

Precocious Puberty: Etiology and Current Treatment

Jihan Alifa Rahma^{1*}, Adinda Ilsa Maulida¹, Alma Dyah Perwita¹, Baiq Ayu Rahmawati¹, Clara Nadila¹, Herodya Lajunee Fesmia¹, Ni Made Utami Wulandari¹, Zhayyin Palna Rial Novsyaini¹, Indana Eva Ajmala²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Paru, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 22th, 2023

Revised : October 18th, 2023

Accepted : October 24th, 2023

*Corresponding Author:

Jihan Alifa Rahma,

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email:

rahmajihanalifa@gmail.com

Abstract: Precocious puberty also known as premature puberty is an abnormal pubertal development that can affect a child's growth and development. The clinical manifestations of precocious puberty are generally diverse and based on etiology are classified into central precocious puberty (GnRH dependent) and peripheral precocious puberty (GnRH independent). The main concern with precocious puberty is that precocious puberty can be a clinical symptom of an underlying serious disease such as a brain tumor, adrenal or gonadal tumor and others. Early identification of etiology plays an important role in prevention, diagnosis, and treatment of this disease. This literature review aims to determine the etiology and current management of precocious puberty. This literature review uses the keywords "Precocious Puberty AND etiology AND treatment" through the National Center for Biotechnology Information (NCBI) and Google Scholar databases. This article uses 11 articles that were used as references in its preparation. In conclusion, it is necessary to know the etiology of precocious puberty using imaging examinations for optimal management and excluding malignant abnormalities. The current treatment for central precocious puberty is GnRH agonists (gold-standard) and surgery in cases of intracranial lesions and peripheral precocious puberty using a combination of androgen antagonists (spironolactone) and aromatase inhibitors (anastrozole, testolactone) and surgery is indicated for gonadal and adrenal tumors. The role of parents is very important in early detection of precocious puberty, because the earlier the therapy, the better the prognosis.

Keywords: Current treatment, etiology, precocious, puberty central precocious puberty, peripheral precocious puberty.

Pendahuluan

Pubertas merupakan masa peralihan kanak-kanak menjadi dewasa yang berlangsung dalam tahapan-tahapan dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor neuroendokrin yang kompleks. Pubertas terjadi disaat mulainya sekresi pulsatil gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) yang akan merangsang sekresi hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH) (Kota AS 2023). Usia normal pubertas terjadi adalah usia 8-13 tahun pada perempuan dan 9,6-13,6

tahun pada laki-laki. Usia dimulainya pubertas pada anak dipengaruhi oleh banyak faktor seperti ras, riwayat ibu menarche dini, BBLR, pada masa bayi dan anak mengalami obesitas, paparan dari hormon eksogen, trauma pada SSP, atau infeksi (Santosa *et al.*, 2020). Perkembangan pubertas dianggap abnormal bila awal pubertas terlalu dini atau terlambat.

Pubertas prekoks adalah perkembangan ciri-ciri seks sekunder yang terjadi sebelum usia 8 tahun pada seorang anak perempuan atau sebelum umur 9 tahun pada seorang anak laki-

laki (IDAI, 2013). Pubertas prekoks diklasifikasikan menjadi pubertas prekoks sentral (bergantung pada GnRH) dan pubertas prekoks perifer (tidak bergantung GnRH) (Gracjasz-Palikij, Paprocka, & Gawlik 2020). Pubertas prekoks sentral terjadi karena aktivitas HPG yang dini, sementara pubertas prekoks perifer dikarenakan produksi steroid seks baik sumber endogen ataupun eksogen (Kota AS 2023).

