

ARTIKEL TINJAUAN PUSTAKA

TERAPI PENCEGAHAN TUBERKULOSIS DAN PERKEMBANGAN
SISTEM PENGHANTARAN OBAT BERTARGET MAKROFAG

TUBERCULOSIS PREVENTIVE TREATMENT AND EMERGING
MACROPHAGE-TARGETED DRUG-DELIVERY SYSTEMS

Putriana Rachmawati*¹, Lusy Noviani¹

¹Program Studi Farmasi, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

* **Korespondensi:** putriana.rachmawati@atmajaya.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) infection may persist without clinically manifest disease and can progress to TB disease, particularly in individuals at high risk. Tuberculosis preventive treatment (TPT) is an essential component of TB control. Macrophage-targeted and pulmonary drug-delivery systems are being investigated to improve intracellular drug exposure and potentially reduce systemic toxicity.

Methods: A structured narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar. Search terms included "tuberculosis infection", "latent tuberculosis infection", "LTBI", "tuberculosis preventive treatment", "drug delivery system", "nanoparticle", "nanostructured lipid carrier", "solid lipid nanoparticle", "liposome", "microsphere", "proliposome", "pulmonary delivery", "inhalation", "alveolar macrophage targeting", dan "mannose". Recent evidence was prioritized, while seminal older studies were retained when directly relevant to carrier design and macrophage targeting.

Results: The 2024 World Health Organization guidance recommends a programmatic TPT cascade that includes identifying high-risk populations, excluding individuals with TB disease, testing for TB infection when indicated, individualized regimen selection, monitoring for adverse events, and adherence support. Investigational delivery systems include nanostructured lipid carriers, liposomes, microspheres, solid lipid nanoparticles, and proliposomes. Formulations containing rifampicin or isoniazid, particularly those functionalized with mannose-related ligands, generally increased macrophage uptake or prolonged local drug exposure *in vitro*, *ex vivo*, or in animal studies. Evidence remains heterogeneous and predominantly preclinical.

Conclusion: Macrophage-targeted pulmonary delivery systems show preclinical potential to enhance intracellular delivery of anti-tuberculosis drugs. However, clinical effectiveness, inhalation safety, reproducibility, and the ability to shorten TPT have not been established. Pharmacokinetic, toxicological, and clinical studies are required before routine application.

Key Words: tuberculosis infection, tuberculosis preventive treatment, macrophage targeting, pulmonary drug delivery, mannose

ABSTRAK

Pendahuluan: Infeksi tuberkulosis (TB) dapat menetap tanpa manifestasi klinis dan berkembang menjadi TB, terutama pada individu berisiko tinggi. Terapi pencegahan tuberkulosis (TPT) merupakan komponen penting dalam pengendalian TB. Sistem penghantaran obat melalui paru-paru dan bertarget pada makrofag dikembangkan untuk meningkatkan paparan obat intraseluler serta berpotensi mengurangi toksisitas sistemik.

Metode: Tinjauan pustaka naratif terstruktur dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan meliputi "tuberculosis infection", "latent tuberculosis infection", "LTBI", "tuberculosis preventive treatment", "drug delivery system", "nanoparticle", "nanostructured lipid carrier", "solid lipid nanoparticle", "liposome", "microsphere", "proliposome", "pulmonary delivery", "inhalation", "alveolar macrophage targeting", dan "mannose". Bukti terkini diprioritaskan, sedangkan penelitian lama yang bersifat seminal tetap disertakan apabila relevan secara langsung dengan desain pembawa dan penargetan makrofag.

