

INTERAKSI ANTIBAKTERI TETRACYCLINE DAN CLINDAMYCIN DENGAN EKSTRAK KULIT CINNAMOMUM BURMMANII DITINJAU DARI EFEK ANTIBAKTERI TERHADAP STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Rizal Cahya Pramudya¹, Rio Risandiansyah², Fifin Pradina Duhitatrissari^{3*}
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Kombinasi antibiotik dengan herbal berpotensi meningkatkan aktivitas antibakteri antibiotik terhadap bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus*, yang kejadian infeksiya masih tinggi di Indonesia. Ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) bersifat antibakteri sehingga dapat berinteraksi dengan antibiotik, namun interaksi tersebut belum diketahui. Penelitian ini melihat interaksi kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan tetracycline dan clindamycin terhadap *S. aureus*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan kuantitatif, yang dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode AZDAST (Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test) untuk menilai interaksi antibiotik dengan herbal. Kulit kayu manis dimaserasi dengan menggunakan etanol 96%, kemudian diuji aktivitas antibakterinya terhadap *S. aureus*. Setiap perlakuan dilakukan dalam tiga kali pengulangan independen. Data dianalisis dengan uji ANOVA/Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Hasil: Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin menunjukkan efek aditif, di mana zona hambat kombinasi ($29,21 \pm 3,47$ mm) tidak berbeda signifikan dengan clindamycin tunggal ($30,82 \pm 3,34$ mm; $p = 0,28$). Kombinasi dengan tetracycline juga memberikan efek aditif, karena zona hambat kombinasi ($33,66 \pm 2,90$ mm) tidak berbeda signifikan dibandingkan tetracycline tunggal ($34,85 \pm 2,91$ mm; $p = 0,28$).

Kesimpulan: Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin maupun tetracycline menghasilkan efek aditif terhadap *S. aureus*, yang ditandai dengan tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p = 0,28$) dibandingkan penggunaan antibiotik tunggal. Efek aditif tersebut mencerminkan peningkatan aktivitas antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri, namun belum menunjukkan aktivitas bakterisidal maupun efek sinergis yang signifikan. Dengan demikian, ekstrak kulit kayu manis berpotensi digunakan sebagai agen adjuvan dalam terapi antibiotik tertentu, meskipun manfaatnya masih terbatas pada efek penghambatan pertumbuhan bakteri.

Kata Kunci: *Staphylococcus aureus*; clindamycin; tetracycline; *Cinnamomum burmannii*; AZDAST.

*Korespondensi: Fifin Pradina Duhitatrissari

Jl.MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

dr.fifin@unisma.ac.id

ABSTRACT

Introduction: The combination of antibiotics with herbal agents has the potential to enhance the antibacterial activity of antibiotics against pathogenic bacteria such as *Staphylococcus aureus*, which remains highly prevalent in Indonesia. Cinnamon bark extract (*Cinnamomum burmannii*) is known to possess antibacterial properties and may therefore interact with antibiotics; however, the nature of this interaction has not been fully elucidated. This study aimed to evaluate the interaction between cinnamon bark extract and tetracycline or clindamycin against *S. aureus*.

Methods: This study was an experimental laboratory study with a quantitative approach, conducted in vitro using the Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST) to assess the interaction between antibiotics and herbal extracts. Cinnamon bark was extracted by maceration using 96% ethanol, and its antibacterial activity against *S. aureus* was subsequently evaluated. Each treatment was performed in three independent replicates. Data were analyzed using one-way ANOVA or the Kruskal–Wallis test as appropriate, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results: The combination of cinnamon bark extract with clindamycin showed an additive effect, as the inhibition zone (29.21 ± 3.47 mm) was not significantly different from clindamycin alone (30.82 ± 3.34 mm; $p=0.28$). Similarly, the combination with tetracycline also demonstrated an additive effect, with no significant difference between the combination (33.66 ± 2.90 mm) and tetracycline alone (34.85 ± 2.91 mm; $p=0.28$).

Conclusion: The combination of cinnamon bark extract with either clindamycin or tetracycline produced an additive effect against *Staphylococcus aureus*, as indicated by the absence of a statistically significant difference ($p = 0.28$) compared with antibiotic monotherapy. This additive effect reflects an enhancement of antibacterial activity in terms of inhibition of bacterial growth; however, no significant synergistic or bactericidal effects were observed. Therefore, cinnamon bark extract may have potential as an adjuvant agent in certain antibiotic therapies, although its benefits appear to be limited to growth-inhibitory effects.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; clindamycin; tetracycline; *Cinnamomum burmannii*; AZDAST.