Sedikit penelitian yang membahas prevalensi kejadian pubertas prekoks. Berdasarkan studi epidemiologi pertama yang dilakukan di Denmark memperkirakan bahwa 0,2% perempuan mengalami pubertas prekoks (variasi perifer dan sentral atau varian jinak) sementara pada laki-laki terjadi kurang dari 0,05% (Kota AS 2023). Pubertas prekoks sentral lebih sering terjadi dibandingkan pubertas prekoks perifer, serangkaian kasus di Iran menunjukkan bahwa pubertas prekoks 23% kasus merupakan varian perifer (Qudsiya & Gupta 2023). Studi epidemiologi yang mengeksplorasi kejadian dan prevalensi pubertas prekoks sentral di Asia dari tahun 2004 hingga 2010 didapatkan kejadian pubertas prekoks sentral meningkat setiap tahun pada anak perempuan dan relative konstan pada anak laki-laki (Han *et al.*, 2022). Prevalensi pubertas prekoks pada anak perempuan lebih sering daripada anak laki-laki, dengan insiden sebanyak 1 : 5.000 sampai 1 : 10.000, (IDAI, 2017). Pubertas dini pada anak perempuan mungkin disebabkan oleh peningkatan angka obesitas pada masa kanak-kanak (Bradley *et al.*, 2020).

Gambaran klinis pubertas prekoks umumnya ditandai dengan perkembangan dini tanda-tanda pubertas, tanda awal biasanya perkembangan payudara pada perempuan dan peningkatan volume testis (lebih dari 4 ml) pada laki-laki. Penting untuk mengetahui waktu normal pubertas untuk deteksi awal pubertas prekoks. Diagnosis pubertas prekoks sangat menantang karena memiliki variasi jinak hingga kondisi serius seperti keganasan. Diperlukannya anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang serta perhatian khusus untuk gejala neurologis yang bersifat patologis (Kota AS 2023). Perhatian utama pada pubertas prekoks adalah pubertas prekoks bisa menjadi gejala klinis dari penyakit serius yang mendasari seperti tumor otak, tumor adrenal atau gonad dan lainnya

(Aftab *et al.*, 2022). Tatalaksana pubertas prekoks tergantung variasi dan etiologi yang mendasarinya. Pubertas prekoks yang tidak segera diobati dapat menyebabkan perawakan pendek, gangguan emosional dan perilaku serta gangguan perilaku seksual. *Literature review* ini bertujuan untuk memahami etiologi dan tatalaksana terkini pubertas prekoks melalui studi pustaka penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi literature dengan mengumpulkan artikel dengan *database* nasional dan internasional, yaitu melalui *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci “*Precocious Puberty AND etiology AND treatment*”. Kemudian, diperoleh 10 jurnal melalui pencarian menggunakan *database National Center for Biotechnology Information* (NCBI), 8.470 jurnal melalui pencarian Google Scholar. Keseluruhan jurnal tersebut, diperoleh 11 artikel dalam rentang waktu 2013 sampai 2023 dengan menggunakan kata kunci “*Precocious Puberty AND etiology AND treatment*” yang *free access* dan dianggap relevan. Artikel penelitian yang terpublikasi ini mengandung informasi serta data-data yang penulis butuhkan terkait dengan pubertas prekoks, etiologi dan tatalaksana terkini yang akan dimasukkan ke dalam *literature review* ini.

Hasil dan Pembahasan

Etiologi

Berdasarkan etiologinya pubertas prekoks diklasifikasikan menjadi dua, yaitu :

1. Pubertas Prekoks Sentral (PCC)

Perkembangan pubertas karena pematangan dan aktivasi sumbu HPG yang dini/prematur. Umumnya pada perempuan adalah idiopatik dan pada laki-laki biasanya terdapat penyakit yang mendasarinya. Banyak kondisi yang menyebabkan hal tersebut diantaranya :

- Tumor SSP – Hamartoma hipotalamus, glioma optik, kista arachnoid, astrositoma,

- ependymoma, hidrosefalus, displasia septo optik, tumor pineal.
- Cedera SSP- trauma kepala, iradiasi kranial, palsy serebral, infeksi(Meningitis tuberkulosis).
- Genetika – Hilangnya mutasi fungsi yang mengkode gen MRF3 (Makorin ring finger 3), perolehan mutasi fungsi yang mengkode gen *kisspeptin* (KISS1) dan reseptornya (KISSR).
- Sindrom – Neurofibromatosis tipe 1, sindrom Sturge Weber, Tuberous sclerosis.
- Lingkungan – anak-anak yang diadopsi secara internasional, penarikan diri dari terapi steroid seks.
- Pubertas dini dalam keluarga

