

# ***Menarche dan Pubertas Dini: Kajian Terbaru tentang Penyebab Pubertas Dini serta Dampaknya terhadap Kesehatan Perempuan***

**Siti Khuzaiyah**

*Prodi Sarjana dan Profesi Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan,  
Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan  
PhD Midwifery, PAPRSB Institute of Health Sciences, University  
Brunei Darussalam*

## ***Abstrak***

*Seiring perkembangan zaman, kasus menarche dini semakin meningkat. Menarche dini berdampak buruk terhadap kesehatan fisik dan mental seorang perempuan. Diperlukan kajian teori terbaru tentang menarche dini sebagai upaya promotif dan preventif kejadian menarche dini. Tulisan ini bertujuan untuk menyajikan berbagai temuan terkini terkait menarche dini meliputi penyebab, dampak dan penatalaksanaan terhadap kasus menarche dini. Artikel ini dirangkum berdasarkan hasil-hasil riset 5 tahun terakhir yang disajikan dalam database PubMed. Penulis menggunakan kata kunci “causes early menarche”, dan didapatkan 182 artikel terbit dari tahun 2018 – 2023. Selain itu penulis menggunakan kata kunci “effect early menarche”, dan didapatkan 153 artikel. Dari total 335 artikel yang ditemukan, penulis melakukan screening dan menemukan 74 artikel yang relevan dengan topik tulisan ini. Seluruh isi artikel direview, dirangkum dan disajikan secara tematik. Hasil penelitian cross sectional, kohort, dan systematic review mengkonfirmasi bahwa menarche dini (early menarche) adalah apabila seorang remaja putri mengalami menstruasi pertama pada usia <10 tahun. Beberapa faktor penyebab menarche dini adalah faktor hormon, berat badan, lingkungan, polusi, gaya hidup, pola aktivitas, pola nutrisi dan faktor sebelum anak lahir (prenatal). Dampak jangka panjang menarche dini meliputi kanker, melanoma, obesitas, penyakit jantung pembuluh darah (cardiovascular), tekanan darah tinggi, penyakit sistem metabolik (seperti diabetes), kurang gerak, asma, nyeri, keluhan saat menopause, dan dampak psikososial seperti cemas dan melukai diri sendiri.*

***Kata kunci:*** Menarche dini, Penyebab, Dampak, Remaja.

## ***Menarche and Early Puberty: A Recent Review of the Causes of Early Puberty and Its Impact on Women's Health***

*Siti Khuzaiyah*

*Midwifery Program, Faculty of Health Sciences, Universitas Muhammadiyah  
Pekajangan Pekalongan, Central Java, Indonesia,  
Nursing and Midwifery Program, PAPRSB Institute of Health Sciences,  
University Brunei Darussalam*

### ***Abstract***

*Recently, the cases of early menarche are increasing. Early menarche has a negative impact on a woman's physical and mental health. It is necessary to study the latest theory about early menarche as a promotive and preventive effort for early menarche. This paper aims to present the latest findings on early menarche, including its causes, impacts, and management strategies. This article summarized the last five years of research presented in the PubMed database. The author used the keyword "causes early menarche", and found 182 articles published from 2018 - 2023. Furthermore, the author used the keyword "effect early menarche", and obtained 153 articles. From a total of 335 articles found, the authors conducted a screening and found 74 articles that were relevant to the topic of this paper. The entire contents of the article were reviewed, summarized and presented thematically. The results of cross-sectional studies, cohort studies, and systematic reviews confirmed that early menarche is when a young woman experiences her first menstruation at the age of <10 years. Some factors that cause early menarche are hormonal factors, body weight, environment, pollution, lifestyle, activity patterns, nutritional patterns and prenatal factors. The long-term effects of early menarche include cancer, melanoma, obesity, cardiovascular disease, high blood pressure, metabolic system diseases (such as diabetes), less physical activity, asthma, pain, menopausal complaints, and psychosocial effects such as anxiety and self-injury.*

***Keywords:*** *Early menarche, Causes, Impact, Prevention.*

## **Pendahuluan**

Dokter anak di berbagai negara melaporkan peningkatan kasus pubertas dini, dengan laporan dari *The Washington Post* menunjukkan kasus serupa di Amerika Serikat, India, Italia, dan Turki. Studi terbaru menemukan lebih dari 300 anak perempuan dirujuk ke lima pusat endokrinologi pediatri di Italia antara Maret dan September 2020, dibandingkan dengan hanya 140 rujukan pada periode yang sama tahun 2019.<sup>1</sup> Di Indonesia, selama pandemi COVID-19, dokter anak melaporkan peningkatan kasus pubertas dini pada anak perempuan, dengan banyak yang mengalami menstruasi pertama sebelum usia 10 tahun.<sup>2</sup>

Melonjaknya kasus *menarche* dini perlu mendapat perhatian serius dikarenakan

*menarche* dini terkait dengan beberapa masalah kesehatan di kemudian hari.<sup>3</sup> Studi menunjukkan bahwa *menarche* dini terkait dengan risiko lebih tinggi untuk resistensi insulin, penyakit hati berlemak non-alkoholik (NAFLD), dismenore, dan gangguan menstruasi pada remaja.<sup>4,6</sup> Faktor-faktor seperti genetika, paparan terhadap pornografi, tingkat aktivitas fisik, dan durasi menstruasi telah diidentifikasi sebagai kontributor potensial untuk *menarche* dini. Masih banyak faktor lain yang perlu dikaji lebih mendalam, khususnya oleh tenaga kesehatan yang berfokus pada kesehatan perempuan dan remaja. Memahami prevalensi dan dampak dari *menarche* dini sangat penting untuk mengembangkan intervensi yang tepat sasaran dan mempromosikan kesehatan serta kesejahteraan remaja.

## Menarche

*Menarche* didefinisikan sebagai periode menstruasi pertama kali pada seorang remaja perempuan. *Menarche* umumnya terjadi antara usia 10-16 tahun dengan rata-rata usia *menarche* adalah 12,4 tahun.<sup>7</sup> Di US, usia rata-rata *menarche* adalah 12 tahun.<sup>8</sup> Sementara di Saudi Arabia, rata-rata usia menstruasi awal adalah 13,1 tahun.<sup>9</sup> Di Turki, median usia *menarche* adalah 13 tahun.<sup>10</sup> Faktor yang menentukan usia awal dimulainya menstruasi masih terus diselidiki, namun beberapa faktor diduga turut berperan dalam menentukan kapan dimulainya menstruasi pertama kali, seperti kondisi sosial, ekonomi, keturunan, kondisi kesehatan secara umum, status nutrisi (status gizi), kebiasaan olahraga, faktor musim, serta jumlah anggota keluarga.<sup>11</sup> Dikatakan *menarche* dini jika terjadi pada usia kurang dari 10 tahun, dan dikatakan terlambat jika terjadi pada usia lebih dari 15 tahun.<sup>12</sup>

*Menarche* merupakan peristiwa penting yang melibatkan interaksi hormon dan organ yang kompleks meliputi hipotalamus, kelenjar pituitary, ovarium, kelenjar adrenal, tiroid, dan pankreas.<sup>11</sup> *Menarche* merupakan tanda bahwa seorang remaja putri normal secara reproduksi dan sudah mulai berfungsi secara seksual. Penting dipahami bahwa *menarche* juga memiliki kaitan erat dengan perkembangan ciri-ciri seksual sekunder, seperti: kulit menjadi lebih halus, suara lebih lembut, tumbuh rambut di daerah tertentu, serta payudara mulai tumbuh membesar. Umumnya, sejak usia 8 tahun tanda-tanda seksual sekunder akan muncul diikuti dengan adanya *menarche*. Jadi, *menarche* merupakan puncak tanda pubertas dari seorang remaja putri. *Menarche* muncul sekitar 2-3 tahun setelah ada tanda pembesaran payudara. Jika *menarche* muncul sebelum adanya tanda seksual sekunder, maka perlu dicurigai adanya kelainan seperti trauma genitalia, tumor, perdarahan, atau juga karena kekerasan seksual.

