

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Diagnosis dan Tata Laksana Pubertas Prekoks Sentral



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2017**

**PEDOMAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Diagnosis dan Tata Laksana Pubertas Prekoks Sentral

Penyunting

Muhammad Faizi
Ratna Dewi Artati
Aman B. Pulungan



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2017**

Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia
Diagnosis dan Tata Laksana Pubertas Prekoks Sentral

Disusun oleh: Unit Kerja Koordinasi Endokrinologi
Ikatan Dokter Anak Indonesia

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Copy Editor: Fenny D'Silva

Cetakan Pertama 2017

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Kontributor

Muhammad Faizi
Ratna Dewi Artati
Annang Giri Moelyo
Madarina Julia
Andi Nanis Sacharina Marzuki
Bambang Tridjaja A.A.P.
I Wayan Bikin Suryawan
Jose R.L. Batubara
Aman B. Pulungan

Kata Sambutan

Ketua UKK Endokrinologi

Panduan Praktik Klinis (PPK) Ikatan Dokter Anak Indonesia mengenai diagnosis dan tata laksana pubertas prekoks sentral merupakan pedoman nasional yang akan digunakan oleh dokter spesialis anak dan dokter spesialis anak konsultan endokrin dalam menangani pasien anak yang menderita pubertas prekoks sentral. Panduan ini perlu dibuat supaya ada keseragaman dan pedoman dalam mendiagnosis dan melakukan tata laksana pasien dengan pubertas prekoks sentral. Pubertas prekoks sentral merupakan pubertas yang terjadi sebelum waktunya dan apabila tidak diobati akan menimbulkan masalah.

Pubertas prekoks sentral adalah terjadinya pubertas yang disebabkan aktifnya aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HHG) pada anak perempuan sebelum berusia 8 tahun dan pada anak laki-laki sebelum berusia 9 tahun. Pubertas prekoks sentral bisa diobati dengan menggunakan hormon GnRH agonis. Tujuan pengobatan pubertas prekoks sentral agar tidak terjadi gangguan pertumbuhan dan psikologis anak. Sehubungan dengan hal ini perlu dibuatkan PPK mengenai diagnosis dan tata laksana pubertas prekoks sentral.

Kami berharap PPK ini dapat digunakan oleh dokter spesialis anak maupun dokter spesialis anak konsultan endokrin dalam menangani pasien anak yang menderita pubertas prekoks sentral. Dengan selesainya PPK diagnosis dan tata laksana pubertas prekoks sentral kami mengucapkan banyak terima kasih kepada tim penyusun PPK ini yaitu Dr. Muhammad Faizi, Sp.A(K) sebagai ketua tim, Dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K) sebagai sekretaris tim dan anggota tim yang terdiri dari, Dr. Dr I Wayan Bikin Suryawan, Sp.A(K), dr. A.Nanis Sacharina Marzuki, Sp.A(K), Prof. Dr. Jose RL Batubara, PhD, Sp.A(K), Prof. Dr. Madarina Julia, MPH, PhD, Sp.A(K), DR. Dr. Aman B Pulungan, Sp.A(K), dr. Bambang Tridjaja AAP, MM(Paed), Sp.A(K), Dr. Anang Giri Moelyo, M.Kes. Sp.A(K), Dr. Fenny D'Silva dan Dr. Iffa Mutmainah. Kepada ketua umum PP IDAI beserta

sekretariat PP IDAI atas dukungannya dalam pembuatan PPK ini. Kami juga mohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam PPK ini, dan semoga PPK ini bermanfaat untuk semua, terima kasih.

I Wayan Bikin Suryawan

Ketua UKK Endokrinologi IDAI

Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Salam hormat dari Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (PP IDAI) mengucapkan selamat kepada Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi IDAI atas diterbitkannya buku “Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia Diagnosis dan Tata Laksana Pubertas Prekoks Sentral”.

Pubertas merupakan masa peralihan antara masa kanak-kanak dan dewasa yang berlangsung bertahap dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor neuroendokrin yang kompleks. Faktor tersebut bertanggung jawab terhadap awitan dan perkembangan menuju maturitas seksual yang sempurna. Dalam praktek sehari-hari masalah pubertas sering dijumpai. Anak dengan pubertas prekoks seringkali mengalami tekanan psikis akibat perubahan fisik dan hormonal yang terlalu dini. Peningkatan percepatan maturasi tulang, dan penutupan cakram pertumbuhan yang lebih cepat menyebabkan perawakan pendek pada anak dengan pubertas prekoks. Penting bagi seorang dokter spesialis anak untuk mengetahui kapan pubertas itu dimulai dan bagaimana tahapannya.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua kontributor atas upayanya memberikan sesuatu yang positif untuk tenaga kesehatan dan anak Indonesia. Semoga buku pedoman ini dapat menjadi acuan bagi seluruh dokter spesialis anak di seluruh Indonesia sehingga membantu tercapainya Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (Sustainable Development Goals; SDGs) terkait kesehatan anak.