PENDAHULUAN

Infeksi bakteri, khususnya oleh *Staphylococcus aureus*, merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan karena kemampuannya menimbulkan resistensi terhadap antibiotik konvensional dan menyebabkan komplikasi serius seperti infeksi kulit, jaringan lunak, hingga sepsis (Otto, 2020). Meningkatnya kasus resistensi antibiotik telah memunculkan kebutuhan untuk strategi terapi alternatif yang efektif, laporan World Health Organization (WHO, 2023) menyebutkan bahwa *S. aureus*, termasuk strain resisten seperti MRSA, termasuk dalam patogen prioritas tinggi akibat keterbatasan pilihan terapi yang efektif. Di Indonesia, surveilans resistensi antimikroba menunjukkan bahwa *S. aureus* merupakan salah satu penyebab utama infeksi komunitas dan nosokomial, dengan tingkat resistensi terhadap antibiotik golongan makrolida dan tetrasiklin yang terus meningkat dalam lima tahun terakhir (Kemenkes RI, 2022).

Secara regional, data rumah sakit rujukan di Provinsi Jawa Timur melaporkan bahwa *S. aureus* termasuk patogen dominan pada infeksi saluran napas atas kronik, infeksi kulit, dan jaringan lunak. Studi berbasis laboratorium klinik di beberapa rumah sakit pendidikan Jawa Timur menunjukkan prevalensi *S. aureus* pada kasus chronic rhinosinusitis (CRS) berkisar antara 25–40% dari total isolat bakteri, dengan kecenderungan peningkatan resistensi terhadap clindamycin dan tetracycline (Sutrisno et al., 2021; Prasetya et al., 2023).

Kulit Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) telah diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti *cinnamaldehyde*, eugenol, dan tannin yang memiliki efek antibakteri, anti-inflamasi, dan antioksidan (Ranasinghe et al., 2013). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit kayu manis dapat meningkatkan efektivitas antibiotik tertentu melalui mekanisme aditif atau sinergis, termasuk dengan antibiotik yang menargetkan sintesis protein dan dinding sel bakteri (Saleh et al., 2024).

Tetracycline dan *Clindamycin* merupakan antibiotik yang sering digunakan dalam tata laksana infeksi *S. aureus*, termasuk pada CRS, rinitis kronik, tonsilitis, serta infeksi kulit dan jaringan lunak. Clindamycin bekerja dengan menghambat subunit 50S ribosom bakteri, sedangkan tetracycline menghambat subunit 30S ribosom, sehingga keduanya mengganggu sintesis protein bakteri. Namun, penggunaan jangka panjang dan tidak rasional telah berkontribusi terhadap peningkatan resistensi, efek samping gastrointestinal, serta risiko dysbiosis mikrobiota (Tong et al., 2020; Bassetti et al., 2022). Kondisi ini mendorong perlunya strategi terapi adjuvan untuk meningkatkan efektivitas antibiotik sekaligus menurunkan dosis yang digunakan.

Kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) diketahui mengandung senyawa bioaktif utama seperti *cinnamaldehyde*, eugenol, dan polifenol yang memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan. Penelitian dalam lima tahun terakhir menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis mampu merusak membran sel bakteri, meningkatkan permeabilitas dinding sel, serta menghambat pembentukan biofilm (Hassan et al., 2021; Ahmed et al., 2022). Mekanisme ini berpotensi meningkatkan penetrasi dan efektivitas antibiotik konvensional. Beberapa studi eksperimental terbaru melaporkan adanya efek sinergis antara ekstrak kayu manis dengan antibiotik, termasuk golongan tetrasiklin dan lincosamide, meskipun pada spesies bakteri yang berbeda seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Streptococcus mutans* (Almeida et al., 2021; Saleh et al., 2024). Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi senyawa alami dan antibiotik berpotensi bersifat universal dalam meningkatkan aktivitas antibakteri, sehingga layak dievaluasi lebih lanjut pada *S. aureus*.