### Menarche Dini dan Faktor Penyebab Menarche Dini

Angka kejadian *menarche* dan pubertas dini secara umum meningkat seiring dengan kemajuan jaman. Pubertas dini diketahui berhubungan dengan dampak kesehatan yang merugikan seperti penyakit metabolik dan kardiovaskular serta kanker yang bergantung pada hormon.<sup>13</sup> Penurunan usia *menarche* telah diamati selama beberapa dekade terakhir. Studi terhadap 351.006 gadis Korea berusia 12-18 menunjukkan bahwa prevalensi *men-*

*arche* dini meningkat secara signifikan dari 1,8% pada tahun 2006 menjadi 3,2% pada tahun 2015 (*P-for-trend* < 0,001).<sup>14</sup> Beberapa peneliti menyebutkan bahwa disebut sebagai *menarche* dini jika seorang remaja menstruasi pada usia < 12 tahun,<sup>8,15</sup> namun peneliti lain mendefinisikan *menarche* dini jika terjadi sebelum usia 10-11 tahun.<sup>8</sup>

*Menarche* dini terjadi karena beberapa faktor. Berikut faktor-faktor yang berhubungan dengan *menarche* dini:<sup>11</sup> remaja tinggal di lingkungan keluarga yang membuat stress, remaja yang berasal dari lingkungan sosial ekonomi tinggi, remaja yang ketika berusia 3-5 tahun makan lebih banyak protein hewani daripada protein nabati, remaja yang memiliki berat badan berlebih dan obesitas, remaja yang mengkonsumsi banyak gula dan manis-manis, dan remaja yang mendapatkan susu formula ketika masih bayi.

Meskipun faktor genetik berperan, faktor lain yang dapat dimodifikasi seperti berat badan lahir rendah, peningkatan fluktuasi berat badan selama masa kanak-kanak, dan terutama indeks massa tubuh (IMT) masa kanak-kanak yang lebih tinggi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya *menarche* dini.<sup>16</sup> Memiliki berat badan lebih berat saat lahir dan memiliki tinggi badan lebih tinggi tinggi pada usia 24 bulan dikaitkan dengan usia *menarche* 4 bulan lebih awal dibandingkan dengan yang memiliki berat lebih ringan saat lahir dan lebih pendek pada usia 24 bulan (95% CI: 0.8, 7.6).<sup>17</sup> Lebih lanjut, usia *menarche* 7 bulan lebih lambat pada anak perempuan yang mengalami stunting dibandingkan anak perempuan yang tidak mengalami stunting.

Kelebihan berat badan dan obesitas berhubungan secara signifikan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya pubertas dini pada anak perempuan.<sup>18,19</sup> Dampak kelebihan berat badan dan obesitas tersebut akan signifikan jika berlangsung lebih dari 1 tahun.<sup>18</sup> Penelitian kohort terhadap 11.046 anak dari *Danish National Birth Cohort* (DNBC) mendapatkan bahwa kelebihan berat badan pada masa kanak-kanak ( $85 \leq \text{IMT} < \text{persentil ke-95}$ ) dan obesitas ( $\text{IMT} \geq \text{persentil ke-95}$ ) dikaitkan dengan pencapaian usia pubertas yang lebih dini.<sup>20</sup> Penurunan berat badan mungkin merupakan pendekatan penting untuk pencegahan pubertas dini pada anak-anak.

Penelitian lain di Saudi Arabia menemukan bahwa dari 744 mahasiswa usia 18-21 tahun, sebanyak 269 (35.6%) mengalami *menarche* dini.<sup>21</sup> Lebih lanjut, kelompok *menarche* dini memiliki IMT yang jauh lebih tinggi ( $23,17 \pm 4,75$ ) dibandingkan kelom-

pok *menarche* tengah ( $22,48 \pm 4,64$ ,  $p=0,069$ ) dan kelompok *menarche* akhir ( $21,49 \pm 3,8$ ,  $p=0,021$ ).

Selain faktor berat badan, pola makanan yang dikonsumsi oleh ibu ketika mengandung, oleh anak, serta oleh remaja turut mempengaruhi terjadinya *menarche* dini. Sebagai contoh, minuman mengandung pemanis meningkatkan risiko terjadinya pubertas dini. Pada anak perempuan, konsumsi minuman manis dikaitkan dengan peningkatan risiko pubertas dini.<sup>22</sup> Asupan gula total dan gula tambahan dalam minuman meningkatkan risiko pubertas dini pada anak perempuan, namun tidak pada anak laki-laki.

Selain itu, studi terbaru menunjukkan bahwa konsumsi fruktosa yang berlebihan mungkin mendasari perkembangan obesitas dan resistensi insulin bersamaan dengan kejadian *menarche* dini; terdapat hubungan positif antara asupan minuman manis (sumber utama fruktosa) dan obesitas, sindrom metabolik, resistensi insulin, dan risiko kardiometabolik pada perempuan Korea.<sup>23</sup> Konsumsi harian makanan cepat saji (*fastfood*) juga berhubungan dengan kejadian *menarche* dini.<sup>24</sup>

Selain fruktosa, asam lemak tak jenuh ganda/*poly-unsaturated fatty acids* (PUFAs) juga berpengaruh terhadap masalah *menarche* dini.<sup>25</sup> Asupan makanan tinggi protein hewani, zat besi, dan PUFA berdampak pada *menarche* dini pada anak perempuan, sedangkan asupan makanan tinggi serat dapat melindungi anak perempuan dari *menarche* dini.

Konsumsi vitamin D juga berhubungan dengan kejadian pubertas dini (*precocious puberty*). Vitamin D adalah pengatur neuroendokrin dan fisiologi ovarium. Kekurangan vitamin D terlibat dalam perubahan waktu pubertas.<sup>26</sup> Sebuah meta-analisis sistematis terhadap enam penelitian yang melibatkan 3.016 pasien pubertas dini dan 8.296 orang sehat menunjukkan bahwa subjek yang kekurangan vitamin D lebih mungkin mengalami pubertas dini.<sup>27</sup> Subjek pubertas dini memiliki kadar vitamin D serum yang lebih rendah dibandingkan populasi normal (*standardized mean Difference* (SMD) =  $-1,16$  ng ml<sup>-1</sup> dan 95% *Confidence Interval* (CI) =  $-1,41$  dan  $-0,91$  ng ml<sup>-1</sup>). Sedangkan kadar vitamin D yang lebih rendah dikaitkan dengan risiko pubertas dini (*odd ratio* (OR) = 2,25 dan CI 95% = 1,66 dan 3,04).<sup>28</sup>

Faktor lainnya adalah faktor kadar trigliserida. Perempuan dengan *menarche* dini ( $\leq 12$  tahun) memiliki kadar trigliserida yang jauh lebih tinggi (koefisien  $\beta=37,83$ ,  $P=0,02$ ) dan hipertrigliseridemia meningkat se-

cara signifikan (95% CI: 1,16–3,41,  $P<0,01$ ). Selain itu, melalui analisa *genome-wide association studies* (GWAS) ditemukan bahwa diabetes mellitus tipe 2, *stress-activated protein kinase signaling*, dan *Jun amino-terminal kinase cascade pathways* (semua nominal  $P<0,001$ , semua  $FDR<0,05$ ) berperan secara signifikan pada kasus *menarche* dini pada level trigliserida.<sup>29</sup> Menstruasi dini secara konsisten dikaitkan dengan risiko diabetes tipe 2 atau *impaired glucose tolerance* (IGT) yang lebih tinggi.<sup>30</sup>

Faktor penting lain yang berpengaruh terhadap *menarche* adalah faktor pemberian ASI di awal kehidupan bayi. Penelitian *review literature* secara sistematis dan meta analisis terhadap 28 artikel menyimpulkan bahwa durasi pemberian ASI yang lama pada masa bayi dapat menurunkan risiko *menarche* dini (beta 0.31, 95% CI: 0.01, 0.60,  $p=0,045$ ).<sup>31</sup> *Review* ini juga menunjukkan bahwa asupan *yogurt* yang tinggi juga dikaitkan dengan penurunan risiko *menarche* dini sebesar 35% (RR 0.65, 95% CI: 0.47, 0.89,  $p=0,008$ ). Anak perempuan yang memiliki kerawanan pangan (nutrisi tidak terpenuhi) berisiko mengalami *menarche* terlambat (RR 0.81, 95% CI: 0.67, 0.98,  $p=0,027$ ). Sebaliknya, asupan protein yang tinggi meningkatkan risiko *menarche* dini sebesar 8% (RR 1.08, 95% CI: 1.01, 1.16,  $p=0,016$ ).

