

**EFEK ANTAGONISME KOMBINASI EKSTRAK KULIT KAYU MANIS
(*Cinamomum burmanii*), AMOXICILLIN, DAN CIPROFLOXACIN TERHADAP
*Staphylococcus aureus***

Muhammad Savryl Fernanda Putra, Fifin Pradina Duhitatrissari, Rio Risandiansyah*,
Fakultas Kedokteran, Universita Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram-positif, berperan sebagai flora normal di tubuh manusia, dapat berubah menjadi patogen saat sistem imun manusia melemah. Pengobatan *S. aureus* umumnya menggunakan antibiotik termasuk Amoxicillin maupun Ciprofloxacin. Kombinasi antibiotik dengan herbal, dapat meningkatkan efektivitas antibiotik dan menurunkan resiko resistensi. Kulit kayu manis mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Sehingga penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan antibiotik Amoxicillin dan Ciprofloxacin terhadap bakteri *S. aureus*.

Metode: Metode eksperimental laboratorium *in vitro* digunakan di penelitian ini. Ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Uji kombinasi ekstrak kulit kayu manis, Amoxicillin, maupun Ciprofloxacin dilakukan dengan menggunakan *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test*. Hasil data dianalisa dengan uji *Kruskal-Wallis* dengan signifikansi $p < 0,005$. Uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan kelompok.

Hasil: Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan Amoxicillin maupun Ciprofloxacin menunjukkan efektivitas lemah dibandingkan penggunaan antibiotik tunggal. Uji AZDAST menunjukkan adanya interaksi antagonis pada keduanya. Analisa statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kombinasi kulit kayu manis dengan Ciprofloxacin menghasilkan zona hambat ($21,8 \pm 1,08$ mm), secara signifikan lebih kecil daripada Ciprofloxacin tunggal ($34,6 \pm 0,6$ mm) sedangkan hasil kombinasi ekstrak kayu manis dengan Amoxicillin menghasilkan zona hambat ($45,6 \pm 2,64$ mm), secara signifikan lebih rendah dibandingkan Amoxicillin tunggal ($50,3 \pm 4,78$ mm).

Simpulan: Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kulit kayu manis, Amoxicillin, maupun Ciprofloxacin tidak dapat menjadi alternatif anti bakteri dalam mengobati infeksi *S. aureus*.

Kata kunci: *Cinamomum burmannii*, *Staphylococcus aureus*, AZDAST, Amoxicillin, Ciprofloxacin

*Penulis korespondensi:

dr. Fifin Pradina Duhitatrissari, Sp.THT.KL (dr.fifin@unisma.ac.id)

Sulfat Erfina Residence F-11, jl. Warinot Kota Malang, Jawa Timur, Indoneisa, 65123

**ANTAGONISM EFFECT OF COMBINATION OF CINNAMON BARK EXTRACT
(*Cinamomum burmanii*), AMOXICILLIN, AND CIPROFLOXACIN AGAINST
*Staphylococcus aureus***

Muhammad Savryl Fernanda Putra, Fifin Pradina Duhitatrissari, Rio Risandiansyah*,
Fakultas Kedokteran, Universita Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* is a Gram-positive as a normal flora in the human body, but can turn into a pathogen when the human immune system is weakened. Treatment of *S. aureus* generally uses antibiotics including Amoxicillin and Ciprofloxacin. The combination of antibiotics with herbs can increase the effectiveness of antibiotics and reduce the risk of resistance. Cinnamon bark contains compounds that have antibacterial activity against *S. aureus*. This study was conducted to evaluate the effect of the combination of cinnamon bark extract with antibiotics Amoxicillin and Ciprofloxacin against *S. aureus* bacteria.

Method: This study used an *in vitro* laboratory experimental method. Extraction used the maceration method with 96% ethanol. The combination test of cinnamon extract, Amoxicillin, or Ciprofloxacin was carried out using the *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* and the results were analyzed using *Kruskal-Wallis* test with a significance of $p < 0.005$. The *Mann-Whitney* test was used to compare the groups.