Hasil: Pedoman World Health Organization tahun 2024 merekomendasikan kaskade TPT yang meliputi identifikasi kelompok berisiko tinggi, penyingkiran penyakit TB, pemeriksaan infeksi TB sesuai indikasi, pemilihan regimen secara individual, pemantauan efek samping, dan dukungan kepatuhan. Sistem penghantaran yang diteliti mencakup *nanostructured lipid carrier*, liposom, mikrosfer, nanopartikel lipid padat, dan proliposom. Formulasi rifampisin atau isoniazid, terutama yang difungsionalisasi dengan ligan terkait manosa, umumnya meningkatkan pengambilan oleh makrofag atau memperpanjang paparan obat lokal pada penelitian formulasi, *in vitro*, *ex vivo*, atau hewan. Bukti masih heterogen dan terutama bersifat praklinis.

Simpulan: Sistem penghantaran obat melalui paru-paru dan bertarget pada makrofag menunjukkan potensi praklinis untuk meningkatkan penghantaran intraseluler obat antituberkulosis. Namun, efektivitas klinis, keamanan inhalasi, reproduksibilitas, dan kemampuannya untuk mempersingkat TPT belum dapat dipastikan. Penelitian farmakokinetik, toksikologi, dan uji klinis masih diperlukan sebelum penerapan secara rutin.

Kata Kunci: infeksi tuberkulosis, terapi pencegahan tuberkulosis, penargetan makrofag, penghantaran obat pulmonal, manosa

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kompleks *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Menurut *Global Tuberculosis Report 2025*, Indonesia menyumbang sekitar 10% insiden kasus TB global pada tahun 2024 dan menempati urutan ke-dua setelah India dalam hal jumlah kasus TB.¹ Beban tersebut menegaskan bahwa pengendalian TB tidak cukup hanya melalui diagnosis dan pengobatan penyakit TB, tetapi juga memerlukan pencegahan progresi infeksi menjadi TB aktif.

Infeksi TB didefinisikan sebagai respons imun persisten terhadap antigen MTB tanpa bukti penyakit TB yang bermanifestasi klinis.² Uji tuberkulin (*tuberculin skin test/TST*), uji kulit berbasis antigen MTB (*tuberculosis antigen-based skin test/TBST*), dan *interferon-gamma release assay* (IGRA) mendeteksi respons imun terhadap antigen mikobakteri, bukan keberadaan bakteri hidup secara langsung. Oleh karena itu, hasil positif tidak dapat membedakan infeksi TB dari penyakit TB, sedangkan hasil negatif tidak selalu menyingkirkan infeksi, khususnya pada individu dengan gangguan imunitas.²

Konsep infeksi laten sebagai keadaan biner telah berkembang menjadi pemahaman bahwa infeksi dan penyakit TB membentuk spektrum biologis. Setelah pajanan, bakteri dapat dieliminasi, dikendalikan secara persisten, atau mengalami peningkatan aktivitas

yang berujung pada TB insipien, TB subklinis, dan TB bergejala. Perpindahan pada spektrum tersebut dipengaruhi oleh interaksi dinamis antara aktivitas bakteri, respons imun pejamu, komorbiditas, dan paparan ulang.^{3,4} Diperkirakan sekitar seperempat populasi dunia pernah terinfeksi MTB, tetapi risiko progresi sepanjang hidup rata-rata sekitar 5–10% dan meningkat pada kelompok tertentu, seperti orang dengan HIV, anak kecil, serta individu yang menerima terapi immunosupresif.^{5,6}

Terapi pencegahan tuberkulosis (TPT) diberikan kepada individu yang berisiko tinggi mengalami progres menjadi penyakit TB setelah penyakit TB disingkirkan. Pedoman WHO tahun 2024 menekankan pendekatan programatik yang mencakup identifikasi kelompok sasaran, skrining dan penyingkiran penyakit TB, pemeriksaan infeksi TB bila diindikasikan, pemilihan regimen berdasarkan karakteristik individu, pemantauan efek samping, dukungan kepatuhan, serta evaluasi penyelesaian terapi.^{6,7} Pemeriksaan TST, TBST, atau IGRA dapat meningkatkan kepastian adanya infeksi TB, tetapi tidak selalu menjadi prasyarat TPT, terutama pada orang dengan HIV dan kontak serumah berusia < 5 tahun di wilayah dengan insidensi TB tinggi setelah penyakit TB disingkirkan.⁶