Gaya hidup modern juga kemungkinan besar berpengaruh terhadap kejadian *menarche* dini. Penelitian terhadap 386 remaja usia 10-12 tahun di Bangladesh menunjukkan bahwa responden yang mengalami *menarche* secara signifikan memiliki badan lebih tinggi ( $p<0,01$ ), dan lebih berat ( $p<0,01$ ) dibandingkan responden yang belum *menarche*.<sup>32</sup> Lebih lanjut, ibu dari anak perempuan yang sudah *menarche* memiliki berat badan lebih besar ( $p<0,01$ ), lebih pendek ( $p<0,01$ ), memiliki IMT lebih tinggi ( $p<0,01$ ), mencapai *menarche* lebih awal ( $p<0,05$ ) dibandingkan ibu dari responden yang belum *menarche*. Responden yang sudah *menarche* juga memiliki jumlah saudara kandung yang lebih sedikit ( $p<0,01$ ) dan urutan kelahiran yang lebih rendah ( $p<0,05$ ) dibandingkan anak perempuan yang belum *menarche*. Anak perempuan yang mengalami obesitas mengalami *menarche* lebih awal dibandingkan dengan anak perempuan yang memiliki berat badan kurang maupun normal. Anak perempuan yang bersekolah di perkotaan memiliki peluang lebih besar untuk mendapatkan *menarche* dibandingkan anak perempuan yang bersekolah di pedesaan pada usia yang sama.

Lebih lanjut, permulaan waktu *menarche* turut ditentukan oleh pola makan dan gaya hidup ibu ketika hamil. Ibu hamil hendaknya mencegah minum alkohol selama kehamilan. Meskipun minum alkohol pada trimester pertama tidak dikaitkan dengan waktu pubertas pada anak laki-laki yang lebih cepat, namun kecenderungan terhadap waktu pubertas lebih awal diamati pada anak perempuan.<sup>20</sup>

*Menarche* dini juga dikaitkan dengan kebiasaan merokok ibu sejak dalam kandungan. Penelitian kohort terhadap 15.819 anak dari *Danish National Birth Cohort*, menunjukkan bahwa pada anak laki-laki, paparan merokok dalam rahim dikaitkan dengan perkembangan genital lebih dini, pertumbuhan rambut kemaluan, dan suara pecah. Sementara, pada anak perempuan, ibu yang merokok dikaitkan dengan perkembangan payudara anak lebih dini, perkembangan rambut kemaluan stadium 3-5, dan *menarche* dini.<sup>33</sup>

Faktor lain yang turut menentukan *menarche* adalah penggunaan media sosial. Sebuah penelitian menjelaskan bahwa *menarche* dini secara signifikan dikaitkan dengan penggunaan media sosial/*Social Networking Site (SNS)* yang lebih lama perhari. Selain itu, hasil analisis lebih lanjut menunjukkan hubungan antara usia *menarche* dan penggunaan media sosial sebagian dimediasi oleh peningkatan IMT.<sup>34</sup> Lamanya waktu yang dihabiskan untuk bermedia sosial berbanding terbalik dengan usia *menarche*. Semakin lama penggunaan media sosial, maka semakin muda usia menstruasi awal (*menarche*). Sebaliknya, semakin pendek waktu bermedia sosial, semakin lama waktu dimulainya *menarche*.

Faktor lainnya adalah faktor kesehatan lingkungan. Dalam hal lingkungan hidup, peristiwa perubahan iklim, termasuk peningkatan angin topan, longsor/lumpur, dan peristiwa cuaca ekstrem dapat mengubah usia *menarche* dengan mengganggu ketersediaan pangan atau melalui peningkatan pelepasan toksin/polutan.<sup>35</sup> Secara keseluruhan, gangguan pada waktu *menarche* cenderung meningkatkan beban penyakit bagi perempuan di empat bidang utama: kesehatan mental, kondisi terkait kesuburan, penyakit kardiovaskular, dan kesehatan tulang.<sup>35</sup>

Polutan juga turut berperan menjadi penyebab terjadinya *menarche* dini. Meskipun penelitian *cross sectional* di Australia menyebutkan bahwa tertile *mono-(2-carboxymethyl-hexyl) phthalate (MCMHP)* tidak berhubungan dengan usia *menarche* yang lebih muda (n=462),<sup>36</sup> namun studi terbaru dengan jumlah sampel lebih besar menyatakan

bahwa paparan *di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)*, terutama *mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5OH-MEHP)*, dikaitkan dengan usia *menarche* yang lebih dini, dengan perkiraan perubahan lipatan interkuartil pada 5OH-MEHP berkisar antara -0,34 hingga -0,12 tahun pada model yang berbeda.<sup>7,13</sup> Temuan dari penelitian di Eropa ini menunjukkan terdapat hubungan antara usia *menarche* dan beberapa senyawa pengganggu endokrin (EDC) tertentu.

Polutan lain adalah *phthalates*. Paparan *phthalates* pada masa menjelang pubertas mungkin dikaitkan dengan peningkatan risiko *menarche* dini.<sup>37</sup> *Phthalates* adalah sekelompok bahan kimia yang memiliki beragam kegunaan sebagai pemlastis dan pelarut dalam produksi bahan bangunan, perekat, kemasan makanan, kosmetik, dan berbagai produk konsumen lainnya. *Phthalates* dapat mempengaruhi kadar hormon tiroid, lipogenesis, dan sistem reproduksi laki-laki dan perempuan.

Polusi udara juga menjadi faktor penting yang berperan dalam merangsang terjadinya *menarche* dini. Studi di Polandia menjelaskan efek negatif polusi udara terhadap *menarche* dini secara lebih detail. Dengan rerata usia pertama kali menstruasi adalah 12,76 tahun, penelitian ini melaporkan bahwa terdapat perbedaan signifikan dalam rata-rata usia *menarche* yang dikaitkan dengan partikel tersuspensi dan tingkat nitrogen di udara.<sup>38</sup> Rata-rata usia *menarche* menurun seiring dengan meningkatnya kadar polutan. Semakin buruk kualitas udara, maka semakin turun usia *menarche*. Dengan kata lain, kualitas udara yang buruk akan memicu terjadinya *menarche* dini.

Faktor lain adalah triklosan dan tiroksin. Penelitian kohort terhadap 338 anak dari ibu hamil yang diteliti sejak 1999-2000 di California mengkonfirmasi bahwa menstruasi dini berhubungan dengan konsentrasi triklosan prenatal, 2,4-diklorofenol, metil paraben dan propil paraben.<sup>39</sup> Tiroksin bebas ibu (FT4) yang lebih tinggi dikaitkan dengan pertambahan berat badan anak yang cepat pada usia 5-9 tahun, dan pertambahan berat badan anak yang cepat pada usia 5-9 tahun dikaitkan dengan usia *menarche* yang lebih dini.<sup>40</sup>

Berbeda dengan tiroksin, *phthalates*, dan polutan udara lainnya yang mempercepat terjadinya *menarche*, paparan timbal justru memperlambat datangnya *menarche*. Timbal patela ibu dan timbal darah anak usia dini berbanding terbalik dengan pertumbuhan payudara, pertumbuhan rambut kemaluan, serta menjadikan *menarche* yang terlambat

pada anak perempuan.<sup>41</sup> Seorang remaja putri dikatakan terlambat *menarche* jika mereka tidak mendapatkan *menarche* di usia >15 tahun atau dalam tiga tahun setelah payudara membesar. Penyebab terlambat *menarche* adalah sebagai berikut:<sup>11</sup> Status gizi yang sangat rendah (IMT rendah), lemak tubuh yang rendah (<17%), atlet yang melakukan olahraga secara intens minimal 2 jam perhari, adanya ketidaknormalan saluran genitalia, adanya kelainan hormonal, kelainan vagina dan kelainan uterus.