Aman B. Pulungan

Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Isi

Daftar Kontributor	iii
Kata Sambutan Ketua UKK Endokrinologi.....	v
Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar.....	x
Daftar Singkatan.....	xi
Pendahuluan.....	1
Gejala Klinis	2
Diagnosis	2
Diagnosis Banding.....	3
Tata laksana	7
Tujuan Pengobatan	7
Sediaan dan Dosis Agonis GnRH	8
Pemantauan	9
Pemantauan klinis dan antropometri	9
Pemantauan laboratorium.....	10
Pemantauan penunjang.....	10
Prognosis	10
Komplikasi	10
Kesimpulan	11
Daftar Bacaan	13

Daftar Tabel

Tabel 1.	Etiologi pubertas prekoks sentral.....	1
Tabel 2.	Kriteria pembeda pubertas prekoks sentral dan pubertas prekoks nonpatologis	4
tabel 3.	Sediaan dan dosis agonis GnRH	8

Daftar Gambar

Gambar 1.	Algoritma diagnosis pubertas prekoks pada perempuan.....	5
Gambar 2.	Algoritma diagnosis pubertas prekoks pada lelaki.....	6

Daftar Singkatan

17-OHP	17-hidroksi progesteron
CAH	<i>congenital adrenal hyperplasia</i>
CPP	<i>central precocious puberty</i>
DHEA	<i>dehidroepiandrosteron</i>
DHEAs	<i>dehidroepiandrosteron sulfat</i>
E2	<i>estradiol</i>
ECLIA	<i>electrochemiluminescence immunoassay</i>
EDCs	<i>endocrine disrupting chemicals</i>
FSH	<i>follicle stimulating hormone</i>
GnRH	<i>gonadotropin releasing hormone</i>
GnRHa	<i>gonadotropin releasing hormone agonist</i>
LH	<i>luteinizing hormone</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
PP	pubertas prekoks
PPS	pubertas prekoks sentral
SSP	Sistem saraf pusat
T	testosteron
USG	ultrasonografi

Pendahuluan

Pubertas prekoks merupakan kondisi munculnya tanda fisik dan hormonal berupa terjadinya perkembangan seksual sekunder sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan, dan 9 tahun pada anak lelaki. Seringkali pubertas prekoks menimbulkan dampak buruk baik fisik maupun psikis bagi anak, serta tekanan psikis bagi keluarga yang mengalaminya.

Secara praktis, pubertas prekoks dapat diklasifikasikan menjadi varian “normal” (dianggap non patologis) dan patologis. Varian “normal” meliputi telarke dan adrenarke/pubarke dini. Pada saat ini kedua kondisi tersebut dianggap tidak memerlukan terapi dan dikatakan bersifat *self limiting*. Sedangkan pubertas prekoks patologis dibedakan menjadi tergantung GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) atau tipe sentral, dan tidak tergantung GnRH atau tipe perifer (pseudopubertas).

Prevalensi pubertas prekoks diperkirakan 1 : 5000 hingga 1 : 10.000, dengan kecenderungan wanita lebih banyak daripada lelaki. Namun akhir-akhir ini rujukan pubertas prekoks di klinik endokrinologi anak dilaporkan semakin meningkat 1,5 hingga 2 kali lipat dibandingkan yang pernah dilaporkan 20 hingga 30 tahun yang lalu, dengan variasi penyebab dan bentuk klinis yang memerlukan strategi manajemen yang berbeda sesuai penyebab dan bentuk klinisnya.

Tujuan pembuatan Panduan Praktik Klinis (PPK) ini adalah untuk memberikan panduan diagnosis dan tata laksana pubertas prekoks sentral pada anak.