Regimen berdurasi lebih singkat yang mengandung rifamisin umumnya memiliki angka penyelesaian lebih tinggi dan toksisitas hepatic lebih rendah dibandingkan isoniazid

jangka panjang, tetapi pemilihannya harus mempertimbangkan usia, kehamilan, komorbiditas, interaksi obat, resistansi pada kasus sumber, ketersediaan obat, dan preferensi pasien.⁶⁻⁸

Meskipun pilihan regimen TPT semakin beragam, durasi terapi, efek samping, dan kebutuhan mempertahankan kepatuhan tetap menjadi tantangan. Oleh karena itu, berbagai strategi formulasi dan sistem penghantaran obat terus dikembangkan. Salah satunya adalah sistem penghantaran obat untuk meningkatkan deposisi di paru-paru dan internalisasi oleh makrofag alveolar, yaitu sel utama yang berinteraksi dengan MTB pada tahap awal infeksi. Sistem berbasis lipid atau polimer dapat melindungi obat, memodifikasi pelepasan, dan memungkinkan penargetan pasif maupun aktif melalui ukuran, muatan permukaan, serta ligan tertentu.⁹⁻¹² Artikel ini membahas tata laksana TPT berdasarkan pedoman terkini serta perkembangan sistem penghantaran obat bertarget makrofag yang berpotensi mendukung terapi infeksi TB.

METODE

Artikel ini disusun sebagai tinjauan pustaka naratif terstruktur. Penelusuran dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan Google Scholar hingga Juni 2025 menggunakan kombinasi kata kunci "*tuberculosis infection*", "*latent tuberculosis infection*", "LTBI", "*tuberculosis preventive treatment*", "*drug delivery system*", "*nanoparticle*", "*nanostuctured lipid carrier*", "*solid lipid nanoparticle*", "*liposome*", "*microsphere*", "*proliposome*", "*pulmonary delivery*", "*inhalation*", "*alveolar macrophage targeting*", dan "*mannose*". Pedoman WHO dan artikel

primer digunakan sebagai sumber utama untuk aspek klinis dan teknologi penghantaran obat.

Artikel dipertimbangkan apabila membahas TPT, penargetan makrofag alveolar, penghantaran obat antituberkulosis melalui paru-paru, atau karakteristik formulasi yang relevan dengan internalisasi intraseluler. Penelitian terkini diprioritaskan; penelitian lama yang bersifat seminal dipertahankan karena keterbatasan studi langsung pada infeksi TB dan nilai dasarnya dalam pengembangan teknologi. Publikasi duplikat, artikel tanpa informasi metode atau hasil yang memadai, serta publikasi yang tidak berkaitan dengan obat antituberkulosis dikeluarkan. Data disintesis secara deskriptif karena heterogenitas jenis pembawa, obat, model penelitian, rute pemberian, dan luaran.

