

Peran Vitamin D dalam Regulasi Pubertas Dini dan Pubertas Prekoks Sentral pada Anak: Tinjauan Sistematis

Diana Nurafifah¹, Shavita Tri Andara Jovi¹, Silvia Putri Fikma¹, Kurnia Maidarmi Handayani^{2*}

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

² Bagian Biokimia dan Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

Email: kurnia_maidarmi@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Pubertas prekoks, khususnya *central precocious puberty* (CPP), semakin sering dilaporkan dan berhubungan dengan konsekuensi jangka panjang. Vitamin D berperan dalam regulasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG), metabolisme tulang, dan fungsi reproduksi, namun bukti hubungan dengan pubertas dini masih bervariasi. **Tujuan:** Meninjau secara sistematis hubungan antara status vitamin D dan pubertas prekoks/CPP pada anak. **Metode:** Tinjauan ini mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur dilakukan di PubMed, Scopus, dan EBSCOhost untuk artikel berbahasa Inggris tahun 2014–2024 dengan populasi anak usia 5–12 tahun, penilaian serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], luaran pubertas prekoks/CPP, dan desain observasional. Sepuluh studi disertakan. **Hasil:** Mayoritas studi melaporkan kadar 25(OH)D lebih rendah dan prevalensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada anak perempuan dengan CPP dibanding kontrol. Kadar vitamin D rendah sering berhubungan dengan peningkatan risiko CPP, maturasi tulang lebih cepat, dan indeks massa tubuh lebih tinggi, meskipun beberapa studi tidak menemukan perbedaan bermakna. Obesitas, gaya hidup sedentari, paparan sinar matahari, dan faktor genetik tampak memengaruhi asosiasi ini. **Kesimpulan:** Status vitamin D merupakan salah satu faktor dalam regulasi waktu pubertas, tetapi bukan determinan tunggal. Optimalisasi kadar vitamin D dan intervensi gaya hidup dapat dipertimbangkan sebagai bagian pendekatan komprehensif, sementara bukti penggunaan vitamin D sebagai terapi tunggal pada CPP masih terbatas.

Kata kunci: *central precocious puberty*; pubertas prekoks; pubertas dini; vitamin D

Abstract

Background: Precocious puberty, particularly central precocious puberty (CPP), is increasingly reported and associated with adverse long-term outcomes. Vitamin D is involved in regulation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and bone metabolism, but evidence linking vitamin D status to early pubertal onset is inconsistent. **Objective:** To review the association between vitamin D status and precocious puberty or CPP in children. **Methods:** This review followed PRISMA 2020. PubMed, Scopus, and EBSCOhost were searched for English-language articles published between 2014 and 2024. Eligible studies included children aged 5–12 years, serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] measurement, pubertal outcomes, and observational designs. Ten studies were included. **Results:** Most studies reported lower 25(OH)D levels and a higher prevalence of vitamin D deficiency in girls with CPP than in controls. Low vitamin D levels were often associated with higher CPP risk, advanced bone maturation, and higher body mass index, although some studies found no significant differences. Obesity and limited sunlight exposure appeared to influence these associations. **Conclusion:** Vitamin D status is one of several factors that regulate pubertal timing, but is not a sole determinant. Optimizing vitamin D levels and lifestyle behaviors may be considered as part of a comprehensive strategy, while evidence for vitamin D as a stand-alone therapy for CPP remains limited.

Keywords— *central precocious puberty*; precocious puberty; puberty timing; vitamin D

Email : heme@unbrah.ac.id

I. PENDAHULUAN

Pubertas dini, yang ditandai dengan munculnya karakteristik seksual sekunder sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan 9 tahun pada anak laki-laki, dilaporkan semakin sering terjadi di berbagai negara. *Central precocious puberty* (CPP) merupakan bentuk pubertas dini yang disebabkan oleh aktivasi prematur sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG). Kondisi ini tidak hanya berdampak pada percepatan pematangan tulang dan tinggi badan akhir yang lebih rendah, tetapi juga berhubungan dengan menarke yang lebih dini, risiko obesitas, sindrom metabolik, serta masalah psikososial seperti gangguan kecemasan dan penurunan kepercayaan diri.¹