Tabel 1. Etiologi Pubertas Prekoks Sentral

Kategori	Kondisi/Penyakit penyerta
Idiopatik	Sporadik
Kelainan SSP	Hamartoma hipotalamik
Tumor	Astrositoma, kraniofaringioma, endimoma, glioma optikal atau hipotalamik, <i>LH-secreting adenoma</i> , pinealoma, neurofibroma, disgerminoma
Malformasi kongenital	Kista arakhnoid, kista suprasellar, hidrosefali, spina bifida, displasia septum optikal, mielomeningocele, neurohipofisis ektopik, malformasi vaskular
Kelainan/lesi didapat	Ensefalitis, meningitis, tuberkulosis, granuloma sarkoidosis, abses
Diinduksi oleh prosedur medik atau trauma	Irradiasi kranial, kemoterapi, trauma kepala, asfiksia perinatal, bedah SSP

Gejala Klinis

- Peningkatan laju pertumbuhan
- Munculnya rambut aksila dan rambut pubis
- Muka berminyak dan jerawat
- Perubahan massa otot
- Munculnya bau badan dewasa
- Peningkatan selera makan
- Perkembangan payudara dan genitalia

Diagnosis

1. Langkah pertama menilai anak dengan pubertas prekoks meliputi anamnesis dan riwayat keluarga: berat badan lahir, awitan usia saat munculnya pubertas dan saat kecepatan perubahan fisik, perkembangan karakteristik seks sekunder, keterpaparan seks steroid dan bahan-bahan yang mengganggu fungsi endokrin (*Endocrine Disrupting Chemicals - EDCs*), dan bukti adanya kemungkinan disfungsi sistem saraf pusat (SSP) sakit kepala, lingkaran kepala yang membesar, gangguan penglihatan atau kejang, trauma, dan infeksi. Anamnesis yang juga sangat penting adalah tinggi badan anak dibandingkan teman-teman sebayanya: apakah termasuk paling tinggi dibandingkan teman sebayanya, atau apakah terkesan ada peningkatan tinggi badan yang lebih cepat.
2. Laju pertumbuhan. Nilai apakah ada percepatan pertumbuhan linier dengan menggunakan kurva pertumbuhan.
3. Profil hormon. Baku emas diagnosis biokimia berdasarkan penilaian gonadotropin, terutama LH, setelah stimulasi dengan GnRH; namun karena ketersediaan yang terbatas dapat dipergunakan agonis GnRH sebagai pengganti, yang memanfaatkan efek stimulasi awal pada poros hipotalamus-hipofisis-gonad setelah dosis tunggal agonis GnRH. Pemeriksaan spesimen darah meliputi: LH, FSH, Estradiol (menggunakan metode *Chemiluminescence assay*) atau Testosteron (menggunakan metode *Electrochemiluminescence immunoassay- ECLIA*)

Interpretasi pemeriksaan laboratorium:

Kriteria aktivasi jaras hipotalamus-hipofisis-gonad adalah sebagai berikut:

- Perempuan: LH basal > 0,83 mIU/mL (bila menggunakan metode *sensitive chemiluminescence assay*); dan/atau LH 3 jam post stimulasi agonis GnRH > 5mIU/mL.
- Lelaki: LH basal > 0,6 mIU/mL; dan/atau LH 3 jam post stimulasi agonis GnRH > 5mIU/L.

Titik potong kadar steroid seks:

- Perempuan: pubertas bila Estradiol > 13,6 pg/mL dan prepubertas bila Estradiol ≤ 13,6 pg/mL.
- Lelaki: pubertas bila Testosteron > 19 ng/dL; prepubertas bila Testosteron ≤ 19 ng/dL.

4. Pencitraan:

- Usia tulang/*bone age* biasanya ≥ 2 tahun atau ≥ 2,5 SD dari usia kronologis.
- USG Pelvis: untuk melihat kista atau tumor ovarium, rasio fundus uteri/servik uteri, perubahan volume uterus.
- USG testis: untuk melihat tumor dan kista testis.
- USG adrenal: untuk melihat tumor adrenal.
- MRI kepala (jika diduga ada penyebab neurologis): terutama pada anak lelaki atau anak perempuan usia < 6 tahun, dengan perkembangan klinis progresif dan kadar estradiol tinggi (> 45 pmol/L).

Diagnosis Banding

1. Varian normal (Non patologis) meliputi telarke dan pubarke/adenarke dini.
 - a. Telarke dini didefinisikan sebagai pembesaran kelenjar payudara pada anak perempuan tanpa disertai tanda perkembangan seks sekunder yang lain termasuk **tanpa** peningkatan laju pertumbuhan sebelum masuk usia pubertas.
 - b. Pubarke/adrenarke dini didefinisikan sebagai tumbuhnya rambut pubis sebelum usia pubertas (8 tahun pada perempuan dan 9 tahun

pada lelaki). Adrenarke dini mencerminkan adanya maturasi dini zona retikularis adrenal yang berfungsi untuk mensekresi DHEA dan DHEAS. Tanda-tanda lain yang bisa didapatkan adalah pertumbuhan rambut aksila, perubahan bau badan dan jerawat (komedo), tanpa disertai peningkatan laju pertumbuhan, meskipun kadang-kadang bisa disertai dengan peningkatan *bone age*/ usia tulang.