Namun demikian, penelitian yang secara spesifik mengevaluasi kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin dan tetracycline terhadap *Staphylococcus aureus*, khususnya isolat klinis terkait CRS, masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek antibakteri kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin dan tetracycline terhadap *S. aureus*, serta menentukan jenis interaksi yang terjadi (sinergis, aditif, atau antagonis) sebagai dasar pengembangan terapi adjuvan yang lebih efektif dan aman.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain in vitro. Desain in vitro didefinisikan sebagai pendekatan penelitian eksperimental yang dilakukan di luar organisme hidup menggunakan sistem terkontrol di laboratorium untuk mengevaluasi respons biologis terhadap suatu perlakuan tertentu, termasuk aktivitas dan interaksi agen antibakteri terhadap mikroorganisme uji (CLSI, 2023; Madigan et al., 2022).

Penelitian dirancang untuk menilai interaksi antibakteri antara antibiotik dan ekstrak herbal melalui pengukuran zona hambat pertumbuhan bakteri menggunakan metode Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST), yang digunakan untuk menentukan efek sinergis, aditif, atau antagonis dari kombinasi agen antimikroba. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK), Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, pada bulan April hingga Mei 2025. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Islam Malang (KEPK RSI) dengan nomor surat. **46/KEPK/RSI-U/VII/2025**.

Bahan dan Alat

Sampel simplisia *Cinnamomum burmannii* 200 gr, yang didapat dari Unit Pelaksana Teknis Batu Materia Medika (UPT BMM). Sedangkan sampel *Staphylococcus aureus* diperoleh dari Laboratorium Pusat Riset Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi laminar air flow untuk menjaga kondisi aseptik selama proses inokulasi dan pengujian bakteri, autoklaf untuk sterilisasi media dan peralatan pada suhu 121°C dengan tekanan 15 psi, inkubator bakteri yang dikalibrasi pada suhu 37°C untuk inkubasi kultur *Staphylococcus aureus*, neraca analitik terkalibrasi untuk penimbangan simplisia dan ekstrak, rotary evaporator untuk proses pemekatan ekstrak, serta cawan petri, mikropipet beserta tip steril, dan jangka sorong digital untuk pengukuran diameter zona hambat. Seluruh alat ukur yang digunakan telah melalui proses kalibrasi internal sesuai dengan standar operasional prosedur (SOP) Laboratorium Pusat Riset Kedokteran, guna menjamin akurasi dan keterulangan hasil penelitian. Proses penelitian ini terdiri dari proses ekstraksi, uji *zone of inhibition* dengan metode AZDAST (*Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test*).

Pembuatan Ekstrak Etanol *C. burmannii*

Pembuatan ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* dilakukan menggunakan metode maserasi, yang merupakan salah satu metode ekstraksi konvensional yang umum digunakan untuk memperoleh senyawa aktif dari simplisia tanaman obat (Depkes RI, 2017; Harborne, 1998). *Cinnamomum burmannii* dengan menimbang 200 g 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 *rotatory evaporator* selama 3 jam dengan suhu 50°C, kemudian hasil uap dimasukkan ke oven dengan suhu 55°C selama 24 mL (WHO, 2011). Ekstraksi simplisia *Cinnamomum burmannii* ini menghasilkan 49,6 g ekstrak pasta. Pengeringan ini bertujuan untuk menghilangkan kandungan etanol 96% dari ekstrak. Ekstraksi 5 g dari ekstrak dan dilarutkan dengan 10 mL DMSO 10% sehingga menghasilkan larutan dengan konsentrasi 500.000 ppm, dosis ini digunakan langkah-lngkah selanjutnya.

Penentuan Jenis Interaksi Antibiotik dengan Herbal

Metode yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada Ziaei-Daroukalei et. al. (2016). Pertama, tuang agar *Mueller Hinton* (MHA) steril, dengan konsentrasi 1,5 kali lebih rendah dari biasanya. Kemudian tempatkan cakram disk yang sudah terisi dengan larutan uji. Setelah semua cakram ditempatkan, media MHA cair dituangkan ke dalam cawan hingga permukaan media merendam semua cakram. Cawan kemudian dibiarkan memadat dalam keadaan tertutup. Selanjutnya, beri suspensi bakteri *S. aureus*. Kemudian cawan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Zona bening yang dihasilkan disekitar cakram diamati dan diukur. Ulangan dilakukan 3 kali dalam 3 hari berbeda.