Results: The combination of cinnamon bark extract with Amoxicillin or Ciprofloxacin showed weak effectiveness compared to the antibiotics itself. Statistical analysis showed a significant difference. Ciprofloxacin producing an inhibition zone of (21.8 ± 1.08 mm), significantly smaller than single ciprofloxacin (34.6 ± 0.6 mm) while the combination of cinnamon extract with amoxicillin produced an inhibition zone of 45.6 ± 2.64 mm, significantly lower than single amoxicillin (50.3 ± 4.78 mm).

Conclusion: This finding indicates the combination of cinnamon with Amoxicillin, or Ciprofloxacin cannot be an alternative antibacterial for *S. aureus*.

Keywords: *Cinamomum burmanii*, *Staphylococcus aureus*, AZDAST, Amoxicillin, Ciprofloxacin

*Corresponding author:

dr. Fifin Pradina Duhitatrissari, Sp.THT.KL (dr.fifin@unisma.ac.id)

Sulfat Erfina Residence F-11, jl. Warinot Kota Malang, Jawa Timur, Indoneisa, 65123

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram-positif, dan berperan sebagai flora normal di saluran pernapasan, kulit, dan saluran cerna namun, dapat berubah menjadi patogen saat sistem imun manusia melemah¹. Infeksi *Staphylococcus aureus* pada faring dapat menyebabkan peradangan yang berkontribusi terhadap gejala faringitis, terutama pada individu dengan faktor risiko seperti penggunaan antibiotik yang tidak rasional, penurunan imunitas, atau kolonisasi bakteri yang berlebihan².

Terapi umum pengobatan infeksi *S. aureus* menggunakan antibiotik seperti amoxicillin dan ciprofloxacin. Amoxicillin menghambat pembentukan dinding sel bakteri, sedangkan siprofloksasin mengganggu replikasi DNA melalui inhibisi DNA gyrase dan topoisomerase IV^{5,7}. Sebagai herbal adjuvan, kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) mengandung senyawa aktif seperti tannin, flavonoid, eugenol, dan cinnamaldehyde yang bersifat antibakteri dan imunomodulator yang apabila dikombinasikan diharapkan mampu menurunkan penggunaan dosis antibiotik sehingga dapat mencegah resistensi antibiotik^{7,8}.

Kombinasi antibiotik dan ekstrak kayu manis berpotensi memberikan efek sinergis dalam menghambat *S. aureus*, serta menjadi alternatif terapi infeksi *S. aureus* yang lebih aman dan efektif dalam menghadapi resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas dan potensi dari kombinasi tersebut sebagai solusi inovatif penatalaksanaan faringitis. Penelitian ini menggunakan metode AZDAST (*Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test*) yang bertujuan untuk menilai interaksi yang kemudian dilarutkan dengan 10 ml DMSO 10% sehingga menghasilkan larutan dengan konsentrasi 500.000 ppm, 250.000 ppm, 125.000 ppm, 62.500 ppm, 31.250 ppm, 15.625 ppm, 7.000 ppm. Kemudian

dihasilkan oleh kombinasi tersebut. Interaksi yang dihasilkan dapat berupa Sinergisme, Potensiasi, Antagonis, Aditif, serta *Not distinguishable*.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan desain secara *in vitro*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK) Fakultas kedokteran Universitas Islam Malang pada bulan April tahun 2025 hingga Mei tahun 2025

Bahan dan Alat

Sampel simplisia *Cinnamomum burmannii* yang didapat dari Unit Pelaksana Teknis Materia Medika Batu. Sedangkan sampel *Staphylococcus aureus* diperoleh dari LPRK Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Proses penelitian ini terdiri dari ekstraksi, uji *zone of inhibition* dengan metode AZDAST di LPRK FK UNISMA