Sejak awal pandemi COVID-19, beberapa studi melaporkan peningkatan insidensi CPP dan pubertas dini terutama pada anak perempuan. Peningkatan ini dikaitkan dengan perubahan gaya hidup yang terjadi selama masa pembatasan sosial, termasuk peningkatan waktu penggunaan gawai, penurunan aktivitas fisik, lonjakan indeks massa tubuh (IMT), perubahan pola tidur, serta berkurangnya paparan sinar matahari yang berpotensi menurunkan kadar vitamin D.² Studi lain juga menegaskan bahwa faktor gaya hidup seperti durasi penggunaan perangkat elektronik yang lebih lama, kurang olahraga, dan IMT yang lebih tinggi merupakan faktor risiko penting untuk pubertas dini, dan beberapa di antaranya berkaitan dengan rendahnya status vitamin D.³

Vitamin D memiliki peran biologis yang luas, tidak hanya dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang, tetapi juga pada regulasi imun, fungsi reproduksi, dan homeostasis hormonal.⁴⁻⁶ Reseptor vitamin D (vitamin D receptor, VDR) diekspresikan secara luas, termasuk pada tulang, jaringan adiposa, pankreas, serta struktur endokrin dan saraf pusat seperti hipotalamus dan hipofisis, yang berperan dalam mengatur

sekresi gonadotropin.⁷ Hal ini mendukung hipotesis bahwa vitamin D dapat memengaruhi waktu pubertas baik melalui mekanisme langsung pada sumbu HPG maupun secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap metabolisme tulang, adipositas, dan resistensi insulin.⁸

Sejumlah studi observasional melaporkan bahwa anak perempuan dengan CPP atau pubertas dini memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi dibandingkan anak dengan perkembangan pubertas normal.^{8,9} Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen untuk idiopathic central precocious puberty (ICPP) pada anak perempuan, dan bahwa rasio vitamin D/insulin dapat menjadi penanda metabolik yang berhubungan dengan risiko CPP dan ukuran uterus.¹⁰ Meskipun demikian, temuan antar studi belum sepenuhnya konsisten, dan hubungan kausal maupun ambang kadar vitamin D yang relevan secara klinis terhadap onset CPP masih menjadi perdebatan.¹¹

Selain faktor lingkungan, faktor genetik diketahui berkontribusi besar terhadap variasi waktu pubertas; diperkirakan sekitar 50–80% variasi usia pubertas ditentukan secara genetik.¹² Polimorfisme pada gen yang terlibat dalam regulasi sekresi gonadotropin dan perkembangan pubertas, seperti KISS1, LIN28B, VDR, dan ER α , telah dikaitkan dengan pubertas dini, maupun variasi usia menarke.¹³ Namun, interaksi antara defisiensi vitamin D dengan variasi genetik (misalnya polimorfisme VDR atau gen terkait sumbu HPG) terhadap risiko CPP masih belum sepenuhnya dipahami dan merupakan area penelitian yang berkembang.⁷

Dari perspektif terapi, agonis gonadotropin-releasing hormone (GnRH-a) merupakan standar penatalaksanaan CPP, tetapi perhatian terhadap efek jangka panjang,

biaya, dan kualitas hidup mendorong eksplorasi terapi adjuvan yang lebih aman dan terjangkau. Studi klinis terbaru menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada anak perempuan dengan CPP yang mendapatkan terapi kombinasi recombinant human growth hormone (rhGH) dan GnRH-a dapat meningkatkan pertumbuhan linear dan parameter kesehatan tulang, sekaligus berpotensi memodulasi hormon seks.¹⁴ Di Asia, berbagai formulasi herbal tradisional juga digunakan sebagai terapi komplementer untuk menunda progresi pubertas, dan meta-analisis terkini melaporkan bahwa Chinese herbal medicine dapat membantu menunda perkembangan karakteristik seksual primer dan sekunder bila digunakan sebagai adjuvan GnRH-a.¹⁵ Namun, bukti mengenai keamanan dan efektivitas jangka panjang intervensi berbasis vitamin D maupun herbal pada CPP masih terbatas dan heterogen.