Terlambat *menarche* >14 tahun didukung dengan lebar kortek mandibular kurang dari 3mm berisiko tinggi terkena osteoporosis.<sup>42</sup> *Menarche* adalah tanda bahwa estrogen tersedia dengan baik. Usia *menarche* yang lebih tua pada kelompok berisiko terkait dengan peningkatan diskonektivitas hipokampus ke korteks oksipital (wilayah dengan respons neurotropik terhadap estrogen).<sup>43</sup>

### Dampak Menarche Dini

Dampak *menarche* dini mencakup dampak fisik, psikologis, dan sosial. Beberapa dampak yang dapat muncul seperti depresi, cemas, ketakutan, kehamilan dini, tinggi badan cenderung lebih pendek dari yang seharusnya, potensi *hypercholesterolemia* ketika dewasa, penyakit kardiovaskular ketika dewasa, serta risiko kanker payudara.<sup>11,44-46</sup>

Penelitian menjelaskan bahwa perempuan yang tinggal di dekat lahan pertanian dengan pestisida (OR: 2.37; CI: 95% 1.78-3.16) dan perempuan berusia di atas 50 tahun yang mengalami *menarche* dini (OR: 2.08; CI: 95% 1.06-4.12) memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki kondisi tersebut.<sup>47</sup> Meskipun peneliti menyebutkan bahwa *menarche* dini (15 tahun atau lebih muda) juga berhubungan dengan peningkatan kepadatan payudara,<sup>48</sup> namun meta analisis terbaru menyatakan bahwa usia *menarche* yang lebih tua dikaitkan juga dengan peningkatan persentase kepadatan payudara ( $\beta=0.057$ , SE=0.008, P<0.001).<sup>49</sup> Kepadatan payudara berkaitan dengan risiko terjadinya kanker payudara.

*Menarche* dini dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker payudara.<sup>50</sup> Penelitian *review* terhadap 214 abstrak menunjukkan bahwa faktor risiko kanker payudara pada perempuan ASIA adalah usia tua, riwayat keluarga dengan kanker payudara, *menarche* dini, terlambat menopause, kegemukan (*index* massa tubuh besar), paparan rokok tembakau, dan konsumsi makanan berlemak.<sup>51</sup> Leb-

ih lanjut penelitian terhadap 87.349 perempuan *pascamenopause* tentang *age at natural menopause* (ANM) atau usia terjadinya *menopause* secara alami, mendapatkan hubungan signifikan antara *menarche* dini, status ibu rumah tangga, dan perokok pasif dengan *pre-mature menopause* (usia <40 tahun) dan *early menopause* (antara 40 dan 44 tahun).<sup>52</sup>

Penelitian terhadap 775 pasien kanker payudara di Taiwan (2013-2020) menunjukkan bahwa usia *menarche* berpengaruh signifikan terhadap kanker payudara dini pada usia 40 tahun.<sup>53</sup> Dibandingkan dengan usia 13 tahun saat *menarche*, usia  $\leq 11$  tahun secara signifikan berhubungan dengan kanker payudara dini pada usia 40 tahun (OR=2.62, 95% CI: 1.38-4.97, *p-value*=0.003) dan usia  $\geq 16$  tahun secara signifikan dikaitkan dengan penurunan risiko kanker payudara dini pada usia 40 tahun (OR=0,13, 95% CI: 0,03-0,53, *p-value*=0,005).<sup>53</sup> Dapat disimpulkan bahwa seiring bertambahnya usia *menarche*, maka risiko terjadinya kanker payudara dini akan semakin menurun.

Selain kanker payudara, usia *menarche* juga dikaitkan dengan risiko kanker lainnya. Studi terhadap 536.450 perempuan menjelaskan bahwa setiap tambahan tahun usia *menarche* dikaitkan dengan penurunan risiko kanker endometrium, kanker hati, kanker kulit melanoma, kanker kandung kemih, kanker usus besar, payudara dan paru-paru.<sup>54</sup>

Peningkatan risiko melanoma dikaitkan dengan usia *menarche* dini ( $\leq 10$  vs  $\geq 15$  tahun: HR = 1,25, 95% CI: 0,92, 1,71; P=0,04), dan usia menopause yang terlambat.<sup>55</sup> Hal ini mendukung hipotesis bahwa paparan estrogen bersifat fotokarsinogenik dan kadar estrogen endogen paling tinggi pada masa ovulasi yang dimulai saat *menarche* dan menurun tajam pada masa transisi menopause.

*Menarche* dini juga berhubungan dengan obesitas, penyakit metabolik, dan penyakit jantung pembuluh darah, meskipun mekanisme yang menghubungkan *menarche* dini dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular di kemudian hari masih belum dipahami sepenuhnya,<sup>8</sup> namun penelitian terhadap lebih dari 100.000 partisipan mengkonfirmasi bahwa tekanan darah sistolik sebagai mediator penting dalam hubungan antara *menarche* dan penyakit jantung dan pembuluh darah, khususnya penyakit pembuluh darah arteri / *Coronary artery disease* (CAD).<sup>56</sup>

Dalam studi lain dinyatakan bahwa usia *menarche* dini dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 1,02 mmHg (95% CI = 0,89-1,15). Satu standar

deviasi dari tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko penyakit pembuluh darah arteri 0,2% lebih tinggi (OR = 1,002, 95% CI = 1,001–1,002). Analisa dengan model lain menggunakan regresi *Cox hazard* juga menemukan bahwa standar deviasi pada usia *menarche* yang lebih dini dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 1,11 mmHg (95% CI = 0,25–1,95). Satu standar deviasi dari tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko penyakit pembuluh darah arteri yang lebih tinggi, dengan rasio *hazard* sebesar 2,69 (95% CI = 1,84–3,95).<sup>56</sup>

Selain berhubungan dengan tekanan darah sistolik, *menarche* juga terbukti berkaitan dengan tekanan darah diastolik. Studi terhadap 1680 perempuan di Brazil menemukan bahwa prevalensi usia *menarche* <12 tahun adalah 24,5% dan dikaitkan dengan rata-rata tekanan darah diastolik yang lebih tinggi [ $\beta$ : 1,98; 95% CI: 0.56, 3.40], kolesterol total ( $\beta$ : 8.28; 95% CI: 2.67, 13.88), kolesterol LDL ( $\beta$ : 6.53; 95% CI: 2.00, 11.07), trigliserida ( $\beta$ : 0.11; 95% CI: 0,03, 0,19).<sup>57</sup> Lebih lanjut, dibandingkan dengan perempuan dengan usia *menarche* 15 tahun, rasio *hazard* stroke adalah 1,22 (0,85-1,75) pada perempuan dengan usia *menarche* 9-12 tahun, 1,08 (0,85-1,36) pada perempuan dengan usia *menarche* 9-12 tahun, dan 1,08 (0,85-1,36) pada perempuan dengan usia *menarche* 9-12 tahun (CI 95%). Penelitian pada 54.937 perempuan Jepang ini membuktikan bahwa baik perempuan dengan usia *menarche* dini maupun terlambat diketahui memiliki risiko kematian akibat stroke dan penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi.<sup>58</sup> Terlambat menstruasi (>14 tahun) juga dikaitkan dengan risiko peningkatan tekanan darah tinggi ketika dewasa.<sup>59</sup> Secara umum, *menarche* dini berkaitan dengan penyakit kardiovaskular. Riwayat *menarche* dini ( $\leq 10$  tahun) ataupun *menarche* yang terlambat ( $\geq 15$  tahun) dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terhadap luaran penyakit jantung dan pembuluh darah yang merugikan.<sup>60</sup>