Pembuatan Ekstrak Etanol *Cinnamomum burmannii*

Pembuatan ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* dengan menimbang 200 gr simplisia yang kemudian dimaserasi dengan menuang etanol 96% ke wadah tertutup sejumlah 1000 ml, setelah itu dikocok menggunakan *shaker* selama 24 jam. Kemudian rendaman disaring menggunakan *vacuum buchner* dan ampasnya dibuang. Hasil ekstraksi diuapkan menggunakan *rotatry evaporator* selama 3 jam dengan suhu 50°C, kemudian hasil uap dimasukkan ke oven dengan suhu 55°C selama 24 Jam. Ekstraksi simplisia *Cinnamomum burmannii* ini menghasilkan 49,6 gr ekstrak pasta. Pengerinan ini bertujuan untuk menghilangkan kandungan etanol 96% dari ekstrak. Kemudian diambil 5 gr dari ekstrak dilakukan optimasi untuk mengetahui dosis optimum ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan metode ZOI tunggal menggunakan bakteri *Staphylococcus aureus* pada media MHA

(*Mueller Hinton Agar*) sehingga diperoleh dosis optimum ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) sebesar 500.000 ppm.

Pengujian ZOI dengan metode AZDAST

Salah satu metode baru dalam mendeteksi interaksi antara antibiotik dan adjuvant ialah AZDAST (*Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test*). Metode ini digunakan untuk mengevaluasi dari keamanan dan efektivitas tanaman herbal sebagai agen antibiotik. Pada metode ini, pengukuran diameter zona hambat pertumbuhan bakteri sama dengan metode difusi lainnya. Interpretasi hasil uji dapat dilihat pada **tabel 1** sebagai berikut.

Tabel 1 Interpretasi hasil uji AZDAST

Hasil	Interpretasi
Jika $AB > A+B$ atau AA dan atau BB	Sinergis
Jika salah satu dari $A/B = 0$ dan $AB >$ dari A&B atau AA dan atau BB	Potensiasi
$AB < A + B$ atau AA dan atau BB	Antagonis
$AB = A + B$ atau BB atau A&B	Aditif
$AB = A \neq A/B$	<i>Not distinguishable</i>

(Putri, Ruliatna, Retnoningsih, Rahayu, & Noorhamdani, 2024)

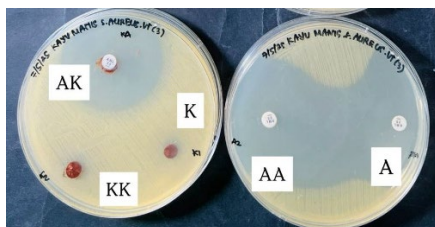
Teknik Analisa Data

Penghitungan rata-rata serta standar deviasi diperoleh dari hasil data ZOI tunggal dan kombinasi menggunakan *Statistical Package Social Science* (SPSS). Kemudian diuji normalitas hasil tidak normal apabila $p < 0,05$ sehingga dapat dilanjutkan dengan non parametris uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Post-test Man Whitney*

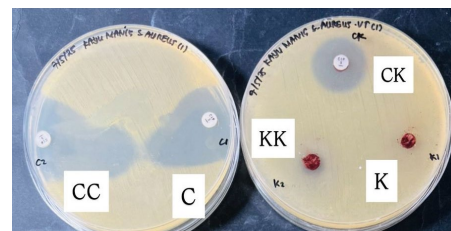
HASIL DAN ANALISA DATA

Hasil Pengukuran AZDAST Kombinasi Ekstrak Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), Amoxicillin, dan Ciprofloxacin terhadap bakteri *S. aureus*

Hasil pengujian zona hambat kombinasi ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dan amoxicillin terhadap bakteri *S. aureus* didapatkan seperti pada **gambar 1 a** dan **tabel 2 a** dan kombinasi ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dan ciprofloxacin terhadap bakteri *S. aureus* didapatkan seperti pada **gambar 1 b** dan **table 2 b**.