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
$AB = AA$ dan atau BB atau $A \& B$	Aditif
$AB = A \neq B$	<i>Not distinguishable</i>

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

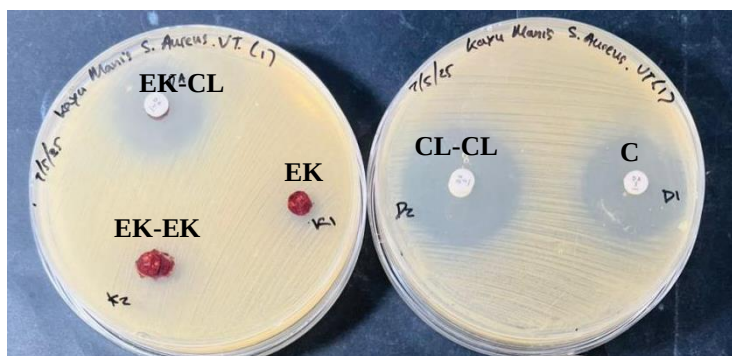
Teknik Analisa Data

Penghitungan rata-rata serta standar deviasi diperoleh dari hasil pengujian ZOI menggunakan *Statistical Package Social Science* (SPSS). Kemudian diuji normalitas dengan *Shapiro wilk* hasil normal apabila $p > 0,05$ yang kemudian dapat dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post-hoc Tukey*. Apabila hasil tidak normal $p < 0,05$ dapat dilanjutkan dengan uji non-parametri yakni uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *Post-hoc Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Clindamycine dan Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Tetracycline

Hasil pengujian zona hambat kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan clindamycine dan Tetracycline terhadap *S. aureus* didapatkan seperti pada **Gambar 1.** dan **Gambar 2.**



Gambar 1. Hasil Pengujian ZOI Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan clindamycine

Keterangan: (EK-CL) Kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan clindamycine, (EK-EK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 1.000.000 ppm, (EK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 500.000 ppm, (CL-CL) Clindamycine 4 mcg, (CL) Clindamycine 2 mcg.



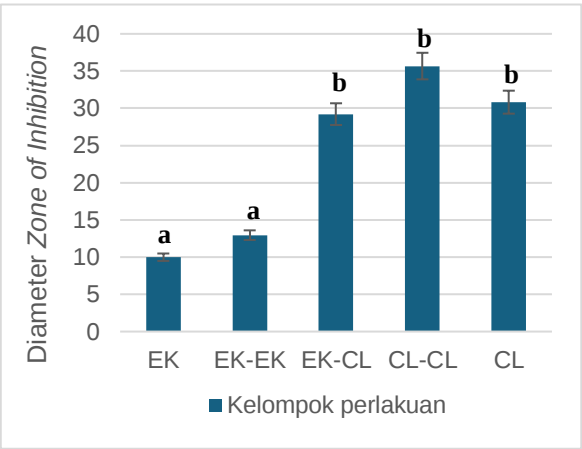
Gambar 2. Hasil Pengujian ZOI Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Tetracycline

Keterangan: (EK-T) Kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan tetracycline, (EK-EK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 1.000.000 ppm, (EK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 500.000 ppm, (TT) Tetracycline 60 mcg, (T) Tetracycline 30 mcg.

Grafik Hasil Analisa Data Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Clindamycine dan Tetracycline

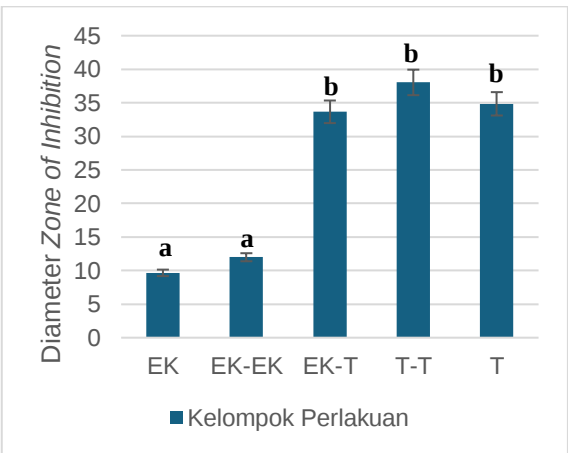
Hasil pengujian zona hambat kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan clindamycine dan Tetracycline terhadap *S. aureus* didapatkan seperti pada **Grafik 1.** dan **Grafik 2.**

Grafik 1. Grafik Hasil Analisa Data Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Clindamycine



Keterangan: (KC) Kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan clindamycine, (KK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 1.000.000 ppm, (K) Ekstrak kulit *C. burmannii* 500.000 ppm, (CC) Clindamycine 4 mcg, (C) Clindamycine 2 mcg.

Grafik 2. Grafik Hasil Analisa Data Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Tetracycline



Grafik 2.

