

PENGARUH KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) PADA EFEKTIFITAS Amoksisilin TERHADAP *Helicobacter pylori*

Cahya Dhimas Triatmojo Putra, Arif Yahya, Rio Risandiansyah*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Gastritis disebabkan oleh infeksi bakteri *Helicobacter pylori* yang dapat diterapi dengan amoksisilin. Fitofarmaka kayu manis sering digunakan sebagai obat gastritis karena dapat melindungi lambung dan memiliki aktivitas antibakteri. Pada kayu manis ditemukan bahwa kombinasi *sinamaldehida* dengan antibiotik mempunyai efek sinergis dalam menghambat bakteri *E. coli* secara *in vitro*. Namun, efek terhadap bakteri *H. pylori* belum diketahui, oleh karena itu penelitian ini akan menguji daya hambat antibiotik *amoksisilin* secara tunggal maupun kombinasi dengan obat herbal berbahan kayu manis terhadap bakteri *Helicobacter pylori*.

Metode: Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorium *in vitro*. Penentuan dosis berupa rentang dari dosis hambat minimum yang ditambahkan dua dosis tambahan pada ambang atas dan ambang bawah dosis. Apabila tidak didapatkan zona hambat dalam uji eksplorasi atau rata-rata zona hambat <14 mm, maka dosis yang dipilih untuk pengujian adalah dosis 100×10^3 ppm. Fitofarmaka kayu manis dilarutkan dengan akuades hingga 5 variasi dosis 400×10^3 ppm, 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, dan 25×10^3 ppm. Zona hambat kombinasi fitofarmaka kayu manis dan amoksisilin 25 µg dilakukan dengan metode *Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test* dan diukur dengan jangka sorong. Nilai interaksi dilakukan dengan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*. Signifikansi ditentukan dengan $p < 0,05$.

Hasil: Kombinasi fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin didapatkan hasil antagonis pada dosis 400×10^3 ppm ($34,80 \pm 0,87$ mm). Untuk dosis yang lain interaksi bersifat *not-distinguishable* dengan amoksisilin. Hal ini terjadi karena semakin tinggi dosis ekstrak maka semakin tinggi zona hambat yang terbentuk.

Kesimpulan: Dosis 400×10^3 ppm fitofarmaka kayu manis berinteraksi antagonis dengan antibakteri amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori*.

Kata Kunci: *Cinnamomum burmannii*, Amoksisilin, ZOI, Kombinasi Antibiotik dan Herbal

*Korespondensi:

Rio Risandiansyah, S. Ked., M.P., PhD

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144.

e-mail: riorisandiansyah@unisma.ac.id

EFFECT OF CINNAMON (*Cinnamomum burmannii*) ON THE EFFECTIVENESS OF AMOXICILLIN AGAINST *Helicobacter pylori*

Cahya Dhimas Triatmojo Putra, Arif Yahya, Rio Risandiansyah*

*Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Gastritis is caused by *Helicobacter pylori* infection which can be treated with amoxicillin. Cinnamon phytopharmaka is often used as a gastric medicine because it can protect the stomach and has antibacterial activity. In cinnamon it was found that the combination of cinnamaldehyde with antibiotics had a synergistic effect in inhibiting *E. coli* bacteria *in vitro*. However, the effect on *H. pylori* is not yet known, therefore this study will examine the inhibitory power of amoxicillin alone or in combination with cinnamon herbal medicine against *Helicobacter pylori* bacteria.

Methods: The research was conducted in an experimental laboratory *in vitro*. The dose is the range of the minimum inhibitory dose to which two additional doses are added to the upper and lower threshold doses. If no inhibition zone is found in the exploration test or the average inhibition zone is <14 mm, then the dose chosen for the test is a dose of 100×10^3 ppm. Cinnamon phytopharmaceuticals were dissolved with distilled water up to 5 doses of 400×10^3 ppm, 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, and 25×10^3 ppm. The inhibition zone of the combination of Cinnamon phytopharmaka and amoxicillin 25 g was performed using the Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test method and measured with a caliper. The interaction value was carried out using the Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) method. Significance was determined with $p < 0.05$.

Results: The combination of cinnamon phytopharmaceuticals with amoxicillin obtained antagonistic results at a dose of 400×10^3 ppm (34.80 ± 0.87 mm). For other doses the interaction is *not-distinguishable* with amoxicillin. This happened because the higher the extract dose, the higher the inhibition zone formed.

Conclusion: A dose of 400×10^3 ppm cinnamon phytopharmaceuticals interacted antagonistically with amoxicillin antibacterial against *Helicobacter pylori* bacteria

Keywords: *Cinnamomum burmannii*, Amoxicillin, ZOI, Combination of Antibiotics and Herbs

*Correspondence:

Rio Risandiansyah, S. Ked., M.P., PhD

Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144.

e-mail: riorisandiansyah@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Gastritis merupakan salah satu penyakit dari 10 penyakit terbanyak pada pasien inap rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 30.154 kasus (4,9%)¹. Dengan prevalensi penyakit gastritis mencapai 274,396 kasus dari 238,452,952 jiwa penduduk di Indonesia². Gastritis dapat terjadi secara akut maupun kronis, dan salah satu penyebab gastritis terbanyak dan berat adalah infeksi *Helicobacter pylori*³.