Beberapa tahun terakhir telah terlihat beberapa hubungan menarik dengan mutasi gen *kisspeptin* (KISS1) dan *makorin ring finger 3*(MRF3) dan reseptornya. Pada pasien CPP ditemukan mutasi gen KISS 1 yang menghasilkan peningkatan amplitudo GnRH pulsatil. Sekresi GnRH menyebabkan peningkatan LH dan hormon perangsang folikel dari hipofisis yang mengakibatkan produksi steroid seks (testosteron pada pria, estrogen dan progesteron pada wanita) serta produksi sperma dan oosit matang (Shim, Lee, and Hwang 2022). Penelitian yang dilakukan pada tikus didapatkan bahwa penurunan ekspresi MRF3 berkorelasi dengan peningkatan ekspresi KISS 1. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa downregulasi MRF3 bersifat permisif terhadap peningkatan denyut GnRH selama masa pubertas (Maione, Bouvattier, & Kaiser 2021). Gen-gen ini bertanggung jawab atas sinyal stimulasi dan penghambatan pelepasan GnRH. Hilangnya atau bertambahnya mutasi fungsi pada gen-gen ini menyebabkan CPP (Kota AS 2023).

2. Pubertas Prekoks Perifer

Pubertas prekoks yang tidak bergantung pada pulsatil GNRH, namun disebabkan oleh produksi steroid seks dari sumber endogen atau eksogen. Beberapa penyebabnya antara lain :

- Hiperplasia adrenal kongenital
- Sindrom McCune-Albright (CAH)
- Tumor gonad – Tumor stroma tali pusat seperti tumor sel Leydig dan tumor sel Sertoli, Tumor sel germinal seperti disgerminoma, teratoma, dan tumor embrio.

- Tumor adrenal
- Pubertas dini yang terbatas pada pria dalam keluarga (testitoksikosis).
- Paparan eksogen terhadap steroid seks.
- Sindrom Van Wyk dan Grumbach

Penting untuk menanyakan kemungkinan paparan estrogen, termasuk ketersediaan pil kontrasepsi oral, krim berbasis estrogen, dan fitoestrogen yang biasa berasal dari tumbuhan seperti kedelai atau susu kedelai (Rowan & Murray 2015). Para peneliti berspekulasi bahwa jika hipotiroidisme primer tidak segera diobati dapat mengakibatkan hiperstimulasi hipofisis dan produksi beberapa hormon hipofisis yang mengakibatkan pubertas dini. Kemungkinan manifestasi endokrin lainnya adalah hipertiroidisme, sindrom Cushing, dan kelebihan hormon pertumbuhan (Kota AS 2023).

Patofisiologi

1. Pubertas prekoks yang bergantung pada GnRH serupa dengan mekanisme yang terlihat pada pubertas normal yaitu diawali dengan aktivasi hipofisis-hipotalamus. Selanjutnya hipotalamus mensekresi hormon LHRH, *LH-releasing hormone* atau yang biasa disebut hormon pencetus LH. Disekresikan pada ledakan periodik yang menyebabkan hipofisis melepaskan LH dan FSH yang merangsang gonad sehingga hormon-hormon seks penyebab maturasi seksual dihasilkan.
2. Pubertas prekoks yang tidak bergantung GnRH diakibatkan oleh hormon yang dihasilkan dari kelenjar adrenal atau gonad, bisa juga terjadi akibat paparan steroid dari sumber eksogen.
3. Pubertas prekoks kombinasi diakibatkan oleh peningkatan kadar steroid seks dari area perifer sehingga sekunder aksis gonad hipofisis-hipotalamus teraktivasi (Sugihartiningih, 2022)

Manifestasi Klinis

Pubertas Prekoks Sentral

Biasanya terjadi pembesaran pada penis dan testis, munculnya rambut pubis, jerawat, suara menjadi lebih dalam, terjadi pertumbuhan linier yang cepat dan sering terjadi ereksi pada anak laki - laki. Usia 5 – 6 tahun, dapat terjadi

spermatogenesis maupun bisa emisi nokturnal (mimpi basah). Sedangkan pada anak perempuan, ditandai dengan perkembangan payudara kemudian diikuti dengan tumbuhnya rambut pada kemaluan. Dibandingkan dengan pubertas normal, biasanya pada pubertas prekoks sentral terjadi gangguan siklus menstruasi. Pada anak laki-laki dan perempuan, dapat terjadi pengeluaran minyak yang berlebih pada wajah, peningkatan nafsu makan, berat badan dan maturasi tulang akan terus berlanjut. Peningkatan kecepatan osifikasi (pertumbuhan tulang) menimbulkan penutupan epifisis, akhirnya perawakan anak akan lebih pendek dari teman-teman sebayanya.