Keterangan: (KT) Kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan tetracycline, (KK) Ekstrak kulit *C. burmannii* 1.000.000 ppm, (K) Ekstrak kulit *C. burmannii* 500.000 ppm, (TT) Tetracycline 60 mcg, (T) Tetracycline 30 mcg.

Tabel 2 Hasil Interaksi

sampel	Rata-rata Zona Hambat (mm) $\pm$ SD	Interpretasi
Ekstrak <i>C. burmannii</i> (EK)	14,87 $\pm$ 2,15	Tidak di evaluasi
Ekstrak <i>C. burmannii</i> (EK-EK)	17,95 $\pm$ 2,43	Tidak di evaluasi
Clindamycin tunggal (CL)	30,82 $\pm$ 3,34	Tidak di evaluasi
Kombinasi Ekstrak + Clindamycin (EK-CL)	29,21 $\pm$ 3,47	Efek Aditif
Tetracycline tunggal (T)	34,85 $\pm$ 2,91	Tidak di evaluasi
Kombinasi Ekstrak + Tetracycline (EK-T)	33,66 $\pm$ 2,90	Efek Aditif

Berdasarkan uji metode AZDAST (*Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test*), menunjukkan adanya variasi ukuran zona hambat (ZOI) pada setiap perlakuan terhadap *Staphylococcus aureus*. Ekstrak etanol kulit *Cinnamomum burmannii* konsentrasi 500.000 ppm (EK) menghasilkan zona hambat rata-rata sebesar 14,87 $\pm$ 2,15 yang termasuk kategori aktivitas antibakteri lemah, sedangkan pada konsentrasi 1.000.000 ppm (EK-EK) zona hambat meningkat menjadi 17,95 $\pm$ 2,43 mm dengan aktivitas sedang, menunjukkan bahwa efektivitas ekstrak meningkat seiring dengan kenaikan konsentrasi. Clindamycin tunggal (CL) menghasilkan zona hambat sebesar 30,82 $\pm$ 3,34 mm yang tergolong aktivitas antibakteri kuat, sementara kombinasi ekstrak dengan clindamycin (EK-CL) menghasilkan zona hambat 29,21 $\pm$ 3,47 mm yang tidak berbeda signifikan ($p = 0,28$), menandakan efek aditif antara keduanya. Begitu pula pada kombinasi ekstrak dengan tetracycline, di mana tetracycline tunggal (T) menghasilkan zona hambat sebesar 34,85 $\pm$ 2,91 mm yang tergolong aktivitas antibakteri kuat dan kombinasi ekstrak dengan tetracycline (EK-T) sebesar 33,66 $\pm$ 2,90 mm tidak berbeda signifikan ($p = 0,28$), menunjukkan interaksi yang juga bersifat aditif. Secara keseluruhan, kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan kedua antibiotik tidak menunjukkan efek antagonis maupun peningkatan zona hambat yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa interaksi yang terjadi bersifat aditif.

Hal ini menunjukkan bahwa kandungan aktif seperti cinnamaldehyde dan eugenol dalam ekstrak kayu manis dapat berperan sebagai adjuvan yang mendukung penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri tanpa mengubah efektivitas utama antibiotik. Temuan ini sejalan dengan laporan Soulaïmani et al. (2025) dan El Atki et al. (2019) yang menyatakan bahwa kombinasi antibiotik dengan ekstrak tanaman lebih sering menunjukkan pola efek aditif pada metode difusi, serta mendukung potensi *C. burmannii* sebagai bahan adjuvan dalam terapi antibakteri.

PEMBAHASAN

a. Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Clindamycine

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kulit *Cinnamomum burmannii* dengan clindamycin menghasilkan efek aditif terhadap *Staphylococcus aureus*, yang ditandai dengan tidak adanya perbedaan bermakna antara zona hambat kombinasi dan clindamycin tunggal. Temuan ini mengindikasikan bahwa penambahan ekstrak *C. burmannii* belum mampu meningkatkan aktivitas antibakteri clindamycin secara signifikan, meskipun tetap memberikan efek penghambatan pertumbuhan bakteri. Secara mekanistik, senyawa aktif utama *C. burmannii*, khususnya cinnamaldehyde, diketahui memiliki kemampuan merusak integritas membran sel bakteri, meningkatkan permeabilitas membran, serta menghambat aktivitas pompa efluks, sehingga secara teoritis dapat memfasilitasi penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri (Al Akeel et al., 2014; Zhang et al., 2021).