Berdasarkan latar belakang tersebut, pemahaman yang komprehensif mengenai hubungan antara status vitamin D dan CPP menjadi penting, baik untuk mengidentifikasi faktor risiko maupun untuk merancang strategi pencegahan dan intervensi yang lebih tepat. Sistematik review ini bertujuan untuk: (1) merangkum bukti ilmiah mengenai hubungan antara kadar vitamin D dan kejadian CPP pada anak perempuan, termasuk faktor-faktor perancu metabolik dan gaya hidup; (2) mengeksplorasi peran faktor genetik yang relevan, khususnya gen yang berkaitan dengan VDR dan regulasi sumbu HPG; dan (3) menelaah bukti terkini mengenai potensi terapi berbasis vitamin D dan herbal sebagai pendekatan preventif maupun adjuvan dalam tata laksana CPP.

II. METODE

A. DESAIN DAN PEDOMAN PELAPORAN

Tinjauan sistematis ini disusun berdasarkan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Gambar 1). Pertanyaan

penelitian, kriteria kelayakan, strategi pencarian, serta prosedur seleksi dan ekstraksi data ditetapkan sebelum pencarian literatur dilakukan.

B. SUMBER DATA DAN STRATEGI PENCARIAN

Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, dan EBSCOhost untuk artikel berbahasa Inggris yang dipublikasikan antara Januari 2014 hingga Desember 2024. Kata kunci yang digunakan mengombinasikan istilah bebas dan istilah terkontrol yang berkaitan dengan vitamin D dan pubertas prekoks, antara lain: “vitamin D”, “25-hydroxyvitamin D”, “precocious puberty”, “central precocious puberty”, dan “early puberty”, yang digabungkan dengan operator Boolean (AND, OR).

C. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Kriteria kelayakan disusun menggunakan kerangka PICO-S. Studi diinklusi bila memenuhi:

- Populasi: anak, terutama perempuan, usia 5–12 tahun;
- Paparan: status vitamin D serum yang dinilai sebagai kadar 25(OH)D;
- Luaran: pubertas prekoks atau central precocious puberty (CPP);
- Desain: studi observasional (potong lintang atau kasus–kontrol);
- Bahasa: artikel berbahasa Inggris dengan teks lengkap tersedia;
- Periode: publikasi tahun 2014–2024.

Studi dikecualikan bila: tidak relevan dengan PICO-S, tidak menilai hubungan vitamin D dan pubertas dini/CPP, bukan penelitian pada manusia, hanya berupa abstrak konferensi/editorial/tinjauan naratif, duplikasi, atau di luar periode dan bahasa yang ditetapkan.

D. SELEKSI STUDI DAN EKSTRAKSI DATA

Seluruh rekam jejak hasil pencarian

dikompilasi dan duplikasi dihapus. Penapisan dilakukan berlapis, dimulai dari judul dan abstrak, diikuti penilaian teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi–eksklusi. Proses seleksi dirangkum dalam diagram alir PRISMA.

Dari setiap studi yang terpilih diekstraksi: nama penulis dan tahun, negara, desain penelitian, jumlah dan karakteristik subjek, definisi dan kriteria diagnosis pubertas prekoks/CPP, metode dan cut-off 25(OH)D, serta temuan utama mengenai hubungan status vitamin D dan pubertas. Data disajikan dalam bentuk tabel karakteristik studi dan sintesis naratif.

III. HASIL

Secara keseluruhan, sepuluh studi observasional diinklusi dalam tinjauan ini, mayoritas dengan desain kasus–kontrol dan sebagian lainnya potong lintang. Hampir semua penelitian berfokus pada anak perempuan dengan pubertas prekoks atau CPP, dengan beberapa studi tambahan pada populasi anak dan remaja umum (Tabel 1.).