Pubertas Prekoks Perifer (Tidak Lengkap)

a. Pubarke prematur (adrenarke)

Anak perempuan, munculnya rambut pubis sebelum usia 8 tahun dan pada anak laki-laki pada usia 9 tahun tanpa disertai tanda-tanda seks sekunder lainnya. Munculnya rambut pubis tersendiri atau bersamaan dengan rambut aksila terutama pada anak perempuan dan dapat terjadi pada usia 5 tahun. Pada anak perempuan, keadaan seperti ini 3 kali lebih sering terjadi dibandingkan dengan anak laki-laki

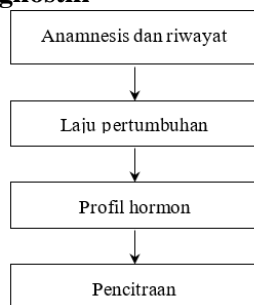
b. Telars Prematur

Telars prematur merupakan kondisi pertumbuhan dini pada payudara tanpa disertai tanda seks sekunder lainnya pada anak perempuan berumur kurang dari 8 tahun. Pada telars prematur perkembangan payudara dapat terjadi pada salah satu atau kedua payudara

c. Ginekomastia

Ginekomastia merupakan pembesaran kelenjar mammae yang terjadi pada laki-laki yang disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon estrogen dan testosteron (Lasmi et al., 2022).

Metode diagnostik



Gambar 1. Alur metode diagnostik pubertas prekoks (IDAI 2017)

Anamnesis dan riwayat keluarga

Hal yang dapat ditanyakan adalah berat badan lahir, usia saat munculnya pubertas dan saat terjadinya perubahan fisik secara cepat, perkembangan karakteristik seks sekunder, keterpaparan seks steroid dan bahan-bahan yang mengganggu fungsi endokrin (seperti, polychlorinated biphenyls/PCBs yang umumnya digunakan pada tinta dan pestisida), bukti adanya kemungkinan disfungsi sistem saraf pusat (sakit kepala, lingkaran kepala yang membesar, gangguan penglihatan atau kejang, trauma, dan infeksi), dan tinggi badan anak dibandingkan teman-teman sebayanya (paling tinggi atau terkesan mengalami peningkatan tinggi badan yang lebih cepat) (IDAI 2017).

Laju pertumbuhan

Kurva pertumbuhan digunakan sebagai cara untuk mengevaluasi laju pertumbuhan (IDAI 2017).

Profil hormon

Penilaian profil hormon dengan standar emas, menggunakan pemeriksaan gonadotropin terutama LH setelah di-stimulasi dengan GnRH, namun jika ketersediaan terbatas, bisa digunakan agonis GnRH sebagai alternatif dengan efek awal pada poros hipotalamus-hipofisis-gonad setelah dosis tunggal agonis GnRH. Spesimen darah yang diperiksa mencakup LH, FSH, Estradiol dengan metode pengujian *Chemiluminescence assay*, atau Testosteron dengan metode pengujian *Electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA) (IDAI 2017).

Pencitraan

Pencitraan dilakukan untuk melihat usia tulang, dengan normal usia tulang adalah biasanya ≥ 2 tahun atau $\geq 2,5$ SD dari usia kronologis. Selain itu, dapat dilakukan pencitraan lainnya, berupa (IDAI 2017):

1. Pemeriksaan USG pada pelvis untuk mendeteksi kista atau tumor pada ovarium, menilai rasio antara bagian atas rahim dan leher rahim, serta perubahan volume rahim.
2. Pemeriksaan USG pada testis untuk menemukan tumor dan kista pada organ tersebut.
3. Pemeriksaan USG pada kelenjar adrenal untuk mencari tumor.