Helicobacter pylori adalah bakteri Gram negatif berbentuk spiral dan bersifat mikroaerofilik, yang menyebar terutama melalui jalur oral-oral atau fekal-oral⁴. Bakteri ini dapat hidup dalam suasana asam karena adanya enzim urease yang dapat merubah urea pada cairan lambung menjadi ammonia alkalin dan karbondioksida⁵. Terapi infeksi *Helicobacter pylori* membutuhkan kombinasi amoksisilin, klaritromisin dan lansoprazol⁶. Namun terapi kombinasi ini menurun karena peningkatan prevalensi resistensi klaritromisin menyebabkan kegagalan terapi standar triple pada terapi *H. pylori*, dari 20 studi pada 1.975 pasien yang diterapi dengan standar triple terapi menunjukkan *H.pylori* yang resisten terhadap klaritromisin ada 18%, oleh karena itu, upaya menurunkan resistensi klaritromisin sangat penting untuk efektivitas terapi gastritis yang disebabkan *H.pylori*⁷.

Selain kombinasi antibiotik, upaya penemuan antibiotik baru dan penggunaan adjuvan terus dilakukan antara lain dengan mengkombinasikan antibiotik dengan herbal antara lain kayu manis⁸. Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat digunakan untuk terapi penyakit gastritis karena dapat melindungi lambung^{9,10}. Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) mengandung metabolit sekunder sinamaldehida yang memiliki aktivitas antibakteri¹¹. Sinamaldehida menyebabkan kebocoran dinding sel serta dapat mengurangi kestabilan membran sehingga menghambat pertumbuhan *Helicobacter pylori*^{12,13}.

Pada kayu manis ditemukan bahwa kombinasi sinamaldehida dengan antibiotik piperasilin, ampicilin dan kloramfenikol mempunyai efek sinergis dalam menghambat bakteri *E. coli* secara *in vitro*¹³. Namun, efek terhadap bakteri *H. pylori* belum diketahui, oleh karena itu penelitian ini akan menguji daya hambat antibiotik amoksisilin secara tunggal maupun kombinasi dengan obat herbal berbahan kayu manis terhadap bakteri *Helicobacter pylori*. Interaksi antara obat dan herbal akan dinilai menggunakan metode AZDAST untuk melihat interaksi antara obat dan herbal serta melihat kerja daya hambat kombinasi.

METODE PENELITIAN

Penentuan Fitokimia Kualitatif

Penentuan fitokimia kualitatif kandungan senyawa aktif pada fitofarmaka kayu manis dilakukan dengan mencampur 2gram serbuk kayu manis dengan akuades sebanyak 20 ml, kemudian dipanaskan diatas Bunsen dan disaring. Uji fitokimia kualitatif yang dilakukan berupa uji flavonoid dengan menambahkan 3 tetes HCl pekat dan serbuk Mg pada sampel, uji

alkaloid menggunakan 3 reagen Mayer, Dragendroff dan Bouchardat, uji tanin dengan menambahkan FeCl₃ 3%, dan uji saponin dengan menambahkan 10 tetes akuades panas¹⁴.

Eksplorasi Pelarut

Sediaan ekstrak dalam bentuk tablet digerus hingga menjadi serbuk yang halus. Sediaan serbuk dicampur dengan tiga pelarut yaitu metanol, ethanol dan aquades dengan perbandingan sediaan serbuk dibanding pelarut adalah 1 : 10 kemudian dimaserasi selama 24 jam. Setelah dimaserasi, ekstrak disaring kemudian di evaporasi di dalam oven selama 2-3 hari dengan suhu 40°C. Kertas saring kemudian ditimbang dengan mengurangi berat endapan dengan berat kertas untuk diketahui berat bersih endapannya. Pelarut dengan berat endapan paling sedikit adalah akuades yang akan digunakan dalam uji eksplorasi dosis. Selanjutnya, ekstrak disaring menggunakan membran filter agar ekstrak menjadi steril¹⁵.

Pembuatan Media dan Pembiakan Bakteri

Media dibuat dari Mueller-Hinton Agar (MHA) yang dibuat dari Mueller-Hinton Broth (MHB) dan Nutrient agar ditambahkan 14 gram, media dilarutkan dengan aquades kemudian di sterilkan pada suhu 121°C selama 90 menit, selanjutnya campuran dituangkan ke dalam cawan petri (±20-25 ml) dan didiamkan selama 10 menit hingga media mengeras dan stok bakteri di streaking dengan ose yang telah disterilisasi dengan pola 4 kuadran kemudian bakteri diinkubasi selama 24 jam pada suhu kamar (25°C) setelah di inkubasi stok bakteri disimpan di dalam kulkas dengan suhu 4°C-8°C dan diperbaharui setiap 2 minggu¹⁶.