Meskipun dianggap sebagai varian normal, kedua kondisi tersebut memerlukan pemantauan berkala untuk memastikan tidak berkembang menjadi pubertas prekoks yang patologis.

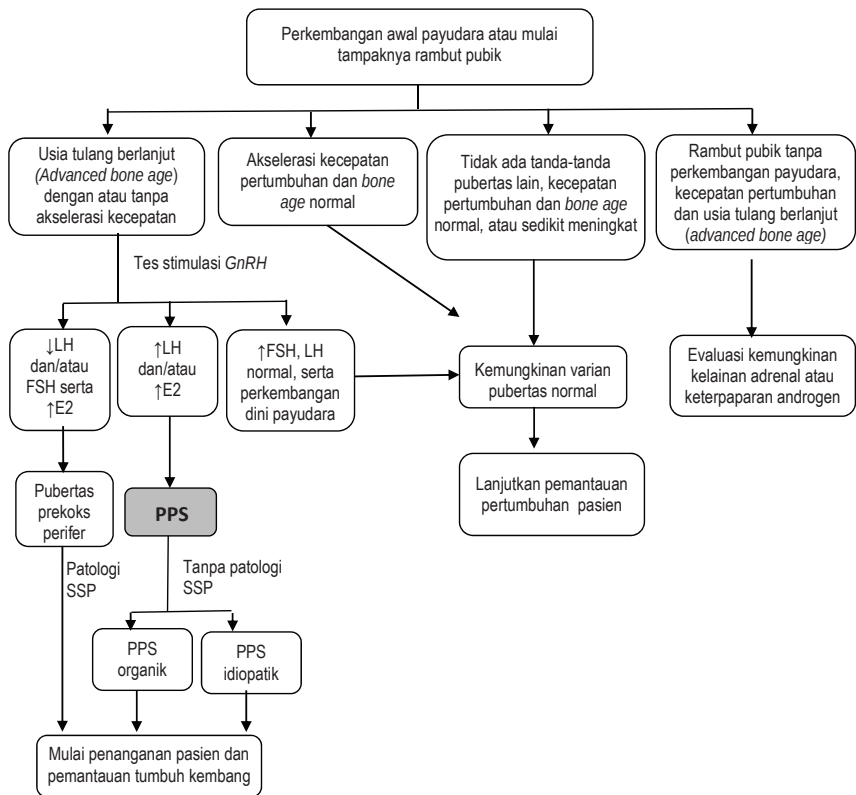
2. Pubertas prekoks perifer, bila sumber steroid seksnya tidak melibatkan aktifitas jara hipotalamus-hipofisis-gonad.

Beberapa kriteria dapat dipergunakan sebagai pembeda pubertas prekoks sentral dengan pubertas prekoks varian normal (nonpatologis), sebagai berikut:

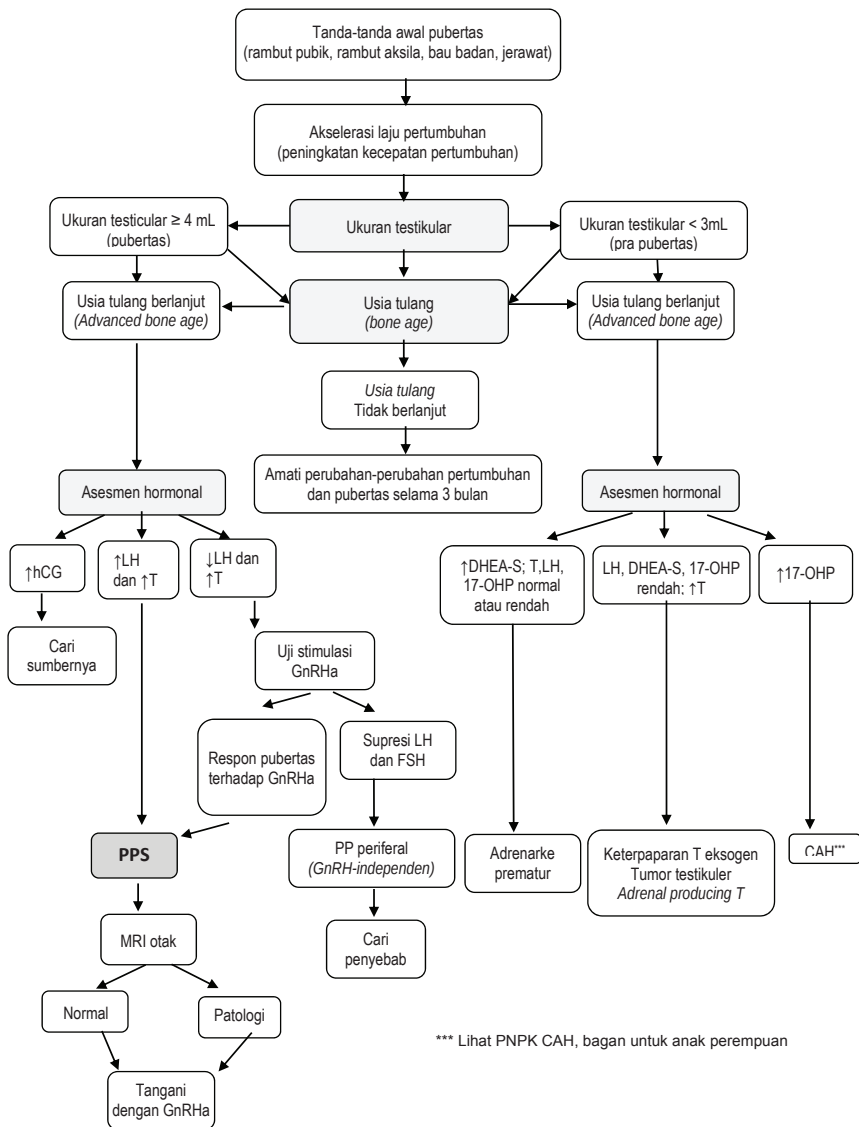
Tabel 2. Kriteria pembeda pubertas prekoks sentral dan pubertas prekoks nonpatologis

Kriteria	Pubertas prekoks sentral	Pubertas prekoks nonpatologis
Klinis		
Laju perkembangan	Laju pertahap 3-6 bulan	Tidak ada perkembangan dalam 1 tahun
Laju pertumbuhan	Meningkat (>6 cm pertahun)	Normal sesuai usia kronologis
Usia tulang	Meningkat >1 tahun	Sesuai usia kronologis
Perkembangan uterus		
USG pelvis	Volume >2 ml atau panjang > 34 mm; bentuk buah pear, penebalan endometrium (+)	Volume ≤2 ml atau panjang ≤34 mm; bentuk tabung, penebalan endometrium (-)
Kadar hormon		
Estradiol	Dapat terukur pada tahap lanjut	Tidak dapat diukur / rendah
LH pasca agonis GnRH	Pola pubertas	Pola prapubertas

Alur penegakan diagnosis (algoritma) pubertas prekoks secara keseluruhan dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1: Algoritma diagnosis pubertas prekoks pada perempuan



Gambar 2: Algoritma diagnosis pubertas prekoks pada lelaki

Tata laksana

Tujuan Pengobatan:

- Tujuan utama pengobatan pubertas prekoks sentral adalah mengusahakan agar anak dapat mencapai tinggi badan optimal sesuai potensi tinggi genetiknya, serta
- Mencegah terjadinya distress psikologis akibat terjadinya menstruasi yang terlalu dini dan diskonkruensi antara maturasi seksual dan maturasi kognisi.

Manajemen utama pubertas prekoks sentral adalah menghentikan laju perkembangan pubertas dengan memberikan agonis GnRH. Agonis GnRH akan mengakibatkan terjadinya supresi jaras hipotalamus-hipofisis-gonad dengan cara memberikan stimulasi konstan kepada sel-sel gonadotrof hipofisis. Stimulasi konstan ini akan mengakibatkan terjadinya desensitisasi sel-sel gonadotrof dan supresi produksi gonadotropin (LH dan FSH) yang pada akhirnya akan mengurangi produksi hormon seks dari gonad (ovarium atau testis).

Agonis GnRH dapat diberikan pada penderita pubertas prekoks sentral idiopatik dan neurogenik, serta pubertas prekoks sekunder yang terjadi sebagai komplikasi dari pubertas prekoks perifer.

Pada pubertas prekoks sentral dengan penyebab **neurogenik**, tata laksana juga harus meliputi penyebabnya dan sangat tergantung pada etiologi dan gejala sistem saraf pusat yang menyertai. Hamartoma hipotalamus yang tidak disertai gejala neurologis tidak memerlukan tindakan bedah. Bila hamartoma atau tumor hipofisis lainnya membesar, mungkin dengan disertai gejala klinis peningkatan tekanan intrakranial, epilepsi atau gejala neurologis lainnya, penderita harus segera dirujuk ke ahli bedah saraf. Perlu diingat, lesi intrakranial yang terus membesar pada akhirnya dapat mengakibatkan defisiensi gonadotropin dan hipogonadism.