4. Penggunaan MRI kepala khususnya pada anak laki-laki atau anak perempuan di bawah usia 6 tahun yang memiliki gejala neurologis progresif dan kadar estradiol yang tinggi (> 45 pmol/L) yang diduga mengalami penyebab neurologis.

Di luar pemeriksaan organ genital dan grafik serta kurva pertumbuhan, anak laki-laki dan perempuan yang dirujuk untuk pubertas prekoks sentral (CPP) harus diperiksa secara menyeluruh, untuk memastikan diagnosis dan/atau untuk menyingkirkan kelainan genetik atau karena kelainan tulang, neurologis, metabolik, dan kulit yang terjadi bersamaan (Maione *et al.*, 2021).

Tatalaksana Terkini

Tatalaksana yang diberikan pada pasien pubertas prekoks dapat berupa tatalaksana operatif, medikamentosa ataupun suportif. Terdapat beberapa tujuan dari tatalaksana prekoks pubertas, antara lain:

1. Mengusahakan supaya anak bisa tercapainya tinggi badan maksimal dengan potensi tinggi genetiknya dengan penvegahan penutup epifisis sebelum waktunya maupun adanya manusia dewasa dengan perawakan pendek.
2. Menanggihkan maupun mengurangi kemajuan perkembangan seksual hingga umur yang diinginkan.
3. Mencegah adanya distres psikologis diakibatkan adanya menstruasi yang terlalu dini maupun diskongruensi antara maturasi seksual dan maturasi kognisi.
4. Menghilangkan penyebab lainn, misal tumor, infeksi, pemakaian hormon skes, dan lain-lain.
5. Penanganan aspek psikologis dan sosial (Lasmi *et al.*, 2022).

Tatalaksana untuk pasien pubertas prekoks diberikan sesuai dengan penyebabnya. Berikut ini adalah penjelasan selengkapanya.

Pubertas Prekoks Sentral

Pengelolaan utama dari pubertas prekoks sentral adalah menghentikan perkembangan awal pubertas dengan menggunakan agonis GnRH. Agonis GnRH telah menjadi standar emas dalam pengobatan pubertas prekoks sentral secara global (Eugster, 2019). Tindakan ini menyebabkan penghentian respons pada jalur hipotalamus-hipofisis-gonad

memberikan rangsangan yang konsisten pada sel-sel hipofisis yang menghasilkan hormon gonadotropin. Rangsangan yang konsisten ini mengakibatkan penurunan sensitivitas sel-sel hipofisis terhadap gonadotropin dan menghambat produksi hormon gonadotropin (LH dan FSH), yang akhirnya mengurangi produksi hormon seks dari ovarium atau testis. Agonis GnRH digunakan untuk mengobati pubertas prekoks sentral baik yang bersifat idiopatik maupun yang memiliki penyebab neurogenik. Juga digunakan untuk mengatasi pubertas prekoks sekunder yang timbul sebagai komplikasi dari pubertas prekoks perifer.

Penanganan pubertas prekoks sentral yang disebabkan oleh faktor neurogenik, terapi harus melibatkan pengelolaan penyebabnya dan sangat bergantung pada etiologi serta gejala yang berkaitan dengan sistem saraf pusat. Misalnya, hamartoma di hipotalamus yang tidak menimbulkan gejala neurologis tidak memerlukan intervensi bedah. Namun, jika ada peningkatan ukuran hamartoma atau tumor hipofisis lainnya yang disertai gejala klinis seperti peningkatan tekanan di dalam tengkorak, epilepsi, atau gejala neurologis lainnya, penting untuk segera merujuk pasien kepada ahli bedah saraf. Penting diingat bahwa lesi intrakranial yang terus membesar dapat akhirnya menyebabkan kekurangan gonadotropin dan hipogonadisme.

Leuprolide (leuprorelin acetat)

Untuk anak dengan berat badan ≥ 20 kg:

Depot 1 bulan: 3,75 mg tiap 4 minggu secara intramuskular (IM).

Depot 3 bulan: 11,25 mg tiap 12 minggu secara IM.

Untuk anak dengan berat badan < 20 kg: 60-75 mcg/kg/4 minggu im.