Sebagian besar studi (Lee, Kaya, Zhao, Rafati, Liu) melaporkan bahwa kadar 25(OH)D lebih rendah dan hipovitaminosis D lebih sering ditemukan pada anak dengan CPP atau pubertas dini dibandingkan kontrol. Pada beberapa penelitian, kadar vitamin D yang lebih rendah dikaitkan dengan risiko CPP yang lebih tinggi, usia tulang yang lebih maju, serta IMT yang lebih tinggi, mengindikasikan adanya kaitan antara status vitamin D, maturasi tulang, dan adipositas.^{9,16–19} Studi Zhao juga mengidentifikasi titik ambang sekitar 31,8 ng/mL, di mana kadar di atas nilai ini berkaitan dengan risiko ICPP yang lebih rendah.¹⁷

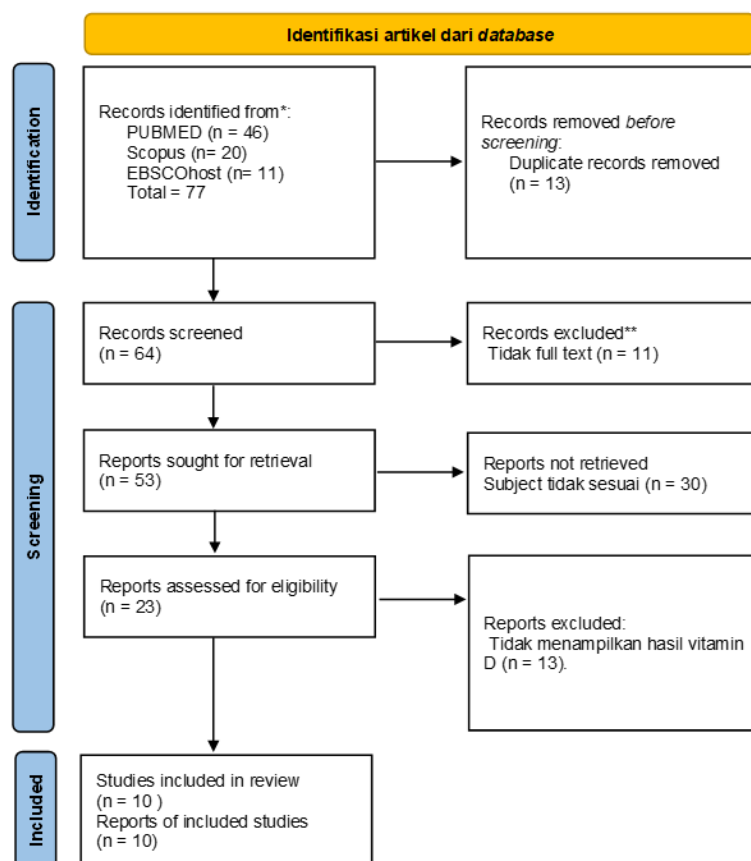
Namun, tidak semua hasil konsisten. Duhil de Bénazé tidak menemukan hubungan bermakna antara status vitamin D dan karakteristik CPP, sementara Dura-Travé

melaporkan prevalensi hipovitaminosis D yang serupa pada anak CPP dan kontrol, meskipun kadar PTH lebih tinggi pada CPP.^{20,21} Hal ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D memang sering dijumpai, tetapi tidak selalu membedakan CPP dari populasi prapubertas secara jelas.

Penelitian oleh Fu D menyoroti peran faktor gaya hidup, terutama selama pandemi COVID-19, di mana peningkatan kasus PP berkaitan dengan durasi penggunaan gawai yang panjang, aktivitas luar ruangan yang rendah, IMT tinggi, dan defisiensi vitamin D.²² Di sisi lain, studi genetik Li Y menunjukkan bahwa polimorfisme gen KISS1, LIN28B, VDR, dan ER α berkontribusi terhadap variasi waktu dan kecepatan pubertas, mendukung peran interaksi antara faktor genetik dan jalur vitamin D/sumbu HPG.²³

Xu dkk. melaporkan bahwa kekurangan vitamin D umum dijumpai pada semua tipe CPP, tetapi progresivitas (*rapid vs slow*) lebih kuat dipengaruhi oleh usia saat onset, IMT, IGF-1, dan rasio LH/FSH.²⁴ Data populasi NHANES dari Liu mengindikasikan bahwa kadar 25(OH)D yang memadai (≥ 50 nmol/L) berkaitan dengan kemungkinan lebih rendah telah memasuki pubertas, meskipun efeknya relatif kecil setelah penyesuaian berbagai kovariat.¹⁹

Secara ringkas, temuan studi-studi ini mendukung bahwa status vitamin D berperan sebagai salah satu faktor yang berhubungan dengan pubertas dini/CPP, tetapi efeknya tumpang tindih dengan obesitas, gaya hidup, musim, dan faktor genetik, sehingga tidak dapat dipandang sebagai determinan tunggal.