Tabel 3. Sediaan dan Dosis Agonis GnRH

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)

Bila dengan dosis leuprolide tersebut di atas belum terjadi supresi adekuat, dosis bisa dinaikkan sampai dengan 7,5 mg tiap 4 minggu atau 22,5 mg tiap 12 minggu. Pemilihan regimen tiap 4 minggu atau regimen tiap 12 minggu tergantung pada ketersediaan obat serta pilihan keluarga. Pada umumnya kepatuhan untuk sediaan 12 minggu lebih baik daripada dengan sediaan 4 minggu.

Lama Pengobatan:

Penghentian pengobatan perlu mempertimbangkan kondisi individual setiap anak, namun pada umumnya pengobatan bisa dihentikan pada usia pubertas fisiologis, sekitar usia 10-11 tahun untuk anak perempuan, dan usia 12-13 tahun pada anak laki-laki. Perkembangan pubertas akan terjadi kembali sekitar satu tahun setelah penghentian pengobatan.

Efek samping pengobatan:

Efek samping yang bisa timbul akibat injeksi leuprorelin dan triptorelin depot adalah rasa nyeri dan reaksi injeksi lokal lainnya, seperti abses steril, meskipun hal ini sangat jarang. Perdarahan pervaginam (*vaginal bleeding*) normal terjadi, dan sering disertai dengan perubahan mood terutama pada minggu-minggu pertama terapi agonis GnRH. Perdarahan pervaginam pada minggu-minggu pertama terapi agonis GnRH merupakan hal yang wajar, akibat penurunan kadar estradiol setelah efek stimulasi agonis GnRH pada awal terapi. Perdarahan pervaginam yang terjadi kemudian setelah terapi (di luar minggu-minggu awal terapi), menunjukkan gagalnya supresi poros hipotalamus-hipofisis-gonad atau adanya penyebab selain pubertas prekoks sentral.

Secara umum, pemberian agonis GnRH tampaknya tidak mempunyai efek jangka panjang terhadap jaras hipotalamus-hipofisis-gonad. Pada pemantauan jangka panjang, anak perempuan yang mendapatkan agonis GnRH kemungkinannya untuk mengalami menstruasi reguler dan mempunyai fertilitas normal tidak berbeda dengan wanita pada umumnya. Beberapa efek samping jangka panjang yang diduga bisa terjadi, seperti sindroma polikistik ovarii dan obesitas ternyata tidak terbukti. Pada anak lelaki, bukti ilmiah tidak mendukung adanya gangguan fungsi gonad setelah penggunaan agonis GnRH.

Penggunaan agonis GnRH bisa mengakibatkan penurunan densitas mineral tulang, namun hal ini bersifat sementara. Akan terjadi peningkatan densitas mineral tulang pasca penghentian pengobatan sehingga puncak massa tulang akan kembali seperti semula, hal tersebut disebabkan oleh kembalinya aktifitas jaras hipotalamus-hipofisis-gonad setelah penghentian pengobatan.

Pemantauan

Pemantauan diperlukan setelah terapi GnRH dimulai untuk memastikan tujuan terapi tercapai yakni terjadinya supresi poros hipotalamus-hipofisis-gonad dan terhentinya perkembangan sekuens pubertas.

Pemantauan klinis dan antropometri

- Evaluasi perkembangan pubertas tiap 3-6 bulan. Target: tidak ada kemajuan sekuens pubertas.
- Evaluasi pertumbuhan (berat badan, tinggi badan) dan kecepatan pertumbuhan (*growth velocity*) tiap 3-6 bulan.
- Menstruasi. Target: menstruasi berhenti.
- Perdarahan pervaginam (pada minggu-minggu pertama setelah terapi atau kemudian)
- Perkembangan rambut pubis tidak terhambat dengan terapi agonis GnRH.

Pemantauan laboratorium

- Praktisnya, pemeriksaan kadar LH dan steroid seks baik basal maupun pasca stimulasi tidak rutin dilakukan, pemantauan klinis dan antropometri merupakan hal utama.
- Pemeriksaan biokimiawi hanya dilakukan jika setelah 3 bulan pertama setelah terapi agonis GnRH tetap terjadi kemajuan sekuens pubertas atau bila dicurigai terjadi supresi parsial poros hipotalamus-hipofisis-gonad.
- Jika dari pemeriksaan terdapat bukti supresi parsial poros hipotalamus-hipofisis-gonad, dosis agonis GnRH dapat ditingkatkan atau interval pemberian dapat diperpendek.