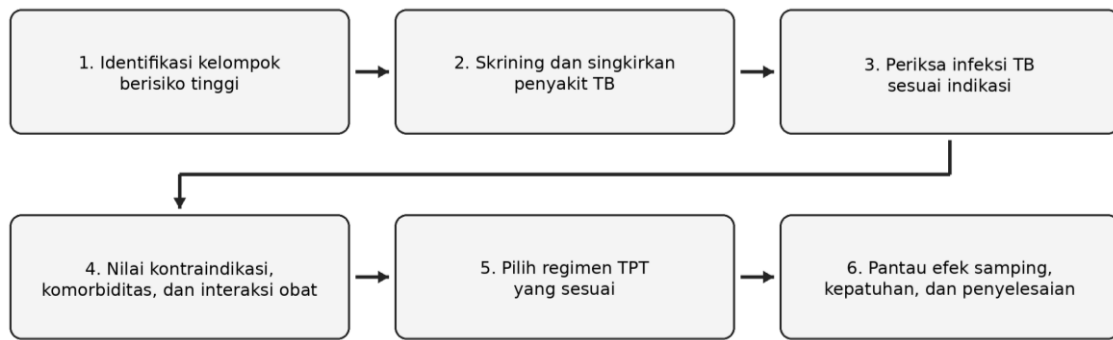
HASIL

Kaskade TPT dimulai dengan mengidentifikasi individu yang paling mungkin memperoleh manfaat. Kelompok prioritas meliputi orang dengan HIV, kontak serumah pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, serta kelompok klinis tertentu dengan risiko progresi tinggi, seperti pasien yang akan memulai terapi anti-*tumour necrosis factor*, menjalani dialisis, mempersiapkan transplantasi, atau mengalami silikosis.⁶ Individu dengan gejala atau temuan radiologis yang mencurigakan harus menjalani evaluasi diagnostik untuk TB. TPT baru diberikan setelah penyakit TB disingkirkan secara memadai.

Studi yang diidentifikasi terutama mengevaluasi rifampisin dan isoniazid dalam pembawa berbasis lipid atau polimer. Strategi

penargetan meliputi pengaturan ukuran dan muatan partikel, penghantaran melalui saluran napas, serta fungsionalisasi permukaan dengan manosa, acemannan, atau ligan lain yang dapat berinteraksi dengan reseptor pada makrofag. Hasil penelitian menunjukkan pe-

ningkatan pengambilan seluler, konsentrasi intraseluler, atau retensi obat di paru-paru pada berbagai model. Namun, perbandingan langsung antarsistem tidak dapat dilakukan karena metode, dosis, model biologis, dan luaran sangat heterogen.



Gambar 1. Kaskade pelayanan terapi pencegahan tuberkulosis berdasarkan prinsip WHO 2024.^{6,7}

Tabel 1. Regimen terapi pencegahan tuberkulosis yang direkomendasikan WHO

Kode	Regimen	Jadwal	Catatan utama
6H/9H	Isoniazid	Setiap hari selama 6 atau 9 bulan	Pilihan alternatif; perlu perhatian terhadap hepatotoksitas dan neuropati perifer.
3HP	Isoniazid + rifapentin	Sekali seminggu selama 3 bulan	Regimen singkat; perhatikan interaksi rifamisin dan kesesuaian pada kehamilan.
3HR	Isoniazid + rifampisin	Setiap hari selama 3 bulan	Regimen singkat; perhatikan interaksi rifampisin dengan obat lain.
4R	Rifampisin	Setiap hari selama 4 bulan	Efikasi serupa dengan 9H pada populasi yang diteliti dan umumnya lebih mudah diselesaikan.
1HP	Isoniazid + rifapentin	Setiap hari selama 1 bulan	Regimen sangat singkat; pemilihan mengikuti usia, status HIV, dan pedoman program.
6Lfx	Levofloksasin	Setiap hari selama 6 bulan	Untuk kontak pasien TB resistan rifampisin/multiresistan yang memenuhi kriteria, dengan mempertimbangkan pola kepekaan obat kasus sumber.

Keterangan: H isoniazid; R, rifampisin; P, rifapentin; Lfx, levofloksasin. Pemilihan regimen harus disesuaikan dengan usia, kehamilan, status HIV dan terapi antiretroviral, komorbiditas, interaksi obat, hasil uji kepekaan obat kasus sumber, ketersediaan obat, serta preferensi pasien.^{6,7}

DISKUSI

Pengembangan pembawa bertarget makrofag didasarkan pada sifat fagositik makrofag alveolar dan lokasi intraseluler MTB. Ukuran, bentuk, kekakuan, hidrofobisitas, dan muatan permukaan memengaruhi adsorpsi protein, deposisi di paru-paru, serta internalisasi partikel.^{11,22,23} Partikel dengan diameter

aerodinamik sekitar 1–5 µm umumnya sesuai untuk deposisi pada saluran napas distal, tetapi ukuran geometrik tidak selalu sama dengan diameter aerodinamik. Nanopartikel sering diformulasikan menjadi agregat atau serbuk berukuran respirabel agar dapat dihantarkan menggunakan inhaler.²⁴