GAMBAR 1. DIAGRAM PRISMA

IV. DISKUSI

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa sebagian besar studi observasional melaporkan kadar 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] yang lebih rendah serta prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi pada anak perempuan dengan pubertas prekoks atau *central precocious puberty* (CPP) dibandingkan anak dengan perkembangan pubertas normal. Studi Lee dkk., Zhao dkk., dan Rafati dkk. secara konsisten menemukan bahwa anak perempuan dengan CPP/ICPP memiliki kadar 25(OH)D yang secara bermakna lebih rendah dibanding kontrol.^{9,17,18} Beberapa penelitian juga melaporkan kaitan antara kadar vitamin D yang rendah dengan percepatan usia tulang dan indeks massa tubuh yang lebih tinggi, mengindikasikan bahwa hipovitaminosis D sering berkelindan dengan maturasi skeletal yang lebih cepat dan adipositas.^{10,18}

TABEL 1.HASIL TINJAUAN SISTEMATIK

Penulis	Tahun terbit	Desain dan populasi	Paparan dan luaran	Temuan Utama
Lee H, dkk ⁹	2014	Cross-sectional; 60 anak perempuan CPP, 30 kontrol	25(OH)D; CPP vs pubertas normal	Rerata 25(OH)D lebih rendah pada CPP; anak CPP memiliki SDS TB dan BB lebih tinggi.
Kaya, dkk ¹⁶	2015	Kasus–kontrol; 23 anak CPP, 17 kontrol	25(OH)D, BMD, marker tulang	25(OH)D lebih rendah pada CPP ($p<0,05$); osteopenia lebih sering pada CPP, tetapi tidak signifikan vs kontrol.
Duhil de Bénazé dkk ²⁰	2017	Kasus–kontrol; 145 anak perempuan dengan CPP idiopatik	25(OH)D; karakteristik klinis CPP	Tidak ada hubungan bermakna antara status vitamin D dan karakteristik CPP pada evaluasi awal.
Zhao, dkk ¹⁷	2018	Kasus–kontrol; 280 anak perempuan ICPP, 188 kontrol	25(OH)D, IMT, risiko ICPP	25(OH)D lebih rendah dan defisiensi lebih sering pada ICPP; titik infleksi 31,8 ng/mL terkait risiko ICPP lebih rendah.
Rafati, dkk ¹⁸	2018	Kasus–kontrol; 30 CPP, 30 kontrol	25(OH)D, usia tulang, stadium Tanner	25(OH)D lebih rendah pada CPP ($p=0,02$); mayoritas memiliki hipovitaminosis D; usia tulang lebih maju dan berhubungan dengan kadar vitamin D lebih rendah.
Dura-Travé, dkk ²¹	2022	Kasus–kontrol; 78 CPP, 137 kontrol prapubertas	25(OH)D, PTH	Prevalensi hipovitaminosis D tinggi pada kedua kelompok, tanpa perbedaan bermakna; PTH lebih tinggi pada CPP.
Fu D, dkk ²²	2022	Kasus–kontrol; 58 CPP, 58 PT, 124 kontrol	25(OH)D; faktor gaya hidup & risiko PP	Peningkatan kasus PP selama pandemi; defisiensi vitamin D, IMT tinggi, waktu layar panjang, dan aktivitas luar ruangan rendah menjadi faktor risiko penting.
Li Y, dkk ²³	2023	Kasus–kontrol; 41 <i>early/fast puberty</i> , 152 kontro	Polimorfisme KISS1, LIN28B, VDR, ER α ; hormon pubertas	Variasi gen KISS1, LIN28B, VDR, dan ER α berkaitan dengan risiko pubertas cepat dan profil hormon; mendukung peran faktor genetik yang berinteraksi dengan jalur vitamin D/HPG.
Xu, dkk ²⁴	2023	Cross-sectional; 340 CPP (SP-CPP dan RP-CPP)	25(OH)D, tipe CPP, IMT, IGF-1	>50% CPP mengalami kekurangan vitamin D; tidak berbeda antara SP-CPP dan RP-CPP. Progresivitas lebih dipengaruhi usia, IMT, IGF-1, dan rasio LH/FS
Liu, dkk ¹⁹	2024	Cross-sectional (NHANES); 1.318 anak 6–14 tahun	25(OH)D; status pubertas	Setelah penyesuaian kovariat, 25(OH)D ≥ 50 nmol/L berkaitan dengan peluang lebih rendah telah memasuki pubertas pada laki-laki dan perempuan.