Usia *menarche* dini dikaitkan dengan IMT yang lebih tinggi dan *antral follicle count* (AFC) yang lebih tinggi di masa dewasa, dengan kontrol pada usia perempuan.<sup>61</sup> Lebih lanjut, perbedaan folikel antral antara inisiasi *menarche* dini (<12 tahun) vs terlambat ( $\geq 15$  tahun) pada perempuan kulit putih dan kulit hitam masing-masing adalah +3,81 dan +3,34 folikel, yang setara dengan sekitar 20% perbedaan AFC. IMT perempuan yang sudah *menarche* yang lebih tinggi kemungkinan karena kurangnya latihan otot tubuh sebagaimana hasil penelitian terhadap 371 per-

empuan Korea dengan usia  $\geq 19$  tahun yang membuktikan bahwa pada perempuan yang sudah *menarche*, obesitas terjadi karena kurangnya latihan kekuatan otot tubuh dan kurangnya latihan *aerobic*.<sup>62</sup>

Penelitian terhadap remaja di Korea yang mengalami *menarche* dini (<12 tahun, n = 69,520) dan *menarche* tidak dini ( $\geq 12$  tahun, n = 234,065) menunjukkan bahwa remaja perempuan dengan *menarche* dini memiliki insiden asma yang lebih tinggi (8,1% vs 7,4%, P <0,001), lebih sering tidak masuk sekolah karena asma (10,8% vs 8,7%), dan lebih sering tidak masuk sekolah selama  $\leq 4$  hari. (4,6% vs 2,4%) dibandingkan dengan anak perempuan yang mengalami *menarche* “tidak dini” (semua P <0,001). Lebih lanjut, pada analisis multivariat menunjukkan bahwa remaja dengan *menarche* dini kemungkinan 1,04 kali lipat lebih besar terkena asma dibandingkan kelompok tidak *menarche* dini (95% interval kepercayaan [CI] 1,00-1,07).<sup>63</sup> Usia *menarche* dini berhubungan signifikan dengan risiko diabetes (OR 1,435, 95% interval kepercayaan (CI): 1,069-1,928).<sup>64</sup> *Menarche* pada usia  $\leq 10$  tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes sebesar 18%.<sup>65</sup>

Diabetes pada kehamilan (*gestational diabetes*) juga lebih berisiko terjadi pada mereka yang mengalami *menarche* dini. Studi kohort retrospektif di China terhadap 70.041 wanita menunjukkan bahwa usia *menarche* yang lebih dini (8-12, dan 13 tahun) dikaitkan dengan peningkatan peluang untuk mengalami diabetes dalam kehamilan (OR, 1,08; 95% CI, 1,02-1,15, dan OR, 1,07; 95% CI, masing-masing 1,03-1,14) dibandingkan dengan rata-rata usia *menarche* (14 tahun).<sup>66</sup> Karena *menarche* dini dapat dikaitkan dengan peningkatan gangguan metabolisme di kemudian hari,<sup>67</sup> maka pencegahan *menarche* dini sangatlah penting.

*Menarche* dini juga dikaitkan dengan kejadian nyeri kronik. Usia *menarche* yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko nyeri kronis pada leher, perut, dan kedua lengan, serta *chronic widespread pain* (CWP). Dari 4 karakteristik nyeri, durasi nyeri signifikan secara statistik.<sup>68</sup> *Menarche* dini merupakan faktor risiko independen terhadap nyeri pada spektrum nyeri yang luas.

Nyeri lain sebagai dampak *menarche* dini adalah nyeri dismenore. Studi acak terhadap 569 partisipan menunjukkan bahwa kejadian dismenore berhubungan positif dan independen dengan sindrom pramenstruasi (AOR = 5.20:95% CI [2.82, 9.61]), *menarche* dini (AOR =4.67:95% CI [2.33, 9.37]), riwayat kecemasan (AOR = 4.08:95% CI [2.31, 7.19]),

mengonsumsi  $\geq 4$  gelas teh per hari (AOR = 5.69:95% CI [1.49, 21.77]), mengonsumsi lemak dan minyak (AOR = 2.03:95% CI [1.15, 3.59]) dan kebiasaan mengonsumsi daging (AOR = 3.61:95% CI [2.03, 6.39]).<sup>69</sup> Pada perempuan dismenore, prevalensi sindrom pramenstruasi (PMS) secara signifikan lebih tinggi ( $p < 0,005$ ).<sup>70</sup> Studi pada perempuan *Polish* ini juga menunjukkan bahwa 48% responden mengalami *menarche*  $\leq 12$  tahun dengan faktor signifikan lainnya yang berhubungan dengan dismenore adalah usia *menarche* ( $p < 0,005$ ), frekuensi stres ( $p = 0,005$ ), kurangnya aktivitas fisik ( $p = 0,037$ ), dan harga diri ( $p = 0,042$ ).<sup>70</sup> Peneliti lain menyebutkan bahwa *menarche*  $< 12$  tahun juga berkaitan secara signifikan dengan kejadian premenstrual *syndrom*<sup>66,71</sup> dan kejadian multiple sklerosis. Studi kohort pada atlet juga menunjukkan bahwa nyeri dismenore berhubungan dengan *menarche* dini.<sup>72</sup>

*Menarche* dini dikaitkan dengan fungsi paru-paru ketika sudah dewasa. Sebuah studi kohort/longitudinal yang dimulai pada tahun 1968 dengan sample penelitian adalah anak yang lahir tahun 1961 ( $n = 8583$ ) menemukan bahwa *menarche* dini berhubungan dengan penurunan fungsi paru-paru ketika dewasa.<sup>73</sup> Anak perempuan yang melaporkan *menarche* dini ( $< 12$  tahun), pada usia 45 tahun memiliki *volume* ekspirasi paksa *pasca*-bronkodilator yang lebih rendah dalam 1 detik (perbedaan rata-rata yang disesuaikan: -133 mL; 95% CI: -233, -33), kapasitas vital paksa (-183 mL; 95% CI: -300, -65) dan kapasitas sisa fungsional (-168 mL; 95% CI: -315, -21); besaran defisit spirometri serupa pada usia 53 tahun.<sup>73</sup>

*Menarche* dini juga berpengaruh terhadap adap kesehatan perempuan di usia *menopause*. *Meta analysis* terhadap 18.555 perempuan dari UK, USA dan Australia menunjukkan bahwa *menarche* dini  $\leq 11$  tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko 'sering' *hot flushes* (RRR 1.48, 95% CI 1.24-1.76) dan keringat malam (RRR 1.59, 95% CI 1.49-1.70) dibandingkan dengan *menarche* di  $\geq 14$  tahun.<sup>74</sup>

Selain berdampak pada kesehatan tubuh, *menarche* dini akan berdampak terhadap kehidupan pribadi dan sosial seorang perempuan. Dengan mengontrol usia dan etnis, hasil penelitian menunjukkan bahwa perempuan yang memulai pubertas "sangat dini" memiliki tingkat tekanan psikologis yang jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan yang mengalami pubertas di waktu yang normal (tepat waktu); hubungan yang ditemukan antara pubertas dini dan tekanan psikologis dimediasi oleh disforia citra tubuh dan hubungan negatif dengan sahabat dan dimoderasi oleh gejala

bulimia.<sup>75</sup>

Sebuah penelitian terhadap 4.042 perempuan dari *the Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC), *menarche* dini ( $< 11,5$  tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko melukai diri sendiri (OR 1,31, 95% CI 1,04-1,64), dan *menarche* "tidak dini" ( $> 13,8$  tahun) berhubungan dengan penurunan risiko melukai diri sendiri (OR 0,74, 95% CI 0,58-0,93).<sup>76</sup> Pola hubungannya serupa pada usia 21 tahun (OR peningkatan usia *menarche* per tahun 0,92, CI 95% 0,85-1,00). Terdapat hubungan yang signifikan antara ketidakaturan siklus menstruasi dan keinginan bunuh diri. Hubungan ini terutama terlihat pada wanita berusia 12 hingga 29 tahun, pada mereka yang mengalami *menarche* pada usia yang relatif dini (usia 8-13 tahun), dan pada mereka yang saat ini bekerja.<sup>77</sup>