Triptorelin Pamoate

Untuk anak dengan berat badan ≥ 20 kg:

Depot 3 bulan: 11.25 mg tiap 12 minggu secara intramuskular (IM)

Gambar 2. Dosis leuprolide dan triptorelin pamoate (Lasmi *et al.*, 2022)

Jika dosis leuprolide yang disebutkan sebelumnya tidak mencapai penekanan hormon yang memadai, dosis dapat ditingkatkan menjadi 7,5 mg setiap 4 minggu atau 22,5 mg setiap 12 minggu. Pemilihan antara regimen 4 minggu atau 12 minggu bergantung pada ketersediaan obat serta preferensi keluarga. Secara umum, kepatuhan terhadap dosis yang diberikan setiap 12 minggu cenderung lebih baik dibandingkan

dengan dosis setiap 4 minggu (IDAI, 2017; Lasmi *et al.*, 2022)

Pubertas Prekoks Sekunder

Perawatan ditujukan untuk menghilangkan sumber steroid seks. Sumber steroid seks eksogen yang teridentifikasi harus dihilangkan. Pembedahan diindikasikan pada tumor gonad dan adrenal. Sindrom McCune-Albright (CAH) kongenital diobati dengan glukokortikoid. Pada sindrom McCune-Albright, pengobatan dilakukan dengan memblokir sintesis estrogen menggunakan inhibitor aromatase (anastrozole, letrozole) dan modulator reseptor selektif estrogen selektif (tamoxifen). Meskipun pengobatan yang optimal untuk pubertas prekoks familial pada laki-laki belum diketahui dengan baik, tetapi pengobatan yang sering dipilih adalah kombinasi antagonis androgen (spironolakton) dan penghambat aromatase (anastrozole, testolakton) (Lasmi *et al.*, 2022).

Prognosis

Pubertas prekoks sentral idiopatik, memulai terapi secepat mungkin meningkatkan prospek kesembuhan. Terapi yang dimulai pada tahap awal memiliki potensi untuk mencapai tinggi badan akhir yang lebih baik dibandingkan dengan terapi yang dimulai lebih dekat dengan waktu pubertas normal. Namun, pada pubertas prekoks sentral yang disebabkan oleh faktor neurologis, proyeksi kesembuhan sangat bergantung pada penyebab serta lokasi dari gangguan pada sistem saraf pusat (IDAI, 2017).

Pemantauan dilakukan untuk memastikan bahwa terapi mencapai sarannya, yaitu menghentikan jalur hipotalamus-hipofisis-gonad dan menghambat perkembangan pubertas. Ini melibatkan evaluasi klinis dan pengukuran antropometri, analisis biokimia jika ada dugaan penekanan parsial pada jalur hipotalamus-hipofisis-gonad, serta pemantauan usia tulang. Pengobatan yang dimulai lebih awal pada pubertas prekoks sentral idiopatik cenderung memiliki proyeksi kesembuhan yang lebih baik. Namun, pada pubertas prekoks sentral dengan penyebab neurologis, proyeksi kesembuhan sangat tergantung pada jenis dan lokasi spesifik dari gangguan neurologisnya.

Komplikasi yang mungkin timbul dari pubertas prekoks sentral idiopatik meliputi tekanan psikologis, gangguan perilaku seksual,

dan pertumbuhan yang terhambat. Sementara pada pubertas prekoks sentral dengan latar belakang faktor neurologis, komplikasi sangat bervariasi tergantung pada jenis dan lokasi spesifik dari gangguan neurologis tersebut (IDAI, 2017).

Kesimpulan

Pubertas prekoks adalah munculnya tanda-tanda fisik sekunder yang menandai kematangan seksual yang terjadi lebih awal daripada yang dianggap normal, yaitu sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan sebelum usia 9 tahun pada anak laki-laki. Pubertas prekoks sentral terjadi karena aktivitas HPG yang dini, sementara pubertas prekoks perifer terjadi karena produksi steroid seks dari endogen maupun eksogen sehingga manifestasi klinis dari dua tipe pubertas prekoks ini beragam. Mengetahui etiologi dari pubertas prekoks sangatlah penting untuk tatalaksana maksimal dan menyingkirkan kelainan yang bersifat keganasan. Etiologi pubertas prekoks dapat dilihat dari manifestasi klinisnya dan pemeriksaan penunjang seperti profil hormon dan pencitraan, jika dicurigai ada penyebab neurologis dapat dilakukan MRI kepala.

