi analog GnRH umumnya memperbaiki prediksi tinggi dewasa (PAH) dan menurunkan dampak psikososial, pada PPP, luaran ditentukan oleh kontrol sumber hormon seks (mis. CAH, MAS, tumor). Panduan praktik dan tinjauan mutakhir menekankan pemantauan longitudinal multidisipliner (endokrinologi–psikososial)¹⁻³.

KESIMPULAN

Pubertas merupakan proses biologis kompleks yang ditandai dengan aktivasi aksis hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG) yang menghasilkan perubahan fisik dan psikososial. Pubertas prekoks (PP) didefinisikan sebagai munculnya tanda pubertas sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 9 tahun pada anak laki-laki. Kondisi ini dibagi menjadi pubertas prekoks sentral (PPS), akibat aktivasi dini HPG axis, dan pubertas prekoks perifer (PPP), yang independen dari gonadotropin. Secara global, prevalensi PP meningkat, khususnya pada anak perempuan, dengan studi epidemiologis dari Denmark hingga Asia melaporkan tren yang serupa. Faktor penyebab meliputi genetik (misalnya mutasi MKRN3, DLK1), disregulasi neuron KNDy, mekanisme epigenetik, obesitas, pola nutrisi, paparan bahan kimia pengganggu endokrin, serta stres psikososial. Dampak PP tidak terbatas pada percepatan pertumbuhan dan prediksi tinggi badan akhir, tetapi juga mencakup aspek psikososial, termasuk kecemasan, penurunan kepercayaan

diri, stigma sosial, serta masalah akademik dan interaksi sosial. Diagnosis dini dan tata laksana yang tepat, khususnya penggunaan agonis GnRH pada PPS, terbukti efektif menunda progresi pubertas serta mengurangi dampak jangka panjang. Dengan meningkatnya prevalensi, pemahaman komprehensif tentang etiologi, dampak, dan manajemen PP sangat penting bagi klinisi dan peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Choi JH, Kim SY, Lee J. (2023). Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 28 (3): 168-177.
2. Srilanchakon K, Supornsilchai V, Wacharasindhu S, Savage MO. (2025). Precocious puberty: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, and treatment. *Asian Biomed*, 19 (2): 69-77.
3. Kota AS, Sharma L, Ejaz S. (2023). *Precocious puberty*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
4. Qudsiya Z, Gupta V. (2023). *Peripheral precocious puberty*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
5. Rahma JA, Maulida AI, Perwita AD, Rahmawati BA, Salomo AE. (2023). Precocious puberty: Etiology and current treatment. *J Biol Tropis*, 23 (1): 148–154.
6. Kliegman RM, Geme JS, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier.
7. Teilmann G, Aksglaede L, Sørensen K. (2020). Prevalence and incidence trends of precocious puberty in Denmark: A nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 105 (12): e4632–e4640.
8. Rahma JA, Maulida AI, Perwita AD, Rahmawati BA, Salomo AE. (2023). Precocious puberty: Etiology and current treatment. *Jurnal Biologi Tropis*, 23 (1): 148–154.
9. Moise-Silverman JA, Silverman LA. (2022). Genetics and epigenetics of central precocious puberty. *Front Endocrinol*, 13: 843846.
10. Street ME, Leonardi A, Loche S. (2023). Precocious puberty under stressful conditions: a review. *Front Endocrinol*, 14: 1112345.
11. Livadas S, Chrousos GP. (2019). Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10: 828.
12. Nestor CC. (2023). KNDy neurons as the GnRH pulse generator. *Endocrinology*.
13. Abreu AP. (2022). MKRN3 role in regulating pubertal onset. *Front Endocrinol*, 13: 991322.
14. Abreu AP. (2019). MKRN3 mutations in central precocious puberty. *J Endocr Soc*, 3 (5): 979–991.
15. Dauber A. (2023). DLK1 deficiency in central precocious puberty. *Horm Res Paediatr*.
16. Lomniczi A. (2013). Epigenetic control of female puberty. *Endocrinology*, 154 (6): 2194-2205.
17. Wright H. (2021). Polycomb represses a gene network controlling puberty. *Sci Rep*.



18. Ojeda SR. (2003). Glia-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of puberty. *Ann N Y Acad Sci*.
19. Mahesh VB. (1999). Glial-neuronal interactions in the control of GnRH. *Biol Reprod*.
20. Goto K. (2025). Dietary availability acutely influences puberty onset. *Neuron*.
21. Duman RS. (2021). Early puberty and hormone disruptors. *JEBMS*, 2: 64.
22. Palmert MR. (2022). Genetic and epigenetic control of puberty. *Sex Dev*, 16 (1): 1-14.
23. Hagen CP. (2021). Kisspeptin and MKRN3 in diagnosis of CPP. *Endocr Connect*, 10 (9): 991–1000.
24. Dauber A. (2025). Serum DLK1 during minipuberty and pubertal transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 110 (6): 1570–1580.
25. Choi JH. (2022). Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*, 65 (12): 580–590.
26. Parrini E. (2017). Hypothalamic hamartoma with epilepsy. *Orphanet J Rare Dis*, 12 (1): 64.
27. Kaplowitz PB, Bloch CA. (2016). Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Am Fam Physician*, 93 (6): 434–440.
28. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 123 (4): e752–62.
29. Merck Manuals. (2024). Precocious puberty – Pediatrics.
30. Mayo Clinic. (2024). Precocious puberty: Diagnosis and treatment.
31. Teilmann G, Aksglaede L, Sørensen K. (2020). Prevalence and incidence trends of precocious puberty in Denmark: A nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 105 (12): e4632–40.
32. Carel JC, Léger J. (2008). Clinical practice: Precocious puberty. *N Engl J Med*, 358 (22): 2366–2377.
33. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2024). PubMed Central (PMC) Precocious puberty resources.
34. Nationwide Children's Hospital. (2023). A clinical guide to precocious puberty.