Dampak psikologis *menarche* dini tidak hanya terjadi pada remaja, tapi juga pada orangtua (ibu) dari remaja tersebut. Ibu merasa cemas atas *menarche* ini yang dialami anak putrinya. Sumber umum kecemasan para ibu mengenai waktu pubertas yang lebih awal adalah karena masalah psikososial dan tinggi badan akhir anak yang pendek.<sup>78</sup>

### Pencegahan *Menarche* dini

Mengingat konsekuensi jangka panjang dari perkembangan pubertas dini dan *menarche* dini, deteksi penyebab yang dapat dimodifikasi sangatlah penting dalam strategi pencegahan. Beberapa upaya pencegahan *menarche* dini yang dapat dilakukan adalah dengan sebagai berikut: pastikan kecukupan vitamin D, berikan ASI secara optimal saat anak masih bayi, batasi konsumsi *junkfood* dan makanan protein tinggi, batasi konsumsi manis-manis, lakukan gaya hidup sehat sejak masih anak-anak, lakukan gaya hidup sehat sejak ibu masih hamil, hindari rokok dan alkohol ketika hamil, hindari lingkungan dengan polusi, kurangi penggunaan kemasan makanan yang tidak sehat, serta batasi penggunaan media sosial. Pada anak perempuan yang disusui selama lebih dari enam bulan cenderung memiliki pubertas lebih lambat (2,76 bulan lebih lambat dibandingkan tidak menyusui; CI: 0,9, 4,63).<sup>79</sup> Selain itu, konsumsi *yoghurt* dan probiotik fermentasi dapat bermanfaat untuk mencegah terjadinya pubertas dini ( $\geq 2$  cangkir/hari). Asupan makanan kaya serat dan *Monosaturated fatty acids* (MUFA) juga dapat melindungi anak perempuan dari *menarche* dini.<sup>80</sup>

Langkah lain yang dapat dilakukan adalah dengan pendekatan keluarga. Ke-



beradaan sosok ayah penting dalam mendukung dalam perjalanan hidup anak. Meskipun penelitian di Korea menyebutkan bahwa ketidakhadiran seorang ayah dalam rumah tangga tidak menyebabkan seorang remaja putri *menarche* dini,<sup>81</sup> namun penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa sosok ayah sangat penting dalam kehidupan anak termasuk turut berpengaruh terhadap dimulainya waktu menstruasi awal.<sup>82</sup> Kehadiran sosok ibu dan ayah biologis turut serta berperan dalam lingkungannya membantu anak terhindar dari gangguan *menarche* dini.<sup>83</sup>

## Kesimpulan

Terdapat berbagai variasi usia kapan seseorang disebut mengalami *menarche* dini. Secara umum, *menarche* dini (*early menarche*) adalah apabila seorang remaja putri mengalami menstruasi pertama pada usia <10 tahun. Beberapa faktor penyebab *menarche* dini adalah faktor hormon, berat badan, lingkungan, polusi, gaya hidup, pola aktivitas, pola nutrisi dan faktor prenatal. Dampak jangka panjang *menarche* dini meliputi kanker, melanoma, obesitas, penyakit jantung pembuluh darah (*cardiovascular*), tekanan darah tinggi, penyakit sistem metabolik (seperti diabetes), kurang gerak, asma, nyeri, keluhan saat menopause, dan dampak psikososial seperti cemas dan melukai diri sendiri.

## Daftar Pustaka

1. Dokter Anak di Seluruh Dunia Laporkan Peningkatan Kasus Pubertas Dini Selama Pandemi [Internet]. Republika Online. 2022 [diakses pada 20 Juli 2024]. Tersedia pada <https://ameera.republika.co.id/berita/r9oph7414/dokter-anak-di-seluruh-dunia-laporkan-peningkatan-kasus-pubertas-dini-selama-pandemi>
2. Dokter Anak Sebut Pubertas Dini Meningkat Selama Pandemi [Internet]. Health Detik. 2022 [diakses pada 20 Juli 2024]. Tersedia pada <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-6125792/dokter-anak-sebut-pubertas-dini-meningkat-selama-pandemi>.
3. Lee HS. Why should we be concerned about early menarche? *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2020 Jul 13;64(1):26-7. Tersedia pada <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00521>
4. Hatmanti NM, Septianingrum Y, Riah A, Firdaus, Nadatien I, Maimunah S. Early menarche, menstrual duration with dysmenorrhea in adolescents in Surabaya. *Bali Medical Journal* [Internet]. 2022 Apr 19 [cited 2024 Jan 28];11(1):306-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i1.3109>
5. Deshpande P. Increasing percentage of “Early Menarche” in Indian adolescent girls and it’s prevention. *Journal of Preventive Medicine and Holistic Health* [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2022 Dec 27];6(1):49-51. Tersedia pada <https://doi.org/10.18231/J.JPMHH.2020.009>
6. Rusydi R, Tamtomo DG, Kartikasari LR. Relationship Between Age Of Menarche With Primary Dismenorea In Adolescents. *International Journal of Human and Health Sciences (IJHHS)*. 2022 Feb 7;6(1):123-6. Tersedia pada <https://doi.org/10.31344/ijhhs.v6i1.387>
7. Marques P, Madeira T, Gama A. Menstrual cycle among adolescents: girls’ awareness and influence of age at menarche and overweight. *Revista Paulista de Pediatria*. 2022;40(e2020494):1-8. Tersedia pada <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020494>
8. O’Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermont JV, Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circulation Research*. 2022 Feb 18;130(4):652-72. Tersedia pada <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.121.319895>
9. Rafique N, AlSheikh M. Identifying menarcheal age and its association with body mass index in young Saudi females. *Saudi Medical Journal*. 2019 Sep 9;40(9):958-61. Tersedia pada <https://doi.org/10.15537/smj.2019.9.24425>
10. Atta N, Kilickap S, Yuce D, Hayran M. Reproductive cancer risk factors among relatives of cancer patients in a tertiary oncology center. *BMC Cancer*. 2019 Feb 15;19(154):1-6. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5350-9>
11. Lacroix AE, Langaker MD. *Physiology, Menarche* [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Tersedia pada <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>
12. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019 Jan 10;86(S1):34-41. Tersedia pada <https://doi.org/10.1007/>