Tabel 2. Studi terpilih mengenai sistem penghantaran obat antituberculosis melalui paru-paru dan bertarget makrofag

Sistem/Obat	Model dan Rute	Karakteristik Utama	Temuan Utama	Keterbatasan
NLC rifampisin–kitosan–acemannan; Suciati, <i>et al.</i> ¹³	Karakterisasi formulasi dan uji sel; konsep intrapulmonal	Ukuran sekitar 0,2–0,5 µm	Modifikasi kitosan–acemannan meningkatkan transpor intraseluler dibandingkan NLC tanpa konjugasi.	Belum menunjukkan manfaat klinis; model dan luaran terbatas.
NLC rifampisin–kitosan–manosa; Suciati, <i>et al.</i> ¹⁴	Karakterisasi formulasi	Ukuran 766,1 ± 57,6 nm; PDI 0,32 ± 0,02; efisiensi enkapsulasi 91,54 ± 0,18%; potensial zeta -3,20 ± 1,75 mV	Formulasi menunjukkan enkapsulasi rifampisin tinggi dan profil pelepasan pada pH 5,2 dan 7,4.	Terutama studi formulasi; belum menilai efikasi pada infeksi TB.
Liposom aerosol rifampisin bermuatan negatif atau berligan; Vyas, <i>et al.</i> ¹⁵	Uji aerosol dan makrofag; inhalasi	Liposom fosfatidilkolin–kolesterol dengan DCP, MBSA, atau O-SAP	Fraksi dosis yang mencapai bagian distal sistem uji saluran napas 1,5–1,8 kali lebih tinggi daripada aerosol larutan obat; modifikasi meningkatkan penargetan makrofag.	Studi praklinis lama; perangkat dan propelan tidak langsung merepresentasikan praktik modern.
Mikrosfer lipid rifampisin; Takenaga, <i>et al.</i> ¹⁶	<i>In vitro</i> dan tikus; intranasal	Diameter 247,2 ± 75,7 nm; stabil ≥4 minggu pada 4°C dan 25°C	Pengambilan oleh makrofag alveolar sekitar 4 kali lebih tinggi <i>in vitro</i> dan 30 kali lebih tinggi <i>in vivo</i> daripada rifampisin bebas; distribusi lebih dominan ke paru-paru.	Model hewan sehat; belum menilai hasil terapi TB.
Mikrosfer gelatin termanosilasi–isoniazid; Tiwari, <i>et al.</i> ¹⁷	Makrofag <i>ex vivo</i> dan tikus; intratrakeal	Ukuran sekitar 4 µm; efisiensi penjeratan 56%	Kadar isoniazid intraseluler lebih tinggi pada mikrosfer termanosilasi; paparan plasma bertahan lebih lama daripada larutan isoniazid.	Pemberian intratrakeal bersifat invasif dan bukan padanan langsung inhalasi klinis.
Mikrosfer kitosan–ofloksasin; Park, <i>et al.</i> ¹⁸	Sel makrofag NR8383; inhalasi pulmonal	Ukuran 1–6 µm; kandungan obat 27% b/b	Konsentrasi ofloksasin seluler pada 4 dan 24 jam >3,5 kali dibandingkan obat bebas.	Tidak menggunakan model infeksi TB dan tidak menilai luaran klinis.
SLN isoniazid termanosilasi dan peka pH; Ma, <i>et al.</i> ¹⁹	<i>In vitro</i> dan model infeksi intraseluler; inhalasi	Ukuran 236 ± 9 nm; potensial zeta -19 ± 2 mV; efisiensi penjeratan 75,13 ± 0,97%	Internalisasi sel dan aktivitas antibakteri lebih tinggi daripada SLN tanpa modifikasi atau isoniazid bebas.	Translasi ke manusia dan keamanan inhalasi jangka panjang belum dinilai.
Rakitan SLN rifampisin termanosilasi untuk DPI; Maretti, <i>et al.</i> ²⁰	Karakterisasi dan uji makrofag <i>in vitro</i> ; inhalasi	Ukuran rakitan respirabel sekitar 0,4–1,5 µm; muatan permukaan negatif	Fungsionalisasi manosa meningkatkan internalisasi makrofag dan konsentrasi rifampisin intraseluler dibandingkan obat bebas dan pembawa tanpa ligan.	Belum tersedia bukti klinis; hasil bergantung pada formulasi dan sistem uji.
Proliposom rifampisin serbuk kering; Parhizkar, <i>et al.</i> ²¹	Karakterisasi dan uji aerosol <i>in vitro</i> ; DPI	MMAD 6,21 ± 0,36 µm; FPF 9,17 ± 0,18%	Pembawa berpori mendukung pembentukan liposom setelah hidrasi dan menghasilkan sifat aerosol yang dapat diukur.	FPF relatif rendah; deposisi distal dan efikasi biologis masih perlu dioptimalkan.