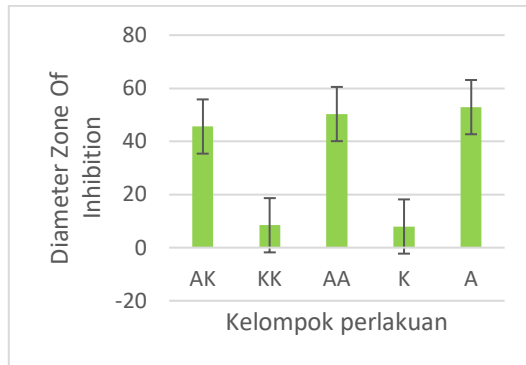


Gambar 1 a. (AK) Kombinasi Ekstrak *Cinnamomum burmannii* dengan Amoxicillin; (KK) Ekstrak *Cinnamomum burmannii* 1.000.000 ppm; (K) Ekstrak *Cinnamomum burmannii* 500.000 ppm; (AA) Amoxicillin 50 mcg; (A) Amoxicillin 25 mcg.



Gambar 1 b. (CK) Kombinasi Ekstrak *Cinnamomum burmannii* dengan Ciprofloxacin; (KK) Ekstrak *Cinnamomum burmannii* 1.000.000 ppm; (K) Ekstrak *Cinnamomum burmannii* 500.000 ppm; (CC) Ciprofloxacin 10 mcg; (C) Ciprofloxacin 5 mcg.

Hasil Pengukuran AZDAST Kombinasi Ekstrak Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dengan Ciprofloxacin dan Amoxicillin



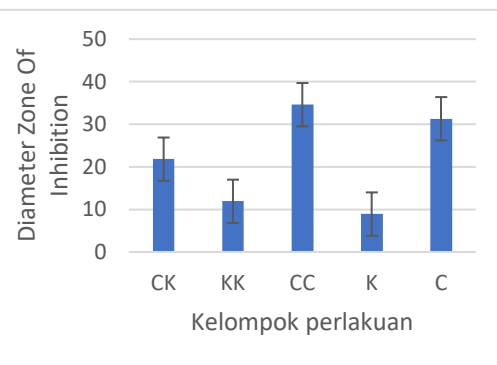
Tabel 2 a. Hasil Analisa Data Kombinasi Ekstrak Kulit Kayu manis dengan Amoxicillin

Keterangan: (AK) Kombinasi Ekstrak *Cinnamomum burmanii* dengan Amoxicillin; (KK) Ekstrak *Cinnamomum burmanii* 1.000.000 ppm; (K) Ekstrak *Cinnamomum burmanii* 500.000 ppm; (AA) Amoxicillin 50 mcg; (A) Amoxicillin 25mcg.

PEMBAHASAN

Kombinasi Ekstrak Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dan Amoxicillin

Hasil uji AZDAST menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kayu manis (500.000 ppm) dengan moxicillin menghasilkan zona hambat rata-rata $45,6 \pm 2,64$ mm, secara signifikan lebih rendah dibandingkan Amoxicillin tunggal ($50,3 \pm 4,78$ mm; $P < 0,005$), hal ini menunjukkan efek antagonis terhadap *Staphylococcus aureus*⁹. Kemungkinan penyebab antagonisme ini adalah adanya interaksi senyawa aktif kayu manis dengan Amoxicilin, yang dapat menghambat efektivitas antibakteri serta mengganggu permeabilitas dari membrane bakteri. Cinnamaldehyde dapat berikatan dengan struktur β -laktam amoksisilin, sehingga menurunkan stabilitas atau afinitas antibiotik terhadap protein pengikat penisilin (PBP) pada membran sel bakteri¹⁰.



Tabel 2 b. Hasil Analisa Data Kombinasi Ekstrak Kulit Kayu manis dengan Amoxicillin

Keterangan: (CK) Kombinasi Ekstrak *Cinnamomum burmanii* dengan Ciprofloxacin; (KK) Ekstrak *Cinnamomum burmanii* 1.000.000 ppm; (K) Ekstrak *Cinnamomum burmanii* 500.000 ppm; (CC) Ciprofloxacin 10 mcg; (C) Ciprofloxacin 5mcg.

Sedangkan senyawa fenolik dari kayu manis dapat mengganggu permeabilitas membran bakteri sehingga mempengaruhi penetrasi Amoxicillin¹¹.