Eksplorasi Dosis Fitofarmaka kayu manis Sebagai Antibakteri

Uji eksplorasi dosis ekstrak kayu manis menggunakan metode ZOI (*Zone of Inhibition*) dengan metode Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test. Bakteri yang telah diremajakan distandarisasi dengan standar McFarland 0,5. Media MHA dibuat sesuai instruksi dari produsen. Bakteri yang telah distandarisasi McFarland kemudian diinokulasikan kedalam media MHA. Dengan kapas lidi, bakteri yang telah distandarkan diambil dan dilakukan streaking, sesuai metode dari *American Society of Microbiology* (ASM) sebanyak tiga kali dengan pola zig-zag terhadap keseluruhan permukaan cawan sambil diputar 60° setiap streaknya¹⁷.

Media MHA yang telah berisi bakteri kemudian disiapkan untuk penempelan Cakram ekstrak kayu manis. Cakram ekstrak kayu manis terdiri atas variasi dosis ekstrak yang diuji yaitu 3,125×10³ ppm, 6,25×10³ ppm, 12,5 ×10³ ppm, 25×10³ ppm, 50×10³ ppm dan 100×10³ ppm dan 0 ppm sebagai variabel kontrol. Cakram direndam kedalam variasi dosis ekstrak kayu manis selama 10 menit kemudian dikeluarkan dan dikeringkan. Setelah semua cakram terpasang di dasar cawan petri, media MHA dituang hingga setengah

ketinggian cawan petri ($\pm 20 - 25$ ml). Kemudian cawan petri berisi cakram dan bakteri diinkubasi selama 18 jam pada suhu 35°C . Setelah itu diagonal zona hambatan dapat diukur dengan penggaris atau kaliper. Dosis terendah yang didapatkan adanya bentukan zona bening setelah pengukuran akan digolongkan sebagai dosis hambat minimum zona hambat ekstrak kayu manis¹⁸.

Penentuan Dosis Larutan Fitofarmaka kayu manis Dan Pembuatan Cakram

Penentuan dosis ekstrak kayu manis melanjutkan dari hasil uji eksplorasi dosis. Setelah didapatkan dosis hambat minimum dari uji eksplorasi dosis maka rentang pengujian dosis dapat ditentukan. Rentang dosis akan berupa rentang dari dosis hambat minimum yang ditambahkan dua dosis tambahan pada ambang atas dan ambang bawah dosis. Dosis tambahan akan berupa dua kali lipat dosis hambat minimum kelipatan atas dan bawah. Apabila tidak didapatkan zona hambat dalam uji eksplorasi atau rata-rata zona hambat $<14 \text{ mm}^{21}$, maka dosis yang dipilih untuk pengujian adalah dosis 100×10^3 ppm. Setelah penentuan dosis, cakram direndam selama 10 menit kemudian dikeluarkan dan dikeringanginkan, sebelum diletakkan pada media NA yang telah ditanami bakteri¹⁹.

Pengujian ZOI Dengan Metode AZDAST dan Interpretasi Hasil Interaksi

Bakteri yang telah diremajakan distandarisasi dengan standar *McFarland* 0,5. Media MHA dibuat sesuai instruksi dari produsen. MHA dibuat dengan dua botol, botol pertama sebagai 'lem' perekat, sebanyak 100 ml, sedangkan botol kedua untuk uji zona inhibisi sebanyak 1 liter yang sudah bercampur dengan formula MHA. Sediaan MHA untuk zona inhibisi kemudian di autoklaf di suhu 121°C selama 15 menit. Bakteri yang telah distandarisasi *McFarland* kemudian diinokulasikan kedalam media MHA²⁰.

Untuk melakukan uji AZDAST, cakram antibiotik dan herbal terlebih dahulu harus ditanam di dasar cawan petri. Untuk melakukan hal tersebut, cakram antibiotik dan herbal dicelupkan ke dalam media MHA 'lem' yang berbentuk semisolid dengan menjaga suhu medium tersebut pada 50°C menggunakan hotplate. Setelah semua cakram terpasang di dasar cawan petri, media MHA dituang hingga setengah ketinggian cawan petri ($\pm 20 - 25$ ml). Kemudian cawan petri berisi cakram dan bakteri diinkubasi selama 18 jam pada suhu 35°C . Setelah itu diagonal zona hambatan dapat diukur dengan penggaris atau kaliper. Daya hambat ditentukan dari diameter zona bening di sekitar cakram¹⁷. Interpretasi interaksi kombinasi antibiotik dan jamu diukur berdasarkan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*²¹.

Analisa Data Statistik

Penghitungan rata-rata dan standar deviasi didapatkan dengan menghitung hasil ZOI tunggal dan kombinasi menggunakan SPSS (*statistical package for the social science*). Analisa statistik yang digunakan adalah uji *Kruskal-Wallis* dengan *post-test Mann-Whitney*.