- s12098-018-2822-x
13. Cox B, Wauters N, Rodríguez-Carrillo A, Portengen L, Gerofke A, Kolossa-Gehring M, et al. PFAS and Phthalate/DINCH Exposure in Association with Age at Menarche in Teenagers of the HBM4EU Aligned Studies. *Toxics* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Nov 22];11(8):711:1-17. Tersedia pada <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/8/711>
  14. Seo MY, Kim SH, Juul A, Park MJ. Trend of Menarcheal Age among Korean Girls. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(49):1-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e406>
  15. Han CH, Chung J ho, Kim SR. STROBE: The relationship between asthma and early menarche in Korean adolescents. *Medicine*. 2022 May 20;101(20):1-4. Tersedia pada <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029301>
  16. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obesity Reviews*. 2017 Sep 4;18(11):1272–88. Tersedia pada <https://doi.org/10.1111/obr.12587>
  17. Nyati LH, Norris SA, Micklesfield LK, Adair LS, Fall C, Lee NR, et al. Growth in Infancy and Childhood and Age at Menarche in Five Low- or Middle-Income Countries: Consortium of Health Orientated Research in Transitional Societies (COHORTS). *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Mar 3];153(9):2736–43. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.07.003>
  18. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatrics*. 2021 Nov 16;21(509):1-8. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02936-1>
  19. Lazzeri G, Tosti C, Pammolli A, Troiano G, Vieno A, Canale N, et al. Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional survey. *BMC Women's Health* [Internet]. 2018 Oct 19 [cited 2019 Mar 18];18(168):1-7. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0659-0>
  20. Brix N, Lauridsen LLB, Ernst A, Olsen J, Henriksen TB, Ramlau-Hansen CH. Alcohol intake during pregnancy and timing of puberty in sons and daughters: A nationwide cohort study. *Reproductive Toxicology*. 2020 Jan;91:35–42. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.003>
  21. Rafique N, Al Sheikh M. Identifying menarcheal age and its association with body mass index in young Saudi females. *Saudi Medical Journal*. 2019 Sep 9;40(9):958–61. Tersedia pada <https://doi.org/10.15537/smj.2019.9.24425>
  22. Tsai MC, Lee YL, Chen YC. Association of the consumption of common drinks with early puberty in both sexes. *Frontiers in Public Health*. 2022 Dec 2;10:1-13. Tersedia pada <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.854477>
  23. Kim JH, Lim JS. Early menarche and its consequence in Korean female: reducing fructose intake could be one solution. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021 Jan 15;64(1):12–20. Tersedia pada <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00353>
  24. Shahatah MA, Jادكاريم AM, Banjar RZ, Kabli YO, Milyani AA, Al-Agha AE. The Relationship between Body Weight and Dietary Habits with Respect to the Timing of Puberty among Saudi Children and Adolescents. *Annals of African Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 11];20(3):193–7. Tersedia pada [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_41\\_20](https://doi.org/10.4103/aam.aam_41_20)
  25. Nguyen NTK, Fan HY, Tsai MC, Tung TH, Huynh QTV, Huang SY, et al. Nutrient Intake through Childhood and Early Menarche Onset in Girls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 1;12(9):2544:1-19. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/nu12092544>
  26. 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 2024 Apr 26];10(7):1243:1-14. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/children10071243>
  27. Liu S, Zhu X, Wang Y, Yan S, Li D, Cui W. The association between vitamin D levels and precocious puberty: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020 Mar 26;33(3):427–9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0388>
  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 & function*. 2023 Jan 1;14(11):5301–10. Tersedia pada <https://doi.org/10.1039/d3fo00665d>
  29. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Age at Menarche and Risk of Car-

- diovascular Disease Outcomes: Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Jun 18;8(12):1-15. Tersedia pada <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012406>
30. Cheng TS, Day FR, Lakshman R, Ong KK. Association of puberty timing with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ma RCW, editor. *PLOS Medicine*. 2020 Jan 6;17(1):1-20. Tersedia pada <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003017>
  31. Tang J, Xue P, Huang X, Lin C, Liu S. Diet and Nutrients Intakes during Infancy and Childhood in Relation to Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Feb 1];14(5004):1-17. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/nu14235004>
  32. Malitha JM, Islam MdA, Islam S, Al Mamun ASMd, Chakrabarty S, Hossain MdG. Early age at menarche and its associated factors in school girls (age, 10 to 12 years) in Bangladesh: a cross-section survey in Rajshahi District, Bangladesh. *Journal of Physiological Anthropology*. 2020 Mar 23;39(6):1-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00218-w>
  33. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Olsen J, Henriksen TB, et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Timing of Puberty in Sons and Daughters: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2018 Sep 15;188(1):47-56. Tersedia pada <https://doi.org/10.1093/aje/kwy206>
  34. Lv C, Turel O, He Q. The Onset of Menstruation and Social Networking Site Use in Adolescent Girls: The Mediating Role of Body Mass Index. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Sep 22;18(9942):1-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/ijerph18199942>
  35. Canelón SP, Boland MR. A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Mar 5;17(1703):1-24. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/ijerph17051703>
  36. Berman YE, Doherty DA, Main KM, Frederiksen H, Hickey M, Keelan JA, et al. Associations between Prenatal Exposure to Phthalates and Timing of Menarche and Growth and Adiposity into Adulthood: A Twenty-Years Birth Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Apr 29;18(4725):1-20. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/ijerph18094725>
  37. Park M, Jung SJ. Association between menstrual cycle irregularity and suicidal ideation among Korean women: Results from the Korea national health and nutrition examination survey (2010-2012). *Journal of Affective Disorders*. 2021 Oct;293(2021):279-84. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.052>
  38. Wronka I, Kliš K. Effect of air pollution on age at menarche in polish females, born 1993-1998. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Mar 21 [cited 2022 Oct 4];12(4820):1-7. Tersedia pada <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08577-3>
  39. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Human Reproduction*. 2018 Dec 4;34(1):109-17. Tersedia pada <https://doi.org/10.1093/humrep/dey337>
  40. Siegel EL, Kezios KL, Houghton L, Pereira-Eshraghi C, Cirillo P, Cohn BA, et al. Could maternal thyroid function during pregnancy affect daughters' age at menarche through child growth? A mediation analysis. *Reproductive Toxicology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 24];107(2022):33-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.11.004>
  41. Liu, Y., Téllez-Rojo, M. M., Sánchez, B. N., Zhang, Z., Afeiche, M. C., Mercado-García, A., et al. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. *Environment international*. 2019; 125, 445-51. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.021>
  42. Triantafyllopoulos G, Mitsea A, Rontogianni A, Korres D. Osteoporosis Screening Using Dental Panoramic Radiographs and Age at Menarche. *Diagnostics*. 2023 Feb 24;13(881):1-11. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050881>
  43. Damme KSF, Ristanovic I, Vargas T, Mittal VA. Timing of menarche and abnormal hippocampal connectivity in youth at clinical-high risk for psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Jul;117(104672):1-7. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104672>

44. Bener A, Barışık CC, Acar A, Özdenkaya Y. Assessment of the Gail Model in Estimating the Risk of Breast Cancer: Effect of Cancer Worry and Risk in Healthy Women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019 Jun 1;20(6):1765–71. Tersedia pada <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1765>
45. Hassen F, Enquesselassie F, Ali A, Addissie A, Taye G, Tsegaye A, et al. Association of risk factors and breast cancer among women treated at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Sep 22;12(9):1-8. Tersedia pada <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060636>
46. Alsolami FJ, Azzeh FS, Ghafouri KJ, Ghaith MM, Almainani RA, Almasmoum HA, et al. Determinants of breast cancer in Saudi women from Makkah region: a case-control study (breast cancer risk factors among Saudi women). *BMC Public Health*. 2019 Nov 21;19(1554):1-8. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7942-3>
47. Silva AMC, Campos PHN, Mattos IE, Hajat S, Lacerda EM, Ferreira MJM. Environmental Exposure to Pesticides and Breast Cancer in a Region of Intensive Agribusiness Activity in Brazil: A Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019 Oct 17;16(3951):1-10. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/ijerph16203951>
48. Lee JS, Oh M. Breast Density of Mammography is Correlated with Reproductive Risk Factors Regardless of Menopausal Status: A Cross-Sectional Study of the Korean National Screening Program. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020 Apr 1;21(4):1011–8. Tersedia pada <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.1011>
49. Ward SV, Burton A, Tamimi RM, Pereira A, Garmendia ML, Pollan M, et al. The association of age at menarche and adult height with mammographic density in the International Consortium of Mammographic Density. *Breast Cancer Research*. 2022 Jul 14;24(49):1-16. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01545-9>
50. Parida S, Sharma D. Microbial Alterations and Risk Factors of Breast Cancer: Connections and Mechanistic Insights. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 28;9(1091):1-29. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/cells9051091>
51. Youn HJ, Han W. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020 Apr 1;21(4):867–80. Tersedia pada <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>
52. Wang M, Kartsonaki C, Guo Y, Lv J, Gan W, Chen ZM, et al. Factors related to age at natural menopause in China: results from the China Kadoorie Biobank. *Menopause*. 2021 Aug 2;28(10):1130–42. Tersedia pada <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001829>
53. Yang PJ, Hou MF, Ou-Yang F, Tsai EM, Wang TN. Association of early-onset breast cancer with body mass index, menarche, and menopause in Taiwan. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2023 Feb 20];22(259):1-11. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09361-2>
54. Fuhrman BJ, Moore SC, Byrne C, Makhouli I, Kitahara CM, Berrington de González A, et al. Association of the Age at Menarche with Site-Specific Cancer Risks in Pooled Data from Nine Cohorts. *Cancer Research* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2024 May 3];81(8):2246–55. Tersedia pada <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3093>
55. Donley GM, Liu WT, Pfeiffer RM, McDonald EC, Peters KO, Tucker MA, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and incidence of melanoma among women in the United States. *British Journal of Cancer*. 2019 Feb 28;120(7):754–60. Tersedia pada <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0411-z>
56. Fan HY, Huang YT, Chen YY, Justin BoKai Hsu, Li HY, Su TC, et al. Systolic blood pressure as the mediator of the effect of early menarche on the risk of coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2023 Jan 9; 9(1023355): 1-11. Tersedia pada <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1023355>
57. Bubach S, Horta BL, Gonçalves H, Assunção MCF. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Jan 8 [cited 2022 May 24];11(148):1-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80496-7>
58. Ota K, Yamagishi K, Kishida R, Kihara T, Cui R, Tamakoshi A, et al. Relationships between Age at Menarche and