Clindamycin bekerja dengan mengikat subunit ribosom 50S dan menghambat tahap elongasi sintesis protein, sehingga kombinasi dengan agen yang bersifat membran-disruptor secara teoritis berpotensi menghasilkan efek yang lebih kuat melalui mekanisme kerja yang saling melengkapi (Usai et al., 2023; Bush & Bradford, 2020). Namun demikian, tidak ditemukannya peningkatan aktivitas yang bermakna pada penelitian ini kemungkinan berkaitan dengan fenomena ceiling effect, di mana efek antibakteri clindamycin telah mencapai tingkat maksimal pada konsentrasi yang digunakan, sehingga penambahan ekstrak herbal tidak lagi memberikan kontribusi signifikan terhadap peningkatan zona hambat (Luna et al., 2019; Munita & Arias, 2022). Selain itu, clindamycin memiliki target molekuler yang spesifik dan terbatas, sehingga peningkatan penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri tidak selalu berbanding lurus dengan peningkatan efektivitas biologisnya. Kondisi tersebut sejalan dengan laporan beberapa penelitian terbaru yang menyatakan bahwa kombinasi antibiotik dengan ekstrak tanaman lebih sering menghasilkan efek aditif dibandingkan efek sinergis, terutama ketika antibiotik yang digunakan telah memiliki aktivitas intrinsik yang kuat terhadap bakteri target (El Atki et al., 2019; Tyers & Wright, 2019; Yap et al., 2022). Oleh karena itu, hasil penelitian ini mendukung bahwa kombinasi ekstrak *C. burmannii* dengan clindamycin berpotensi berperan sebagai adjuvan antibakteri, meskipun manfaatnya masih terbatas pada efek penghambatan pertumbuhan bakteri tanpa peningkatan sinergisme yang signifikan.

Selain itu, aktivitas *cinnamaldehyde* yang bersifat non-spesifik terhadap membran dapat menyebabkan efek tumpang tindih dengan mekanisme clindamycine yang sudah efektif melakukan penetrasi ke dalam sel, sehingga kontribusinya hanya menambah efek secara setara (Chowdhury et al., 2021). *S. aureus* juga memiliki berbagai mekanisme pertahanan berlapis, termasuk adanya sistem pompa efluks Nor-A dan Mep-A, perubahan permeabilitas membran, serta produksi enzim inaktivasi antibiotik, dapat mengurangi potensi sinergi meskipun salah satu jalur resistensi berhasil ditekan oleh *cinnamaldehyde* (Kaatz & Seo, 2004). Faktor lain yang perlu dipertimbangkan adalah rasio konsentrasi kombinasi. pada penelitian ini, kombinasi diuji menggunakan rasio konsentrasi tetap (fixed ratio (1:1)) yang didasarkan pada konsentrasi efektif masing-masing agen pada pengujian tunggal, sehingga perbandingan efek kombinasi dapat dilakukan secara proporsional. Kombinasi herbal dengan antibiotik sangat dipengaruhi oleh proporsi dosis, di mana konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menimbulkan efek kompetitif, misalnya senyawa fenolik berinteraksi dengan protein membran justru menurunkan penetrasi antibiotik (Hemaiswarya et al., 2008).

Dengan demikian, meskipun mekanisme dasar interaksi antara *cinnamaldehyde* dan clindamycine mendukung kemungkinan terjadinya sinergisme, hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa efek yang terjadi hanya bersifat aditif. Hal ini menegaskan bahwa aktivitas antibakteri kombinasi tidak hanya ditentukan oleh mekanisme molekuler, tetapi juga oleh dosis, rasio, serta kemampuan adaptasi bakteri terhadap tekanan antimikroba (Khameneh et al., 2019). El Atki et al. (2019) juga melaporkan bahwa kombinasi minyak esensial *C. burmannii* dengan berbagai antibiotik lebih banyak memperlihatkan pola additif, terutama ketika konsentrasi ekstrak relatif rendah dan target antibiotik spesifik. Dengan demikian, data ini mendukung bahwa *C. burmannii* lebih tepat diposisikan sebagai *adjuvant* yang meningkatkan penetrasi antibiotik, bukan sebagai agen sinergis yang memperbesar efek di luar jumlah kedua agen. Di sisi lain, beberapa penelitian melaporkan hasil yang tidak sejalan. Seperti penelitian Usai et al. (2023) yang menekankan bahwa *C. burmannii* dapat bersinergi dengan berbagai antibiotik melalui mekanisme penghambatan pompa efluks, peningkatan permeabilitas membran, dan modulasi faktor virulensi, sehingga dalam beberapa kondisi menunjukkan efek sinergis. Demikian pula, Yin et al. (2020) menemukan bahwa *cinnamaldehyde* mampu memulihkan sensitivitas *Salmonella* multiresisten terhadap seftriakson dengan indeks FIC menunjukkan sinergi. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh variasi metode (checkerboard vs disk diffusion), jenis ekstrak (minyak esensial vs ekstrak etanol), perbedaan konsentrasi, serta variasi strain bakteri yang diuji. Faktor-faktor inilah yang dapat menjelaskan mengapa pada penelitian ini kombinasi kulit *C. burmannii* dan clindamycin cenderung menunjukkan efek additif, bukan sinergis.