HASIL DAN ANALISA DATA

Hasil Penilaian Fitokimia Kualitatif

Pada penelitian fitokimia kualitatif dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif pada fitofarmaka kayu manis seperti pada **Tabel 1**.

Tabel 1 Kandungan Senyawa Aktif Fitofarmaka Kayu Manis

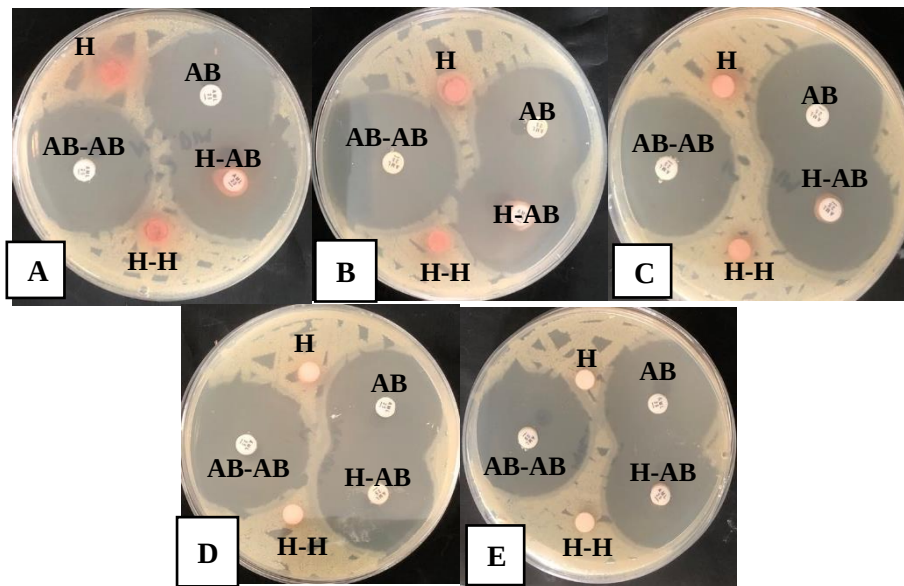
No	Identifikasi senyawa	Parameter	Hasil
1	Flavonoid	Jingga, merah bata, merah muda, merah tua	+
2	Alkaloid		
	<i>Meyer</i>	Endapan putih	+
	<i>Dragendorff</i>	Endapan jingga	+
	<i>Bouchardat</i>	Endapan coklat	+
4	Saponin	Busa permanen	+
5	Tanin/Fenol	Cokelat Kehitaman, Biru Kehitaman	+

Keterangan: (+)= positif, (-)=negatif

Pada **Tabel 1** menunjukkan data hasil uji fitokimia kualitatif terhadap kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang dilakukan di laboratorium *Materia Medica* Batu. Berdasarkan hasil tersebut kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenol/tanin dan saponin.

Hasil Pengukuran Zone of Inhibition (ZOI) Kombinasi Fitofarmaka Kayu Manis Dengan Amoksisilin Terhadap Bakteri *Helicobacter pylori*

Pengukuran ZOI kombinasi herbal dan antibiotik diukur dengan memperhatikan panjang diameter zona bening (*clear zone*) yang terbentuk disekitar cakram dalam satuan mm, seperti terlihat pada Gambar 1 yang menunjukkan bahwa setiap cakram kombinasi kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori*. Perhitungan pengukuran ZOI kombinasi kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori* dapat dilihat pada **Tabel 2**.



Gambar 1 Hasil Pengukuran ZOI Kombiasi Fitofarmaka kayu manis dan Amoksisilin; **A.** Dosis 400.000 ppm; **B.** Dosis 200.000 ppm; **C.** Dosis 100.000 ppm; **D.** Dosis 50.000 ppm; **E.** Dosis 25.000 ppm.

Tabel 2 Rerata Tiga Kali Pengulangan Hasil Pengukuran ZOI Kombinasi Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Dengan Amoksisilin Terhadap Bakteri *Helicobacter pylori*

Variasi Dosis (ppm)	Sampel	Rerata (mm) $\pm$ SD	Jenis Interaksi
400×10^3	H	0*	Antagonis
	H-H	0*	
	H-AB	$32,8 \pm 1,41$	
	AB-AB	$38,53 \pm 1,1^*$	
	AB	$34,80 \pm 0,87^*$	
200×10^3	H	0*	Not-Distinguishable
	H-H	0*	
	H-AB	$35,3 \pm 0,14$	
	AB-AB	$37,73 \pm 1,1^*$	
	AB	$34,27 \pm 0,81^{**}$	
100×10^3	H	0*	Not-Distinguishable
	H-H	0*	
	H-AB	$34,47 \pm 1,86$	
	AB-AB	$38,73 \pm 0,7^*$	
	AB	$34,73 \pm 0,83^{**}$	
50×10^3	H	0*	Not-Distinguishable
	H-H	0*	
	H-AB	$36 \pm 1,06$	
	AB-AB	$38,47 \pm 0,92^*$	
	AB	$35,33 \pm 0,12^{**}$	
25×10^3	H	0*	Not-Distinguishable
	H-H	0*	
	H-AB	$35,53 \pm 1,70$	
	AB-AB	$39,13 \pm 0,83^*$	
	AB	$35 \pm 0,6^{**}$	