CPP = central precocious puberty (pubertas prekoks sentral); ICPP = idiopathic central precocious puberty; PP = precocious puberty (pubertas prekoks); PT = premature thelarche; SP-CPP = slow-progressive central precocious puberty; RP-CPP = rapid-progressive central precocious puberty; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; BMD = bone mineral density (densitas mineral tulang); IMT = indeks massa tubuh; TB = tinggi badan; BB = berat badan; SDS = standard deviation score; PTH = parathyroid hormone; LH = luteinizing hormone; FSH = follicle-stimulating hormone; IGF-1 = insulin-like growth factor 1; HPG = hypothalamic–pituitary–gonadal (sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad); NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

Temuan ini sejalan dengan meta-analisis terbaru yang menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan risiko pubertas prekoks. Cheng dkk. melaporkan bahwa anak dengan defisiensi vitamin D memiliki risiko pubertas dini yang lebih tinggi (OR sekitar 1,5–2,0), dengan kadar 25(OH)D yang secara bermakna lebih rendah pada kelompok pubertas prekoks dibanding kontrol.²⁵ Meta-analisis lain oleh Wu dkk. juga menyimpulkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berkaitan dengan karakteristik pubertas dini, meskipun heterogenitas antar studi cukup tinggi.²⁶ Secara keseluruhan, bukti kuantitatif ini mendukung arah asosiasi yang ditemukan dalam tinjauan kami, meskipun kekuatan hubungan dan konsistensinya masih bervariasi.

Dari sisi teori, vitamin D dipahami berperan dalam regulasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad (HPG) dan metabolisme tulang. Reseptor vitamin D (VDR) diekspresikan pada hipotalamus, hipofisis, ovarium, jaringan adiposa, dan tulang, sehingga secara biologis masuk akal bila status vitamin D dapat mempengaruhi sekresi GnRH, gonadotropin, dan hormon seks, serta memodulasi maturasi skeletal. Defisiensi vitamin D juga berkaitan dengan obesitas, resistensi insulin, dan inflamasi derajat rendah, yang dapat mempercepat pubertas melalui peningkatan leptin, IGF-1, dan sinyal inflamasi. Tinjauan naratif oleh Calcaterra dkk. menegaskan bahwa vitamin D merupakan salah satu regulator penting waktu pubertas dan usia menarke, meskipun bukan satu-satunya faktor.⁸

Selain itu, hasil studi dalam tinjauan ini menyoroti peran faktor gaya hidup dan genetik. Peningkatan kasus pubertas dini selama pandemi COVID-19 dilaporkan berkaitan dengan durasi penggunaan gawai yang lebih panjang, aktivitas luar ruangan yang berkurang, IMT lebih tinggi, serta defisiensi vitamin D.^{2,10} Di sisi lain, variasi gen pada KISS1, LIN28B, VDR, dan ERα

dilaporkan berhubungan dengan variasi usia dan kecepatan pubertas, mendukung adanya interaksi gen–lingkungan dalam hubungan antara vitamin D dan CPP.^{7,12,13} Dengan demikian, vitamin D kemungkinan berperan sebagai bagian dari jejaring faktor neuroendokrin, metabolik, lingkungan, dan genetik yang bersama-sama mengatur waktu pubertas.