Keterangan: DCP, *dicetyl phosphate*; DPI, *dry-powder inhaler*; FPF, *fine-particle fraction*; MBSA, *maleylated bovine serum albumin*; MMAD, *mass median aerodynamic diameter*; NLC, *nanostructured lipid carrier*; O-SAP, *O-stearoyl amylopectin*; PDI, indeks polidispersitas; SLN, *solid lipid nanoparticle*.

Penargetan aktif melalui manosa merupakan pendekatan yang paling sering digunakan. Selubung MTB mengandung *mannose-capped lipoarabinomannan* yang berinteraksi dengan reseptor pejamu, termasuk reseptor manosa pada makrofag. Prinsip tersebut menginspirasi penggunaan pembawa termanosilasi untuk meningkatkan pengenalan dan internalisasi oleh makrofag.²⁵⁻²⁷ Meskipun demikian, ekspresi reseptor dapat berubah berdasarkan aktivasi sel, tahap penyakit, dan lingkungan jaringan, sehingga peningkatan pengambilan pada sistem *in vitro* belum tentu menghasilkan peningkatan efikasi pada manusia.

Rute pulmonal berpotensi memberikan konsentrasi obat lokal yang tinggi, mengurangi paparan sistemik, serta menghindari sebagian metabolisme lintas pertama. Namun, istilah intranasal, intratrakeal, dan inhalasi tidak dapat dipertukarkan. Pemberian intratrakeal pada hewan merupakan prosedur invasif, sedangkan deposisi obat pada manusia dipengaruhi oleh perangkat, pola inspirasi, ukuran aerodinamik, kelembapan, penyakit paru-paru, dan pembersihan mukosilier.^{10,24} Toleransi epitel paru-paru, aktivasi inflamasi, akumulasi pembawa, reproduksibilitas dosis, stabilitas selama penyimpanan, serta skalabilitas produksi merupakan aspek yang perlu dievaluasi.

Rifampisin dan isoniazid mendominasi formulasi yang dikaji. Rifampisin menghambat RNA polimerase bakteri, sedangkan isoniazid merupakan *prodrug* yang diaktivasi oleh KatG dan terutama menghambat InhA sehingga mengganggu sintesis asam mikolat.^{28,29} Ri-

fampisin memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah serta sering ditempatkan dalam kelas BCS IV.³⁰ Karakteristik tersebut dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan pembawa lipid, tetapi klasifikasi BCS tidak secara langsung menentukan efisiensi enkapsulasi; efisiensi tersebut juga dipengaruhi oleh komposisi lipid, metode pembuatan, pH, rasio obat-pembawa, dan bentuk kristal obat.