Meski beberapa studi melaporkan sinergisme antara cinnamaldehyde dan β -laktam pada bakteri lainnya, seperti resensitisasi kerja antibiotik pada *Enterobacteriaceae*, hasil pada penelitian ini berbeda pada *S. aureus*, menegaskan bahwa sifat interaksi sangat tergantung pada jenis mikroba dan kondisi uji¹⁴.

Kombinasi Ekstrak Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dan Ciprofloxacin

Kombinasi kayu manis (1.000.000 ppm) dengan Ciprofloxacin menghasilkan zona hambat $21,8 \pm 1,08$ mm, secara signifikan lebih kecil daripada Ciprofloxacin tunggal ($34,6 \pm 0,6$ mm; $P < 0,005$), sehingga

menunjukkan efek antagonis⁹. Kemungkinan penyebab antagonisme ini adalah interaksi senyawa aktif kayu manis dengan Ciprofloxacin, yang dapat menghambat efektivitas antibiotik^{10,12}. Kandungan dalam *C. burmanii* yakni Flavanoid diketahui dapat mengikat ion Mg^{2+} pada bakteri yang dimana Ciprofloxacin membutuhkan ion tersebut untuk berikatan dengan DNA bakteri sehingga terjadi kematian bakteri. Apabila ion tersebut telah berikatan dengan Flavonoid maka efektivitas kerja Ciprofloxacin akan berkurang^{15,16}. Cinamaldehyde pada *C. burmannii* dapat meningkatkan ekspresi pompa efluks pada beberapa bakteri. Peningkatan ekspresi pompa efluks ini dapat menyebabkan resistensi antibiotik yang lebih tinggi, karena pompa ini secara aktif mengeluarkan antibiotik dari sel bakteri sehingga berpotensi menjadi antagonis¹⁷.

Studi sebelumnya menunjukkan adanya interaksi yang sinergis antara cinnamaldehyde dengan ciprofloxacin terutama pada bakteri Gram-negatif, namun berbeda pada Gram-positif seperti *S. aureus* dalam penelitian ini, menandakan interaksi antibakteri dari *C. burmanii* dan Ciprofloxacin sangat kontekstual terhadap jenis mikroba, metode, dan konsentrasi yang digunakan¹³.

KESIMPULAN

1. Interaksi Kombinasi Ekstrak Kayu Manis dan Amoxicillin mempunyai efek antagonis. Hal ini mengindikasikan penurunan efektivitas antibakteri dari kombinasi tersebut. Antagonisme diduga berasal dari interaksi cinnamaldehyde dengan struktur β -laktam pada Amoxicillin, yang mengurangi afinitas antibiotik terhadap protein pengikat penisilin (PBP), serta adanya gangguan permeabilitas membran oleh senyawa fenolik dari kayu manis yang menghambat penetrasi antibiotik.

2. Interaksi Kombinasi Ekstrak Kayu Manis dan Ciprofloxacin juga menunjukkan efek antagonis, ditunjukkan oleh zona hambat yang lebih kecil dibandingkan Ciprofloxacin tunggal. Interaksi ini dapat disebabkan oleh aktivasi pompa efluks atau hambatan penetrasi antibiotik akibat senyawa aktif kayu manis.

SARAN

1. Pengujian *in vitro* terhadap bakteri gram negative untuk mengetahui efektivitas masing-masing kombinasi pada gram negatif
2. Pengujian *In Vivo* pada model hewan perlu dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi ekstrak ini dalam kondisi biologis yang lebih kompleks.
3. Pengujian Keamanan dan Toksisitas Uji toksisitas pada hewan model atau kultur sel perlu dilakukan untuk memastikan keamanan penggunaan kombinasi ekstrak ini, baik untuk penggunaan topikal maupun sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Apriani, Dewi, et al. *Efektivitas Berbagai Konsentrasi Infusa Daun Salam (Eugenia Polyantha Wight) Terhadap Daya Antibakteri Staphylococcus Aureus Secara in Vitro*. 31 Mar. 2014, www.teknolabjournal.com/index.php/Jtl/article/view/54.
2. Turner, Nicholas A., et al. "Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus: An Overview of Basic and Clinical Research." *Nature Reviews Microbiology*, vol. 17, no. 4, Feb. 2019, pp. 203–18. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>.
3. Suyasa, Oka, et al. "Gambaran Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Pada Petugas Kesehatan RSUD Wangaya Kota Denpasar."