Keterangan: SD= standar deviasi; H= cakram herbal tunggal; H-H= cakram herbal ganda; H-A= cakram gabungan herbal-antibiotik; Ab-Ab= cakram antibiotik ganda; Ab= cakram antibiotik tunggal; *= berbeda signifikan dengan H-AB; **= berbeda tidak signifikan dengan H-AB.

Pada **Tabel 2** menunjukkan hasil uji interaksi kombinasi antara fitofarmaka kayu manis dengan antibiotik amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori* yang rerata hasilnya bernilai antagonis dan *not-distinguishable*. Pada dosis 400×10^3 ppm didapatkan berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara H-AB dengan AB dengan AB-AB melalui uji *Kruskal-Wallis* dengan *pots-test Mann-Whitney U Test* sehingga dalam interpretasi AZDAST bermakna antagonis. Pada dosis 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm dan 25×10^3 ppm didapatkan hasil tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) antara H-AB dengan AB serta berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara H-AB dengan H, H-H dan AB-AB melalui uji *Kruskal-Wallis* dengan *pots-test Mann-Whitney U Test* sehingga dalam interpretasi AZDAST sehingga bermakna *not-distinguishable*.

PEMBAHASAN

Hasil Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak tanaman yang di uji¹⁹. Hasil penelitian uji fitokimia kualitatif yang telah dilakukan menunjukan bahwa fitofarmaka kayu manis memiliki senyawa aktif dari hasil positif uji flavonoid, uji alkaloid (*Meyer, Dragendrof dan Bouchardat*), uji tanin/fenol, uji saponin. Hasil positif yang didapatkan pada uji senyawa aktif telah sesuai dengan hasil penelitian ekstrak kayu manis sebelumnya dimana berbagai senyawa aktif tersebut juga memiliki aktivitas antibakteri^{11,20,21,22}. Akan tetapi pada penelitian ini menggunakan Fitofarmaka kayu manis yang hanya memiliki kadar senyawa polifenol (sinamaldehyda), sehingga pengujian fitokimia pada penelitian ini tidak cukup sensitif untuk terdeteksi senyawa sinamaldehyda yang merupakan senyawa turunan polifenol. Sehingga diperlukan pengujian ekstrak fitofarmaka kayu manis menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analyses* (GC-MS) yang merupakan uji kuantitatif mampu mendeteksi senyawa turunan diantaranya adalah *eugenol* dan *sinamaldehyda*. Hal tersebut menunjukkan bahwa pengujian senyawa aktif lebih efektif menggunakan uji kuantitatif seperti GCMS karena belum tentu senyawa yang tidak terdeteksi pada uji skrining fitokimia tidak terkandung pada tanaman tersebut. Oleh karena itu perlu dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa aktif sampel fitofarmaka kayu manis penelitian ini menggunakan metode uji GC-MS.

Penentuan Variasi Dosis Fitofarmaka Kayu Manis Sebagai Antibakteri

Hasil uji kelarutan yang telah dilakukan terhadap tiga jenis pelarut yaitu, aquades, etanol dan metanol, menunjukan aquades yang memiliki kemampuan terbaik dalam melarutkan fitofarmaka kayu manis. berdasarkan hasil akhir berat endapan diantara ketiga pelarut, dan aquades merupakan pelarut dengan berat endapan terendah yaitu 5,1 gram dibandingkan dua pelarut lainnya yaitu metanol 6,79 gram dan etanol 8,62 gram.

Hal ini sesuai dengan prinsip dasar dari ekstraksi dengan menggunakan pelarut adalah *like dissolve like*, yaitu hanya senyawa yang memiliki tingkat polaritas yang sama dengan pelarut yang akan terekstraksi²³. Pada penelitian ini menggunakan pelarut aquades untuk mengekstraksi fitofarmaka kayu manis, karena pelarut aquadest memiliki kemampuan terbaik dalam menarik senyawa polar dibandingkan metanol dan etanol. Berdasarkan (Algariri *et al.*, 2013) aquades merupakan senyawa polar dan hanya dapat mengekstrak senyawa polar, sehingga dapat memaksimalkan komponen total fenol, flavonoid dan sinamaldehyd pada fitofarmaka kayu manis²⁴.