Data pada Tabel 2 tidak menunjukkan bahwa nanopartikel selalu lebih unggul daripada mikrosfer. Studi menggunakan model, perbandingan, dosis, dan luaran yang berbeda sehingga perbandingan lintas penelitian berisiko menyesatkan. Temuan yang konsisten adalah bahwa rekayasa permukaan dan ukuran dapat meningkatkan pengambilan makrofag atau retensi lokal pada model tertentu. Namun, bukti tersebut belum membuktikan penurunan dosis, frekuensi, atau durasi TPT pada manusia.^{31,32}

Terdapat pula perbedaan biologis yang penting antara pengobatan penyakit TB aktif dan TPT. Sebagian besar studi sistem penghantaran menggunakan model TB aktif, makrofag terinfeksi, atau hanya pengambilan obat oleh sel; hanya sedikit yang secara spesifik memodelkan persistensi bakteri pada infeksi TB tanpa penyakit. Oleh karena itu, istilah “untuk ILTB” harus digunakan dengan hati-hati. Sistem tersebut lebih tepat dipandang sebagai *platform* penghantaran obat antituberkulosis yang berpotensi diteliti untuk TPT, dengan target makrofag.

Arah penelitian selanjutnya mencakup standarisasi karakterisasi partikel, penilaian deposisi menggunakan model saluran napas

yang relevan, uji toksikologi inhalasi berulang, farmakokinetika paru-paru dan sistemik, serta evaluasi aktivitas terhadap MTB persisten. Penggunaan model infeksi yang merepresentasikan spektrum infeksi TB, diikuti oleh studi translasi dan uji klinis, diperlukan untuk menentukan apakah peningkatan konsentrasi intraseluler benar-benar memperbaiki hasil klinis dan penyelesaian terapi atau tidak. Formulasi juga harus memenuhi persyaratan kualitas, stabilitas, sterilisasi, produksi skala besar, serta kompatibilitas dengan perangkat inhalasi.³³

SIMPULAN

Terapi pencegahan tuberkulosis merupakan intervensi penting untuk mencegah progresi infeksi TB menjadi TB pada individu berisiko tinggi. Pelaksanaannya harus mengikuti kaskade yang mencakup identifikasi kelompok sasaran, penyingkiran penyakit TB, pemeriksaan infeksi sesuai indikasi, pemilihan regimen individual, serta pemantauan keamanan dan kepatuhan. Sistem penghantaran berbasis *nanostructured lipid carrier* (NLC), liposom, mikrosfer, SLN, dan proliposom menunjukkan potensi praklinis untuk meningkatkan pengambilan obat oleh makrofag alveolar atau mempertahankan paparan obat di paru-paru. Namun, bukti masih heterogen dan didominasi oleh penelitian formulasi, *in vitro*, *ex vivo*, serta penelitian pada hewan. Belum dapat disimpulkan bahwa pendekatan tersebut meningkatkan efektivitas atau mempersingkat TPT pada manusia. Penelitian farmakokinetik, toksikologi inhalasi, standarisasi produksi, dan uji klinis diperlukan sebelum penerapannya dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025.
3. Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrh S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(12):845–55.
4. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: A clinical review of early stages and progression of infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00021-18.
5. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
6. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention—tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
7. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: Prevention—tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
8. Kim HW, Kim JS. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(1):6–12.
9. Lee WH, Loo CY, Traini D, Young PM. Nano- and micro-based inhaled drug delivery systems for targeting alveolar macrophages. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(6):1009–26.
10. Pham DD, Fattal E, Tsapis N. Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment. *Int J Pharm*. 2015;478(2):517–29.
11. Patel B, Gupta N, Ahsan F. Particle engineering to enhance or lessen particle uptake by alveolar macrophages and to influence the therapeutic outcome. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;89:163–74.
12. Vyas SP, Khatri K. Liposome-based drug delivery to alveolar macrophages. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(2):95–9.