- Risk of Cardiovascular Disease Mortality among Japanese Women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022; 30(3):247-54. Tersedia pada <https://doi.org/10.5551/jat.63321>
59. Chen T, Mao D, Chen L, Tang W, Ding X. Associations between Age at Menarche and Dietary Patterns with Blood Pressure in Southwestern Chinese Adults. *Nutrients*. 2022 Apr 12;14(8):1610:1-12. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/nut14081610>
  60. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Outcomes: Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Jun 18;8(12):1-15. Tersedia pada <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012406>
  61. Schuh SM, Kadie J, Rosen MP, Sternfeld B, Reijo RA, Cedars MI. Links between age at menarche, antral follicle count, and body mass index in African American and European American women. *Fertility and Sterility*. 2019 Jan 1;111(1):122-31. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.007>
  62. Cho H, Han JW. Obesity-Related Factors in Adult Women with Early Menarche. *Healthcare*. 2023 Feb 13;11(557):1-12. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/healthcare11040557>
  63. Han CH, Chung J ho, Kim SR. STROBE: The relationship between asthma and early menarche in Korean adolescents. *Medicine*. 2022 May 20;101(20):1-4. Tersedia pada <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029301>
  64. Jung H, Sung YA, Hong YS, Song DK, Hong SH, Lee H. Relationship between age at menarche and metabolic diseases in Korean postmenopausal women: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2018. *PloS One* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 24];18(1):1-8. Tersedia pada <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280929>
  65. Pandeya N, Huxley RR, Chung HF, Dobson AJ, Kuh D, Hardy R, et al. Female reproductive history and risk of type 2 diabetes: A prospective analysis of 126 721 women. *Diabetes, Obesity & Metabolism* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Jul 1];20(9):2103-12. Tersedia pada <https://doi.org/10.1111/dom.13336>
  66. Wang L, Yan B, Shi X, Song H, Su W, Huang B, et al. Age at menarche and risk of gestational diabetes mellitus: a population-based study in Xiamen, China. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2020 Dec 11];19(138):1-7. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2287-6>
  67. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Behboudi Gandevani S, Azizi F. Is There any Association between Age at Menarche and Risk of Metabolic Syndrome? The Tehran Lipid & Glucose Study. *Archives of Iranian Medicine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Jul 20];22(9):495-500. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679370/>
  68. Lund CI, Engdahl B, Rosseland LA, Stubhaug A, Grimnes G, Furberg AS, et al. The association between age at menarche and chronic pain outcomes in women: the Tromsø Study, 2007 to 2016. *Pain*. 2022 Mar 1;163(9):1790-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002579>
  69. Mesele TT, Dheresa M, Oljira L, Wakwoya EB, Gemedo GM. Prevalence of Dysmenorrhea and Associated Factors Among Haramaya University Students, Eastern Ethiopia. *International Journal of Women's Health*. 2022 Apr; 2022(14):517-27. Tersedia pada <https://doi.org/10.2147/IJWH.S333447>
  70. Barcikowska Z, Wójcik-Bilkiewicz K, Sobierajska-Rek A, Grzybowska ME, Wąż P, Zorena K. Dysmenorrhea and Associated Factors among Polish Women: A Cross-Sectional Study. *Pain Research and Management*. 2020 Jul 11;2020(1):1-10. Tersedia pada <https://doi.org/10.1155/2020/6161536>
  71. Abeje A, Berhanu Z. Premenstrual syndrome and factors associated with it among secondary and preparatory school students in Debremarkos town, Northwest Ethiopia, 2016. *BMC Research Notes*. 2019 Aug 22;12(535):1-5. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4549-9>
  72. Momma R, Nakata Y, Sawai A, Takeda M, Natsui H, Mukai N, et al. Comparisons of the Prevalence, Severity, and Risk Factors of Dysmenorrhea between Japanese Female Athletes and Non-Athletes in Universities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Dec 21;19(52):1-10. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/ijerph19010052>

73. Campbell B, Simpson JA, Bui DS, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Early menarche is associated with lower adult lung function: A longitudinal cohort study from the first to sixth decade of life. *Respirology*. 2019 Jul 11;25(3):289–97. Tersedia pada <https://doi.org/10.1111/resp.13643>
74. Chung H, Zhu D, Dobson A, Kuh D, Gold E, Crawford S, et al. Age at menarche and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of six studies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020 Jul 21;128(3):603–13. Tersedia pada <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16393>
75. Thériault J, Otis J, Hébert M, Gurreri S, Lambert J. Exploring the mediating and moderating roles of body-related concerns and social interactions on the association between early puberty and psychological distress in young adult women. *Canadian Journal of Public Health*. 2019 May 7;110(5):606–15. Tersedia pada <https://doi.org/10.17269/s41997-019-00213-4>
76. Roberts E, Fraser A, Gunnell D, Joinson C, Mars B. Timing of menarche and self-harm in adolescence and adulthood: a population-based cohort study. *Psychological Medicine*. 2019 Aug 28;50:2010–18. Tersedia pada <https://doi.org/10.1017/S0033291719002095>
77. Park M, Jung SJ. Association between menstrual cycle irregularity and suicidal ideation among Korean women: Results from the Korea national health and nutrition examination survey (2010–2012). *Journal of Affective Disorders*. 2021 Oct; 293:279–84. Tersedia pada <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.052>
78. Cemeroglu AP, Kaval D, Ozcan O. Etiology of Increased Referrals for Evaluation of Early Puberty in a Tertiary Care Center in Turkey: True Precocious Puberty, Obesity, or Parental Anxiety and Lack of Knowledge? *Global Pediatric Health*. 2021 Jan;8:1-9. Tersedia pada <https://doi.org/10.1177/2333794X211009096>
79. English S, Wright I, Ashburn V, Ford G, Caramaschi D. Prenatal anxiety, breastfeeding and child growth and puberty: linking evolutionary models with human cohort studies. *Annals of Human Biology*. 2020 Feb 17;47(2):106–15. Tersedia pada <https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1751286>
80. Nguyen NTK, Fan HY, Tsai MC, Tung TH, Huynh QTV, Huang SY, et al. Nutrient Intake through Childhood and Early Menarche Onset in Girls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 1;12(2544):1-19. Tersedia pada <https://doi.org/10.3390/nu12092544>
81. Lee DS, Semenchenko H. Father absence and pubertal timing in Korean boys and girls. *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2023 May 6; 11(1):174–84. Tersedia pada <https://doi.org/10.1093/emph/eoad010>
82. Guo S, Lu HJ, Zhu N, Chang L. Meta-Analysis of Direct and Indirect Effects of Father Absence on Menarcheal Timing. *Frontiers in Psychology*. 2020 Jul 28; 11(1641):1-10. Tersedia pada <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01641>
83. Steppan M, Whitehead R, McEachran J, Currie C. Family composition and age at menarche: Findings from the international Health Behaviour in School-aged Children study. *Reproductive Health*. 2019 Dec; 16(176):1-13. Tersedia pada <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0822-6>