Larutan aquadest fitofarmaka kayu manis kemudian dilakukan uji ZOI dengan variasi dosis 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 25×10^3 ppm, $12,5 \times 10^3$ ppm, $6,25 \times 10^3$ ppm dan $3,125 \times 10^3$ ppm dan kontrol 0 ppm. Berdasarkan hasil uji ditemukan bahwa pada masing-masing variasi dosis ditemukan zona hambat pada dosis 100×10^3 ppm yaitu 7,2 mm, 7,4 mm, dan 7,5 mm, namun hasil pada tiga kali pengulangan pada variasi dosis 50×10^3 ppm, 25×10^3 ppm, $12,5 \times 10^3$ ppm, $6,25 \times 10^3$ ppm dan $3,125 \times 10^3$ ppm dimana zona hambat yang terbentuk adalah 0 mm. Keseluruhan hasil ZOI menunjukkan bahwa tidak mencapai standar zona hambat yang terbentuk atau zona hambat yang terbentuk < 10 mm¹⁸. Sehingga variasi dosis yang diambil adalah dosis maksimal dalam variasi dosis yaitu 100×10^3 ppm. Dosis 100×10^3 ppm kemudian diambil rentang kelipatan dua keatas dan kelipatan kebawah sehingga menghasilkan rentang dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 200×10^3 ppm dan 400×10^3 . Pada hasil ZOI ditemukan bias yang mengakibatkan data hasil ZOI pada dosis 50.000 ppm kebawah mengalami fluktuasi dan memiliki nilai 0 mm pada beberapa pengulangan. Bias yang terjadi dicurigai berasal dari stok bakteri *Helicobacter pylori* yang tidak dalam kondisi optimal untuk proses uji ZOI serta adanya penyerapan cakram yang kurang optimal saat proses pembuatan cakram fitofarmaka kayu manis.

Pada penelitian (Wei *et al.*, 2011) Diameter zona hambat ekstrak kayu manis untuk bakteri *Helicobacter pylori* pada konsentrasi 600 ppm dan 400 ppm berturut-turut adalah 11,8 mm dan 10,3 mm. perbedaan hasil diantara ZOI fitofarmaka kayu manis dibandingkan ZOI ekstrak kayu manis membuktikan bahwa ekstrak kayu manis memiliki aktivitas antibakteri dibandingkan fitofarmaka kayu manis²⁵.

Pengaruh Kombinasi Amoksisilin dan Fitofarmaka Kayu Manis Terhadap Bakteri *Helicobacter pylori*

Pada keseluruhan hasil pengujian ZOI dengan metode AZDAST fitofarmaka kayu manis kombinasi amoksisilin 25 µg terhadap bakteri *H.pylori* dengan variasi dosis yaitu 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 200×10^3 ppm dan 400×10^3 ppm didapatkan jenis interaksi antagonis dan *not-distinguishable*.

Berdasarkan hasil penelitian uji kombinasi antara fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin 25

μg terhadap bakteri *Helicobacter pylori* yang telah diolah menggunakan SPSS nonparametric Mann-Whitney Test dan dinilai menggunakan metode AZDAST menunjukkan bahwa interaksi antara kombinasi fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori* pada dosis 400×10^3 , berbeda signifikan ($p > 0,05$) dan antagonis (efek kombinasi dari dua senyawa lebih lemah dari pada efek dari masing masing senyawa). Hasil ini didapatkan karena zona bening yang dihasilkan oleh antibiotik-herbal (A+B) lebih kecil dibandingkan antibiotik-antibiotik (AA) maupun dengan antibiotik secara tunggal (A). Hasil interaksi antagonis ini disebabkan karena pada kombinasi antibiotik-herbal (A+B) terjadi interaksi pada target yang sama, yaitu amoksisilin beraksi dengan mengikat penicilin binding protein 1A (PBP-1A) sehingga mengakibatkan inaktivasi enzim di peptidoglikan pada dinding sel bakteri²⁶, sedangkan senyawa yang terdapat kayu manis adalah *sinamaldehyda* yang mekanismenya menghambat pertumbuhan bakteri dengan menimbulkan kebocoran pada dinding sel²⁷. sehingga efek antibakteri yang dihasilkan kurang maksimal. sehingga herbal dan antibiotik berkompetisi untuk saling menghambat terhadap bakteri dan akhirnya efek anti bakteri dari antibiotik maupun herbal terabaikan, Hal ini terjadi karena bila dua atau lebih obat diberikan secara bersamaan, maka salah satu dapat menjadi interaktan dari antibiotik lainnya, sehingga dapat menyebabkan daya kerja obat berubah²⁸. Sifat antagonis juga dapat disebabkan karena adanya sifat zat yang dapat menghambat kerja zat yang lainnya, sehingga efek farmakologisnya menjadi berkurang bahkan tidak muncul dengan baik karena adanya sifat zat aktif yang berbeda²⁹.