b. **Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Tetracycline**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol kulit *Cinnamomum burmannii* dengan tetracycline memberikan efek **aditif** terhadap *Staphylococcus aureus*, karena zona hambat kombinasi ($33,66 \pm 2,90$ mm) tidak berbeda signifikan dibandingkan tetracycline tunggal ($34,85 \pm 2,91$ mm; $p = 0,28$) (Soulaimani et al., 2025). Mekanisme ini dapat dijelaskan oleh sifat antibakteri *C. burmannii* yang terutama berasal dari *cinnamaldehyde* dan eugenol, yang bekerja dengan meningkatkan permeabilitas membran, mengganggu homeostasis ion, serta menghambat enzim membran, namun mekanisme tersebut tidak secara langsung memperkuat target kerja tetracycline pada subunit ribosom 30S (Vasconcelos & Croda, 2018).

Ketika dua agen antibakteri memiliki target yang berbeda, hasil interaksi bisa berupa sinergis, aditif, atau bahkan antagonis, tergantung rasio konsentrasi dan mekanisme tambahan yang ditimbulkan (Jaramillo Jimenez et al., 2024). Pada penelitian yang menggunakan antibiotik tetracycline sudah bekerja dalam dosis mendekati efek maksimal (*ceiling effect*), sehingga kontribusi tambahan dari ekstrak *C. burmannii* tidak menghasilkan perbedaan signifikan dan hanya bersifat kumulatif (Soulaimani et al., 2025).

Studi sebelumnya juga melaporkan bahwa kombinasi ekstrak herbal dengan antibiotik tidak selalu menghasilkan sinergisme, melainkan lebih sering memperlihatkan efek aditif bila dosis atau konsentrasi ekstrak relatif rendah dan target antibiotik bersifat spesifik (Vasconcelos & Croda, 2018). Selain itu, review terkini menekankan bahwa metode pengujian berpengaruh pada hasil; metode difusi seperti AZDAST cenderung memperlihatkan pola aditif karena keterbatasan penetrasi senyawa fitokimia dalam media padat (Soulaimani et al., 2025).

Dengan demikian, temuan bahwa kombinasi *C. burmannii* dan tetracycline bersifat aditif sejalan dengan literatur, dan mendukung posisi *C. burmannii* sebagai kandidat

adjuvan antibiotik yang dapat memperkuat aktivitas antibakteri tanpa mengganggu efektivitas utama antibiotik (Jaramillo Jimenez et al., 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Kombinasi ekstrak etanol kulit *C. burmannii* dengan clindamycine memberikan efek **aditif** terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit *C. burmannii* berpotensi digunakan sebagai adjuvan antibiotik untuk meningkatkan efektivitas terapi, meskipun tidak menimbulkan efek sinergis yang signifikan.
2. Kombinasi ekstrak etanol kulit *C. burmannii* dengan tetracycline juga menunjukkan efek **aditif** terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak kulit *C. burmannii* berpotensi digunakan sebagai adjuvan antibiotik untuk meningkatkan efektivitas terapi, meskipun tidak menimbulkan efek sinergis yang signifikan.