Pemantauan penunjang

- *Bone age* (usia tulang): dilakukan setiap 6-12 bulan. Selanjutnya tiap 1-2 tahun, apabila kecepatan penambahan usia tulang telah berkurang.

Prognosis

- Pada pubertas prekoks sentral idiopatik makin dini terapi dimulai prognosis semakin baik. Semakin dini terapi diberikan, target pencapaian tinggi badan akhir akan lebih baik dibandingkan terapi yang diberikan pada usia menjelang pubertas normal.
- Pada pubertas prekoks sentral neurologis, prognosis sangat tergantung penyebab dan lokasi lesi di susunan saraf pusat.

Komplikasi

- Anak dengan pubertas prekoks seringkali mengalami tekanan psikis akibat perubahan fisik dan hormonal yang terlalu dini dan tidak mereka pahami, serta ejekan dari teman sebayanya.
- Anak perempuan yang mengalami mens sebelum usia 9-10 tahun seringkali mengalami kesulitan menggunakan dan mengganti tampon, serta menarik diri dari pergaulan temannya.
- Peningkatan libido menyebabkan perilaku seks yang tidak sesuai usia, onani, atau hubungan seksual yang lebih dini.

- Peningkatan kecepatan pertumbuhan pada pubertas prekoks menyebabkan anak lebih tinggi dibanding sebayanya, percepatan maturasi usia tulang, dan penutupan cakram pertumbuhan yang lebih cepat sehingga menyebabkan perawakan pendek pada akhirnya. Makin dini terjadi pubertas prekoks (< 6 tahun) makin berpengaruh pada tinggi akhir (perawakan pendek).
- Komplikasi pubertas prekoks sentral neurologis sangat tergantung dari jenis dan lokasi lesinya. Gejala klinis yang terjadi adalah akibat invasi lokal, tekanan terhadap struktur sekitar lesi, peningkatan tekanan intrakranial, atau sumbatan cairan serebrospinal. Dapat pula mengakibatkan defisiensi gonadotropin dan hipogonadism.

Kesimpulan

- Pubertas prekoks adalah perkembangan tanda seksual sekunder dengan awitan yang lebih cepat dari normal (2-2,5 SD lebih awal); pada perempuan <8 tahun, dan <9 tahun pada lelaki.
- Perlu pemeriksaan lebih lanjut pada anak dengan tanda perkembangan seksual sekunder dini (< 8 tahun pada perempuan, dan < 9 tahun pada lelaki).
- Pubertas prekoks sentral ditandai dengan aktivasi jaras hipotalamus-hipofisis-gonad. Penyebabnya dibedakan menjadi idiopatik dan neurologis. Pada anak perempuan penyebab terbanyak merupakan idiopatik, sedangkan pada lelaki penyebab terbanyak merupakan neurologis.
- Tanda klinis pubertas prekoks sentral utama adalah berkembangnya tanda seksual sekunder disertai peningkatan laju pertumbuhan yang nyata.
- Baku emas diagnosis biokimia pubertas prekoks sentral berdasarkan penilaian gonadotropin, terutama LH setelah stimulasi dengan GnRH atau dapat dipergunakan agonis GnRH (karena keterbatasan ketersediaan).
- Kriteria laboratorium pubertas prekoks sentral apabila:
 - Perempuan: LH basal > 0,83 mIU/mL (bila menggunakan metode *sensitive chemiluminescence assay*); dan/atau LH 3 jam post stimulasi agonis GnRH > 5 mIU/mL.

- Lelaki: LH basal > 0,6 mIU/mL; dan/atau LH 3 jam post stimulasi agonis GnRH > 5 IU/L.

Disertai dengan:

- kadar setroid seks pada:
 - perempuan : Pubertas bila Estradiol > 13,6 pg/mL.
 - Lelaki : Pubertas bila Testosteron > 19 ng/dL.
- Pemeriksaan penunjang meliputi:
 - Usia tulang biasanya ≥ 2 tahun atau $\geq 2,5$ SD dari usia kronologis.
 - USG adrenal: untuk melihat tumor adrenal. USG pelvis pada perempuan: untuk melihat kista atau tumor ovarium, rasio fundus uteri/servik uteri, perubahan volume uterus. USG testis lelaki: untuk melihat tumor dan kista testis.
 - MRI kepala (jika diduga ada penyebab neurologis): terutama pada anak lelaki; atau anak perempuan usia < 6 tahun, dengan perkembangan klinis progresif dan kadar estradiol tinggi (> 45 pmol/L).
- Diagnosis banding pubertas prekoks sentral meliputi:
 - Pubertas varian normal meliputi: telarke dini dan adrenarke dini.
 - Pubertas prekoks perifer.
- Terapi pilihan pubertas prekoks sentral idiopatik adalah agonis GnRH dengan tujuan:
 - Mengusahakan agar anak dapat mencapai tinggi badan optimal sesuai potensi tinggi genetiknya.
 - Mencegah terjadinya distress psikologis akibat terjadinya menstruasi yang terlalu dini dan disinkronisasi antara maturasi seksual dan maturasi kognisi.
 - Terapi pubertas prekoks sentral juga harus difokuskan untuk menghilangkan penyebab lesi neurologisnya di samping pemberian agonis GnRH.
- Pemantauan dilakukan untuk memastikan tujuan terapi tercapai yakni terjadinya supresi poros hipotalamus-hipofisis-gonad dan terhentinya perkembangan sekuens pubertas. Meliputi pemeriksaan klinis dan antropometri, biokimiawi (bila dicurigai terdapat supresi parsial hipotalamus-hipofisis-gonad), serta usia tulang.

- Makin dini terapi pada pubertas prekoks sentral idiopatik, prognosis makin baik. Sedangkan pubertas prekoks sentral neurologis sangat tergantung letak dan jenis lesi neurologisnya.
- Komplikasi pubertas prekoks sentral idiopatik meliputi: tekanan psikis, gangguan perilaku seksual, perawakan pendek. Sedangkan pada pubertas prekoks sentral neurologis sangat tergantung dari jenis dan lokasi lesinya.

Daftar Bacaan

1. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368:2467-75.
2. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics*. 2002;109:E30
3. Borges MDF, Franciscon FDM, Cambraia TC, Oliveira DM, Ferreira BP, Aparecida E, Resende MRD, et al. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the triângulo mineiro federal university (UFTM). *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:515-22.
4. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3539-44.
5. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination two hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4338-42.
6. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: Update on diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs*. 2015;17:273-81.
7. Fu J-F, Liang J-F, Zhou X-L, Prasad HC, Jin J-H, Dong G-P, Rose SR. Impact of BMI on gonadorelin-stimulated LH peak in premenarcheal girls with idiopathic central precocious puberty. *Obesity*. 2015;23:637-43.
8. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommer J, Couto-Silva A-C, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: A single center study. *Plos One*. 2013;8:e70931(1-8).
9. Grinspon RP, Andreone L, Bedecarrats P, Ropelato MG, Rey RA, Campo SM, Bergada I. Male central precocious puberty: Serum profile of anti-müllerian

- hormone and inhibin B before, during, and after treatment with GnRH analogue. *International Journal of Endocrinology*. 2013;1-6.
10. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R79-87.
 11. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. adequacy of single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009;123:e1058-63.
 12. Kendirci HNP, Agladioglu SY, Bas VN, Onder A, Centinkaya S, Aycan Z. Evaluating the efficacy of treatment with a GnRH analogue in patients with central precocious puberty. *International Journal of Endocrinology*. 2015;1-7.
 13. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2015;58:1-7.
 14. Kim SH, Huh K, Won S, Lee K-W, Park M-J. A significant increase in the incidence of central precocious puberty among korean girls from 2004 to 2010. *Plos One*. 2015;10:1-8.
 15. Kletter GB, Klein OK, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clinical pediatrics*. 2015;54(5):414-24.
 16. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. causes, diagnosis, and treatment od central precocious puberty. *Lancet diabetes endocrinol*. 2016;4:265-74.
 17. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, Vries LD, Phillip M, Meyerovitch J. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1445-451.
 18. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, Lee JE. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19:135-40.
 19. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-Month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3153-59.
 20. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1572-80.
 21. Macedo DB, Abreu AP, Reis ACS, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, Cukier P, et al. central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1097-E103.

22. Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology*. 2014;100:1-8.
23. Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical endocrinology*. 2002;56:129-48.
24. Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR, Lee WJ, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci*. 2011;26:927-31.
25. Saenger P, Crowley WF, Martin KA. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. *UpToDate*. 2015;1-42.
26. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, Eugster EA. Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: A final report of a phase 3 multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2354-63.
27. Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *UpToDate*. 2016;1-18.
28. Sorensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A. Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3736-44.
29. Teles MG, Bianco ADC, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:709-15.
30. Yazdani P, Lin Y, Raman V, Haymond M. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2012;20:12:23.