Pada hasil variasi dosis 200×10^3 ppm, 100×10^3 ppm, 50×10^3 ppm dan 25×10^3 ppm telah diolah menggunakan SPSS nonparametric Mann-Whitney Test dan dinilai menggunakan metode AZDAST menunjukkan bahwa interaksi antara kombinasi fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin terhadap bakteri *Helicobacter pylori* didapatkan kecenderungan peningkatan zona hambat akan tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$). Berdasarkan AZDAST interaksi kombinasi yang dihasilkan adalah *not distinguishable*¹⁷. Hasil *not-distinguishable* pada keempat variasi dosis bermakna bahwa daya hambat yang terbentuk hanya berasal dari amoksisilin sendiri. Hasil *not-distinguishable* tersebut dimungkinkan karena fitofarmaka kayu manis yang digunakan dalam bentuk tablet. Pembuatan tablet dibutuhkan bahan pengikat untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet, bahan pengikat yang digunakan biasanya gelatin dan gom arab, menurut Pratiwi (2011) bahan pengikat yang digunakan dalam membuat tablet dapat menghambat larutnya zat aktif, sehingga kemungkinan zat aktif yang ada pada fitofarmaka kayu manis ini berkurang atau terhambat³⁰. Berdasarkan penelitian oleh Taffese *et al.*, (2018) juga menyatakan bahwa kemampuan daya hambat bakteri juga dipengaruhi oleh

semakin tinggi dosis ekstrak yang digunakan, maka hal ini sejalan dengan hasil penelitian dimana hasil interaksi antagonis ditemukan pada dosis terbesar 400×10^3 ppm dan hasil *not-distinguishable* ditemukan pada dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm dan 200×10^3 ppm³¹. Sehingga kombinasi antibiotik amoksisilin dan fitofarmaka kayu manis tidak mempengaruhi aktivitas antibakteri amoksisilin kecuali pada dosis besar yang mampu meningkatkan kemampuan antibakteri amoksisilin.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Kombinasi Fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin pada dosis 25×10^3 ppm, 50×10^3 ppm, 100×10^3 ppm dan 200×10^3 ppm memiliki daya hambat dan berinteraksi *not-distinguishable* sehingga tidak berpengaruh terhadap bakteri *H. pylori*.
2. Kombinasi Fitofarmaka kayu manis dengan amoksisilin pada dosis 400×10^3 ppm memiliki daya hambat dan berinteraksi *Antagonis* sehingga menyebabkan penurunan kerja amoksisilin terhadap bakteri *H. pylori*.
3. Fitofarmaka kayu manis dengan pelarut akuades tidak sensitif terhadap bakteri *H. pylori*.

SARAN

Adapun saran untuk meningkatkan dan mengembangkan penelitian ini lebih lanjut adalah:

1. Menguji kandungan zat aktif sampel fitofarmaka kayu manis pada penelitian ini dengan uji *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GCMS) atau *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang lebih sensitif jika dibandingkan uji kualitatif skrining fitokimia.
2. Menggunakan pelarut metanol untuk eksplorasi dosis Fitofarmaka kayu manis
3. Melakukan pengujian pH terhadap bakteri *Helicobacter pylori*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) selaku yang memberikan dana penelitian dan Dr. dr. Dini Sri Damayanti M.Kes sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan, Republik Indonesia 2011. Profil Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2012.
2. Kemenkes RI. 2011. Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
3. Gustin Kurni Rahmi, 2011. *Faktor-faktor*