- Meditory: The Journal of Medical Laboratory**, vol. 12, no. 2, 2022, ejournal.poltekkesdenpasar.ac.id/index.php/M.
4. Hooper, David C., and George A. Jacoby. "Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 6, no. 9, July 2016, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
 5. Intan, Karlina, et al. "Aktivitas Antibakteri Kayu Manis (Cinnamomum Burmannii) Terhadap Pertumbuhan Staphylococcus Aureus." *Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis S Health Journal)*, vol. 8, no. 2, Dec. 2021, pp. 121–27. <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.679>.
 6. Wang, Zhao-Jie, et al. "Comparison of Chemical Constituents in Diverse Zanthoxylum Herbs, and Evaluation of Their Relative Antibacterial and Nematicidal Activity." *Food Bioscience*, vol. 42, June 2021, p. 101206. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101206>.
 7. Utcharyiyakiat, Itsaraporn, et al. "Efficacy of Cinnamon Bark Oil and Cinnamaldehyde on Antimultidrug Resistant Pseudomonas Aeruginosa and the Synergistic Effects in Combination With Other Antimicrobial Agents." *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 16, no. 1, May 2016, <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1134-9>.
 8. Usai, Federica, and Antonella Di Sotto. "trans-Cinnamaldehyde as a Novel Candidate to Overcome Bacterial Resistance: An Overview of in Vitro Studies." *Antibiotics*, vol. 12, no. 2, Jan. 2023, p. 254. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020254>.
 9. Shen, Suxia, et al. "Effects of Cinnamaldehyde on Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus Membrane." *Food Control*, vol. 47, July 2014, pp. 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.07.003>.
 10. Mu, Ran, et al. "Trans-cinnamaldehyde Loaded Chitosan Based Nanocapsules Display Antibacterial and Antibiofilm Effects Against Cavity-causing Streptococcus Mutans." *Journal of Oral Microbiology*, vol. 15, no. 1, Aug. 2023, <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2243067>.
 11. Pourkhosravani, Elahe, et al. "Decoding Antibacterial and Antibiofilm Properties of Cinnamon and Cardamom Essential Oils: A Combined Molecular Docking and Experimental Study." *AMB Express*, vol. 11, no. 1, Oct. 2021, <https://doi.org/10.1186/s13568-021-01305-6>.
 12. Dhara, Lena, and Anusri Tripathi. "Cinnamaldehyde: A Compound With Antimicrobial and Synergistic Activity Against ESBL-producing Quinolone-resistant Pathogenic Enterobacteriaceae." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 39, no. 1, Oct. 2019, pp. 65–73. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03692-y>.
 13. Khac, Sandrine Bazile-Pham, and Nicole J. Moreau. "Interactions Between Fluoroquinolones, Mg²⁺, DNA and DNA Gyrase, Studied by Phase Partitioning in an Aqueous Two-phase System and by Affinity Chromatography." *Journal of Chromatography A*, vol. 668, no. 1, May 1994, pp. 241–47. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)80114-2](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80114-2).

14. Wang, Xiaomin, et al. "Role of Flavonoids in the Treatment of Iron Overload." **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, vol. 9, July 2021, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685364>.
15. Tetard, Alexandre, et al. "Cinnamaldehyde Induces Expression of Efflux Pumps and Multidrug Resistance in Pseudomonas Aeruginosa." **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 63, no. 10, Aug. 2019, <https://doi.org/10.1128/aac.01081-19>.
16. Putri, Citra Destya Rahma, et al. "Comparison of Synergistic Effects of Multiple Combinations of Anti-pseudomonas Antibiotics Against Pseudomonas Aeruginosa Pan Drug Resistance in in Vitro Test With AZDAST Method." **Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, vol. 4, no. 1, June 2024, pp. 11–15. <https://doi.org/10.51559/jcmid.v4i1.48>