SARAN

Berdasarkan temuan penelitian ini, disarankan:

1. Melakukan uji lanjutan dengan metode **checkerboard MIC (FIC index)** dan **time-kill assay** untuk menilai lebih detail interaksi ekstrak *C. burmannii* dengan antibiotik.
2. Membandingkan efek **ekstrak etanol dengan minyak esensial atau senyawa murni** agar dapat diidentifikasi komponen aktif yang paling berperan dalam interaksi antibakteri.
3. Mengembangkan penelitian pada **strain klinis resisten *S. aureus*** untuk mengevaluasi potensi **adjuvant** ekstrak *C. burmannii* pada kasus klinis yang lebih relevan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada IOM Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang terkait bantuan pendanaan dalam pelaksanaan penelitian ini serta ucapan terima kasih kepada dosen pembimbing dan penguji sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed F, Hossain KM, Rahman MS, et al. Cinnamaldehyde disrupts biofilm formation and enhances antibiotic susceptibility in pathogenic bacteria. *Front Microbiol.* 2022;13:845763. doi:10.3389/fmicb.2022.845763
- Almeida AA, Costa JP, Guedes GM, et al. Synergistic interactions between plant extracts and antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(7):784. doi:10.3390/antibiotics10070784
- Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of *Staphylococcus aureus* infections and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):479–489. doi:10.1016/j.cmi.2021.12.013
- Chowdhury, A., Banerjee, S., Walia, S., & Kaushik, R. (2021). Plant secondary metabolites in combination with antibiotics as a novel strategy against bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 12, 699. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.699>
- El Atki, Y., Aouam, I., El Kamari, F., Tarog, A., Lyoussi, B., Abdellaoui, A., Bouyahya, A. (2019). Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics. *Journal of Food Quality*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/3272640>
- Hassan SM, Alharbi NS, Kadaikunnan S, Khaled JM, Alobaidi AS. Antibacterial activity of cinnamon extracts and their synergistic effects with antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(9):5087–5095. doi:10.1016/j.sjbs.2021.05.019
- Jaramillo Jimenez, N., Camacho-Muñoz, D., Castillo, C. G., & Rojas, J. D. (2024). Phytochemicals in combination with antibiotics: A double-edged sword for antimicrobial therapy. *Journal of Applied Microbiology*, 136(2), 209–221. <https://doi.org/10.1093/jambio/txad102>
- Khameneh, B., Diab, R., Ghazvini, K., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microbial Pathogenesis*, 135, 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103114>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan surveilans resistensi antimikroba di Indonesia. Jakarta: Kemenkes RI; 2022.
- Luna, A. J., da Silva, V. B., da Silva, C. C., ... & Siqueira-Junior, J. P. (2019). Ceiling effect of antibiotics in bacterial growth inhibition: A pharmacodynamic perspective. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1954. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01954>
- Otto, M. (2020). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 53, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.001>
- Prasetya RF, Handayani D, Nugroho WS. Pola kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap clindamycin dan tetracycline pada isolat klinis. *Jurnal Mikrobiologi Veteriner.* 2023;18(1):45–52.

- Rahmawati N, Wibowo MH, Kurniasih E. Uji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak tanaman dengan antibiotik tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus*. *Bioeksakta*. 2020;2(3):145–152.
- Saleh, A. M., Alharbi, M., & Abulreesh, H. H. (2024). Cinnamon extract as an antibiotic adjuvant: Mechanistic insights and therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116932. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116932>
- Soulaimani, F., El Idrissi, S. L., El Amrani, A., & Ouhdouch, Y. (2025). Limitations of diffusion assays in evaluating plant-antibiotic interactions: Insights from *Staphylococcus aureus* models. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 15(3), 112–120. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.15316>
- Saleh MM, Abdelkhalek A, El-Baz AM. Synergistic antibacterial activity of cinnamon essential oil combined with antibiotics against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiol*. 2024;24:112. doi:10.1186/s12866-024-03194-8
- Sutrisno A, Widodo AD, Lestari ES. Profil bakteri dan pola resistensi antibiotik pada pasien chronic rhinosinusitis di rumah sakit rujukan Jawa Timur. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2021;31(2):85–92
- Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00020-19. doi:10.1128/CMR.00020-19
- Usai, F., Di Sotto, A., Vitalone, A., & Di Giacomo, S. (2023). Cinnamaldehyde as a promising antimicrobial agent: Mechanisms of action and potential applications. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1172742. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1172742>
- Vasconcelos, N. G., & Croda, J. (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microbial Pathogenesis*, 120, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.036>
- World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list 2024: bacterial pathogens of public health importance. Geneva: World Health Organization; 2024.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2023.
- Yin, L., He, C., Chen, X., Zhang, Y., Feng, Y., Zhou, Z., ... & Li, Y. (2020). Cinnamaldehyde restores ceftriaxone susceptibility of multidrug-resistant *Salmonella* by inactivating efflux pumps. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01525>
- 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>