- Yang Berhubungan dengan Kejadian Gastritis Pada Pasien Berobat Jalan di Puskesmas Gulai Bancah Kota Bukit Tinggi.
4. Clarke AM, Ndip LM, Ndip RN, et al. 2010. An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **African journal of Microbiology Research**, Vol 4 (6). pp. 426-
 5. Kenneth E L McColl. 2010. *Helicobacter pylori* infection. **The New England of Journal Medicine**. August 2010.
 6. Atharini, Y. H., Probosuseno, Nugroho, A. E. 2016. *Helicobacter Pylori Medical Pathways and Clinical Outcomes in Patients With Helicobacter*. **Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi**, 6(2), 151–158.
 7. Zagaria.R. M, Romanob. M , Ojetti. V. 2015. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. **Digestive and Liver Disease** 47 : 903–912.
 8. Faris Akbar Maulana. 2021. Efek Kombinasi Fraksi Aquades, Metanol dan Etil Asetat Alang-Alang (*Imperata cylindrica*, L.) dengan Amoxicilin atau Chloramphenicol terhadap Daya Hambat *Staphylococcus aureus*. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang.
 9. Walangitan, J., Loho, L., Durry, M. 2014. Efek Pemberian Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*) Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Yang Diberi Aspirin. **eBiomedik**, 2(2).
 10. Azaba, S. S., Abdel Jaleelb, G. A., Eldahshanc, O. A. 2017. Anti-inflammatory and gastroprotective potential of leaf essential oil of *Cinnamomum glanduliferum* in ethanol-induced rat experimental gastritis. **Pharmaceutical Biology**, 55(1), 1654–1661.
 11. El Atki, Y., Aouam, I., el Kamari, F., Tarog, A., Nayme, K., Timinouni, M., Badiaa, L., Abdellaoui, A. 2019. Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, 10, 63.
 12. Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M. 2015. Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries. **Nutrients**, 7(9), 7729–7748.
 13. Tokan, M., Budiana, I. G., Ngurah, G., Saputra, A. 2019. Aktivitas Antibakteri Sinamaldehida yang Diisolasi dari Kulit Batang Kayumanis Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*.
 14. Roswiem, Anna P. 2015. Potensi Ekstrak Air Dan Etanol Kulit Batang Kayu Manis Padang (*Cinnamomum Burmannii*) Terhadap Aktivitas Enzim A-Glukosidase. **YARSI medical Journal**, vol. 23, no. 2, Aug. 2015, pp. 91-102.
 15. Raveendran, S., Poulouse, A. C., Yoshida, Y., Maekawa, T., & Kumar, D. S. 2013. Bacterial exopolysaccharide based nanoparticles for sustained drug delivery, cancer chemotherapy and bioimaging. *Carbohydrate polymers*, 91(1), 22–32.
 16. Agustin, V.Y.M. et.al., 2019. Efek Kombinasi Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) dengan Antibiotik Amoxicillin, Chloramphenicol dan Cotrimoxazole terhadap Daya Pertumbuhan Bakteri *S. aureus* dan *E. coli* secara In Vitro. **Jurnal Kedokteran Komunitas**, 6(3).
 17. Hudzicki J. 2016. Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol. **American Society for Microbiology**.
 18. Radosz-Komoniewska, H., Bek, T., Józwiak, J., Martirosian, G. .2005. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection. **Clinical Microbiology and Infection**, 11(8), 602–610.
 19. Oxoid. Oxoid FDA Catridge Table. Oxoid TableUpdate. 2013.
 20. Widyaningrum, I., Wibisono, N. and Kusumawati, A.H., Effect of Extraction Method on Antimicrobial Activity Against *Staphylococcus Aureus* of Tapak Liman (*Elephantopus Scaber* L.) Leaves. **International Journal of Health and Medical Sciences**, 3(1), pp.105-110.
 21. Luchman Hakim. 2015. REMPAH DAN HERBA KEBUNPEKARANGAN RUMAH MASYARAKAT: Keragaman, Sumber Fitofarmaka dan Wisata Kesehatan-kebugaran. **Diandra Creative**.
 22. Li, J. K., Liu, X. D., Shen, L., Zeng, W. M., & Qiu, G. Z. (2016). Natural plant polyphenols for alleviating oxidative damage in man: Current status and future perspectives. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 15(5), 1089–1098.
 23. Yang, C. H., Li, R. X., & Chuang, L. Y. (2012). Antioxidant activity of various parts of *Cinnamomum cassia* extracted with different extraction methods. **Molecules**, 17(6), 7294–7304.
 24. Widarta, I. W. R., and I. W. Arnata. 2017. Ekstraksi Komponen Bioaktif Daun Alpukat dengan Bantuan Ultrasonik pada Berbagai Jenis dan Konsentrasi Pelarut. **Agritech: Jurnal Fakultas Teknologi Pertanian UGM**, vol. 37, no. 2, pp. 148-157.
 25. Algariri et al. 2013. Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Gynura procumbens* leaf extracts. **School Of Pharmaceutical Sciences. University Sains Malaysia**. 11800. Penang. Malaysia. 3(5), 358-366.
 26. Wei, L.S., W. Wee, J.Y.F. Siong, & D.F. Syamsumir. 2011. Characterization of

- Anticancer, Antimicrobial, Antioxidant Properties and Chemical Compositions of *Peperomia pellucida* Leaf Extract. **Acta Medica Iranica** 49(10): 670-674.
27. Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M. 2015. *Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries.* **Nutrients**, 7(9), 7729–7748.
 28. Simar Preet Kaur, Rekha Rao, Sanju Nanda, 2011, 'Amoksisilin: A Broad Spectrum Antibiotic', **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. Vol. 3 Issue 3, ISSN- 0975-149.
 29. Eze EA, Oruche NE, Onuora VC, Eze CN. 2013. Antibacterial Screening of Crude Ethanolic leaf Extracts of Four Medicinal Plants. **J. Asian Sci. Res.** 3(5):431-439.
 30. Kohanski MA, Dwyer DJ, Wierzbowski J, Cottarel G, Collins JJ. 2008. *Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death.* 135:679–90.
 31. Kori Pratiwi. 2011. *Formulasi tablet ekstrak buah pare (Momordica charantia L.) dengan variasi konsentrasi bahan pengikat gelatin secra granulasi basah.* Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
 32. Tafesse G, Mekonnen Y, Makonnen E, MajindaRRT, Bojase-Moleta G, Yeboah SO. Antibacterial activity of crude extracts and pure compounds isolated from *Vernonia galamensis* leaves. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2018. Vol. 12(11), pp. 136-141