Tatalaksana terkini pubertas prekoks sentral menggunakan Agonis GnRH yang merupakan gold-standard di seluruh dunia, tindakan pembedahan dilakukan jika terdapat gejala neurologi yang menyertai dan pada pubertas prekoks perifer menggunakan kombinasi antagonis androgen (spironolakton) dan penghambat aromatase (anastrozole, testolakton) serta pembedahan diindikasikan pada tumor gonad dan adrenal. Pubertas prekoks sangat berpengaruh terhadap tumbuh kembang anak, jika tidak diobati dapat menyebabkan perawakan yang pendek, gangguan perilaku seksual dan tekanan psikis. Pubertas prekoks dalam berbagai bentuknya memerlukan pendekatan tim profesional mencakup dokter anak, ahli bedah dan konselor kesehatan mental.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak atas partisipasinya dalam membantu menulis dan menyusun artikel ini.

Referensi

- Aftab, Sommayya, Jaida Manzoor, Qaiser Mahmood, and Tahir Shaheen. (2022). "Precocious Puberty: The Clinical Profile and the Etiological Classification of Children Presented at a Tertiary Care Children's Hospital." *Pakistan Journal of Medical Sciences* 38(4): 955–59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9121963/pdf/PJMS-38-955.pdf>.
- Bradley, Stephen H., Neil Lawrence, Caroline Steele, and Zainaba Mohamed. (2020). "Precocious Puberty." *The BMJ* 368(January). DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.l6597>.
- Eugster, Erica A. (2019). "Treatment of Central Precocious Puberty." *Journal of the Endocrine Society* 3(5): 965–72.
- Gracjasz-Palikij, Izabela, Justyna Paprocka, and Aneta Gawlik. (2020). "Central Precocious Puberty - Etiology with Particular Consideration of Neurological Causes." *Archives of Medical Science*: 1–8.
- Han, X. X., Zhao, F. Y., Gu, K. R., Wang, G. P., Zhang, J., Tao, R., ... & Yu, J. Q. (2022). "Development of Precocious Puberty in Children: Surmised Medicinal Plant Treatment." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 156(October): 113907. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113907>.
- IDAI. (2013). "Masalah Pubertas Pada Anak Dan Remaja."
- IDAI. (2017). "Diagnosis Dan Tata Laksana Pubertas Prekoks Sentral." *Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia*: 1–15.
- Kletter, Gad B., Karen O. Klein, and Yolanda Y. Wong. (2015). "Precocious Puberty - StatPearls - NCBI Bookshelf." *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>.
- Lasmi, Anjely Doni, Dhila Thasliyah, and Ratih Fitriati. (2022). "Manifestasi Klinis, Diagnosis, Dan Tatalaksana Pubertas Prekoks." *Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada* 11(1): 34–43.
- Maione, Luigi, Claire Bouvattier, and Ursula B. Kaiser. (2021). "Central Precocious Puberty: Recent Advances in Understanding the Aetiology and in the Clinical Approach." *Clinical Endocrinology* 95(4): 542–55.
- Qudsiya, Zainab, and Vikas Gupta. (2023). "Precocious Pseudopuberty." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560588/>.
- Rowan, Shon P., and Pamela J. Murray. (2015). "Precocious Puberty." *Clinical Gynecology, Second Edition* 36(7): 506–19.
- Santosa, Putu Adi, Anik Widijanti, Hani Susianti, and Katherina Alfa Engli. (2020). "Pubertas Prekoks Perifer Iseksual Akibat Juvenile Granulosa Cell Tumor." *MEDICINUS*, 33(3): 6–13.
- Shim, Young Suk, Hae Sang Lee, and Jin Soon Hwang. (2022). "Genetic Factors in Precocious Puberty." *Clinical and Experimental Pediatrics* 65(4): 172–81.
- Sugihartiningsih. (2022). *Media Neliti Prekoks Pubertas*. URL: <https://media.neliti.com/media/publication/s/161630-ID-prekoks-pubertas.pdf>