Meski demikian, interpretasi temuan ini harus dilakukan dengan hati-hati karena sejumlah keterbatasan. Mayoritas studi yang diinklusi menggunakan desain potong lintang atau kasus–kontrol, sehingga tidak dapat membuktikan hubungan kausal dan rentan terhadap bias seleksi serta confounding (misalnya pola makan, paparan sinar matahari, status sosioekonomi) yang tidak selalu terkontrol. Definisi defisiensi vitamin D, metode dan titik potong 25(OH)D, serta kriteria diagnosis CPP bervariasi antar studi, menimbulkan heterogenitas dan menyulitkan perbandingan langsung maupun meta-analisis yang lebih homogen. Selain itu, sebagian besar data berasal dari anak perempuan di wilayah tertentu dan hanya mencakup artikel berbahasa Inggris, sehingga generalisasi ke populasi yang lebih luas—termasuk anak laki-laki dan berbagai etnis—serta potensi publication bias tetap perlu dipertimbangkan.

V. KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa anak perempuan dengan pubertas prekoks, terutama *central precocious puberty* (CPP), umumnya memiliki kadar 25(OH)D lebih rendah dan mengalami hipovitaminosis D yang lebih sering dibandingkan anak dengan pubertas normal, dan vitamin D rendah sering berkaitan dengan peningkatan risiko CPP, maturasi tulang yang lebih cepat, dan IMT yang lebih tinggi. Temuan ini sejalan dengan teori bahwa vitamin D, melalui reseptor VDR dan regulasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad, ikut memengaruhi waktu pubertas, namun bukan

satu-satunya faktor karena obesitas, gaya hidup, paparan sinar matahari, serta faktor genetik juga berperan. Oleh karena itu, optimalisasi status vitamin D dan perbaikan gaya hidup layak dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan komprehensif terhadap pubertas dini, sementara bukti yang ada belum cukup untuk menjadikan suplementasi vitamin D sebagai terapi tunggal dan masih diperlukan studi prospektif serta uji klinis terkontrol untuk memperjelas hubungan kausal dan implikasi klinisnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Han XX, Zhao FY, Gu KR, Wang GP, Zhang J, Tao R, et al. Development of precocious puberty in children: Surmised medicinal plant treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Dec 7];156:113907. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222012963?utm_source=chatgpt.com
- [2]. Prosperi S, Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1107911.
- [3]. Fu D, Li T, Zhang Y, Wang H, Wu X, Chen Y, et al. Analysis of the Incidence and Risk Factors of Precocious Puberty in Girls during the COVID-19 Pandemic. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Dec 7];2022(1):9229153. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/9229153>
- [4]. Handayani KM, Sari W, Khudri G, Dhuha A. The Role of Vitamin D in Immune Balance and Inflammation. *HEME: Health and Medical Journal*. 2025 May;2685–772.
- [5]. Sari W, Khudri G, Zeffira L, Handayani KM. Effect of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Weight: An Experimental Study in Rats. *Biomedical Journal of Indonesia* [Internet]. 2025;11. Available from: <https://doi.org/10.32539/BJI.v11i2.247>
- [6]. Handayani KM, Sari W, Khudri G, Dhuha A, Malik R, Susanti M, et al. Dose-dependent effects of maternal vitamin D₃ on offspring IL-6 and IL-1 β in a rat model Dose-Dependent Effects of Maternal Vitamin D₃ on Offspring IL-6 and IL-1 β in a Rat Model. *Turk J Immunol*. 2025;13(3).
- [7]. Guo D, Ning X, Bai T, Tan L, Zhou Y, Guo Z, et al. Interaction between Vitamin D homeostasis, gut microbiota, and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Dec 9;15:1449033.
- [8]. Calcaterra V, Magenes VC, Tagi VM, Grazi R, Bianchi A, Cena H, et al. Association between Vitamin D Levels, Puberty Timing, and Age at Menarche. *Children* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Dec 7];10(7):1243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10378582/>
- [9]. Lee HS, Kim YJ, Shim YS, Jeong HR, Kwon E, Hwang JS. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2025 Dec 7];19(2):91–5. Available from: <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2014.19.2.91>
- [10]. Sun J, Xiao Y, Jiang SQ, Zhang HR, Li JB, Shi WH, et al. The correlation between the vitamin D/insulin ratio and central precocious puberty in girls and its screening potential. *Anales de Pediatria (English Edition)* [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2025 Dec 7];103(4):504016. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287925003059?utm_source=chatgpt.com
- [11]. Huang P, Zeng B, Ren F, Zhou Y, Li Y, Huang Y, et al. Investigation of vitamin D deficiency in girls with growth and development variations—a single center study. *Front Pediatr*. 2025 Jan 27;13:1518548.
- [12]. Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Apr 15;65(4):172–81.
- [13]. Li Y, Zhang H, Li Q, Huang X, Kong X. Association of the KISS1, LIN28B, VDR and ER α gene polymorphisms with early and fast puberty in Chinese girls. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 7];39(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36828304/>
- [14]. Fang H, Wang H, Lv H. Effects and Underlying Mechanism of Vitamin D Combined With rhGH and GnRH-a Therapy on the Growth and Development of Girls With Central Precocious Puberty. *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2025 Jun 25 [cited 2025 Dec 7];86(6). Available from: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdf/10.12968/hmed.2024.1016?download=true>
- [15]. Han XX, Zhao FY, Gu KR, Wang GP, Zhang J, Tao R, et al. Development of precocious puberty in children: Surmised medicinal plant treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Dec 7];156:113907. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222012963?utm_source=chatgpt.com
- [16]. Kaya A, Cayir A, Turan MI, Ozkan B. An Examination of the Effects of Leuprolide Acetate Used in the Treatment of Central Precocious Puberty on Bone Mineral Density