13. Suciati T, Rachmawati P, Soraya E, Mahardhika AB, Satrialdi, Hartarti R, et al. A novel acemannan-chitosan modified lipid nanoparticles as intracellular delivery vehicles of antibiotic. *J Appl Pharm Sci.* 2018;8(12):1–11.
14. Suciati T, Istiqomah N, Permana B, Julianti E, Wibowo MS, Yudistira T, et al. Optimasi formula lipid nanostruktur dengan pentarget manosa sebagai sistem penghantaran rifampisin. *J Ilmu Kefarmasian Indones.* 2019;17(2):189–98.
15. Vyas SP, Kannan ME, Jain S, Mishra V, Singh P. Design of liposomal aerosols for improved delivery of rifampicin to alveolar macrophages. *Int J Pharm.* 2004;269(1):37–49.
16. Takenaga M, Ohta Y, Tokura Y, Hamaguchi A, Igarashi R, Disratthakit A, et al. Lipid microsphere formulation containing rifampicin targets alveolar macrophages. *Drug Deliv.* 2008;15(3):169–75.
17. Tiwari S, Chaturvedi AP, Tripathi YB, Mishra B. Macrophage-specific targeting of isoniazid through mannosylated gelatin microspheres. *AAPS PharmSciTech.* 2011;12(3):900–8.
18. Park JH, Jin HE, Kim DD, Chung SJ, Shim WS, Shim CK. Chitosan microspheres as an alveolar macrophage delivery system of ofloxacin via pulmonary inhalation. *Int J Pharm.* 2013;441(1-2):562–9.
19. Ma C, Wu M, Ye W, Huang Z, Ma X, Wang W, et al. Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: Macrophage-targeting and pH-sensitive properties. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(3):1218–35.
20. Maretti E, Costantino L, Buttini F, Rustichelli C, Leo E, Truzzi E, et al. Newly synthesized surfactants for surface mannosylation of respirable SLN assemblies to target macrophages in tuberculosis therapy. *Drug Deliv Transl Res.* 2019;9(1):298–310.
21. Parhizkar E, Sadeghinia D, Hamishehkar H, Yaqoubi S, Nokhodchi A, Alipour S. Carrier effect in development of rifampin-loaded proliposome for pulmonary delivery: A quality by design study. *Adv Pharm Bull.* 2022;12(2):336–45.
22. Moghimi SM, Parhamifar L, Ahmadvand D, Wibroe PP, Andresen TL, Farhangrazi ZS, et al. Particulate systems for targeting of macrophages: Basic and therapeutic concepts. *J Innate Immun.* 2012;4(5-6):509–28.
23. Champion JA, Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(13):4930–4.
24. Chaurasiya B, Zhao YY. Dry powder for pulmonary delivery: a comprehensive review. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):31.
25. Hunter SW, Brennan PJ. Evidence for the presence of a phosphatidylinositol anchor on the lipoarabinomannan and lipomannan of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem.* 1990;265(16):9272–9.
26. Vergne I, Chua J, Singh SB, Deretic V. Cell biology of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004;20:367–94.
27. Fratti RA, Chua J, Vergne I, Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis* glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(9):5437–42.
28. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 2001;104(6):901–12.
29. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol.* 2006;62(5):1220–7.
30. Mariappan TT, Singh S. Positioning of rifampicin in the Biopharmaceutics Classification System (BCS). *Clin Res Regul Aff.* 2006;23(1):1–10.
31. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release.* 2016;224:86–102.
32. Andrade F, Rafael D, Videira M, Ferreira D, Sosnik A, Sarmiento B. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(13-14):1816–27.
33. Maretti E, Costantino L, Rustichelli C, Leo E, Croce MA, Buttini F, et al. Surface engineering of solid lipid nanoparticle assemblies by methyl α -D-mannopyranoside for active targeting to macrophages in antituberculosis inhalation therapy. *Int J Pharm.* 2017;528(1-2):440–51.