- and 25-Hydroxy Vitamin D. *West Indian Med J* [Internet]. 2015 [cited 2025 Dec 7];64(2):104–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360682/>
- [17]. Zhao Y, Long W, Du C, Yang H, Wu S, Ning Q, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty. *Front Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Dec 7];12(2):174–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791667/>
- [18]. Rafati M, Zamanfar D, Shiadeh SNR, Faramarzi F, Aarabi M, Damavandi HR. Serum vitamin D levels in girls with central precocious puberty. *Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2018 Nov 13;
- [19]. Liu Z. Association between 25-hydroxyvitamin D concentrations and pubertal timing: 6-14-year-old children and adolescents in the NHANES 2015-2016. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 7];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38841307/>
- [20]. Anggraini, D., Munawaroh, M., & Helmizar, R. (2024). Langkah Awal Mengenal Status Anemia Pada Remaja Perempuan di MAN 1 Padang. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Kesehatan (JURABDIKES)*, 2(2), 76-81.
- [21]. Hasni, D., Ellia, R., Khalila, A. S., & Anggraini, D. (2023). The Relationship Between Diet and Nutritional Status Balance in Adolescents. *Nusantara Hasana Journal*, 3(6), 159-173.
- [22]. Duhil de Bénazé G, Brauner R, Souberbielle JC. There is no association between vitamin D status and characteristics of central precocious puberty in girls. *European Journal of Pediatrics* 2017 176:12 [Internet]. 2017 Sep 29 [cited 2025 Dec 7];176(12):1677–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-017-3022-9>
- [23]. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Vitamin D status and parathyroid hormone assessment in girls with central precocious puberty. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Dec 7];45(11):2069–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750999/>
- [24]. Fu D, Li T, Zhang Y, Wang H, Wu X, Chen Y, et al. Analysis of the Incidence and Risk Factors of Precocious Puberty in Girls during the COVID-19 Pandemic. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Dec 7];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36213197/>
- [25]. Li Y, Zhang H, Li Q, Huang X, Kong X. Association of the KISS1, LIN28B, VDR and ERα gene polymorphisms with early and fast puberty in Chinese girls. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 7];39(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36828304/>
- [26]. Xu L, Li P, Yuan D. Confirming the association between low serum 25OHD levels in girls with central precocious puberty and its severity. *BMC Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Dec 7];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38071297/>
- [27]. Cheng H, Chen D, Gao H. An updated meta-analysis of the relationship between vitamin D levels and precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 7];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38116317/>
- [28]. Wu C, Zhang X, Yan F, Cui Y, Song Y, Yan S, et al. Does vitamin D have a potential role in precocious puberty? A meta-analysis. *Food Funct* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2025 Dec 7];14(11):5301–10. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/fo/d3fo00665d>