

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 terhadap *Staphylococcus aureus*, bakteri yang masih sering menyebabkan infeksi di Indonesia. Ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) memiliki aktivitas antibakteri, namun interaksinya dengan antibiotik belum diketahui secara pasti. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi interaksi ekstrak kulit kayu manis dengan tetracycline dan clindamycin terhadap *S. aureus*.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium secara *in vitro* menggunakan metode AZDAST (*Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test*). Ekstrak kulit kayu manis diperoleh melalui maserasi dengan etanol 96% dan diuji terhadap *S. aureus*. Setiap perlakuan dilakukan tiga kali pengulangan independen. Analisis data menggunakan uji ANOVA atau Kruskal–Wallis dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin maupun tetracycline menunjukkan efek aditif. Zona hambat kombinasi clindamycin ($29,21 \pm 3,47$ mm) tidak berbeda bermakna dibandingkan clindamycin tunggal ($30,82 \pm 3,34$ mm; $p = 0,28$). Demikian pula kombinasi dengan tetracycline ($33,66 \pm 2,90$ mm) tidak berbeda bermakna dibandingkan tetracycline tunggal ($34,85 \pm 2,91$ mm; $p = 0,28$).

Kesimpulan: Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin maupun tetracycline memberikan efek aditif terhadap *S. aureus*, tetapi belum menunjukkan efek sinergis atau bakterisidal yang signifikan. Ekstrak kulit kayu manis berpotensi digunakan sebagai agen adjuvan dalam terapi antibiotik untuk menghambat 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

ANTIBACTERIAL INTERACTION OF TETRACYCLINE AND CLINDAMYCIN WITH CINNAMOMUM BURMMANII BARK EXTRACT REVIEWED FROM ITS ANTIBACTERIAL EFFECT ON STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Rizal Cahya Pramudya¹, Rio Risandiansyah², Fifin Pradina Duhitatrissari^{3*}

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Combining antibiotics with herbal agents may enhance antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, a common pathogen causing infections in Indonesia. Cinnamon bark extract (*Cinnamomum burmannii*) possesses antibacterial properties, but its interaction with antibiotics remains unclear. This study evaluated the interaction between cinnamon bark extract and tetracycline or clindamycin against *S. aureus*.

Methods: An *in vitro* experimental laboratory study was conducted using the Ameri Ziae Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST). Cinnamon bark was extracted by maceration with 96% ethanol and tested against *S. aureus*. Each treatment was performed in triplicate. Data were analyzed using one-way ANOVA or the Kruskal–Wallis test with $p < 0.05$.

Results: The combinations of cinnamon bark extract with clindamycin and tetracycline both demonstrated additive effects. The inhibition zones of the combinations were not significantly different from clindamycin alone (29.21 ± 3.47 vs. 30.82 ± 3.34 mm; $p = 0.28$) or tetracycline alone (33.66 ± 2.90 vs. 34.85 ± 2.91 mm; $p = 0.28$).

Conclusion: Cinnamon bark extract combined with clindamycin or tetracycline produced additive antibacterial effects against *S. aureus* without significant synergistic or bactericidal activity. These findings suggest that cinnamon bark extract has potential as an adjuvant to antibiotic therapy by inhibiting bacterial growth.

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

*Correspondence: Fifin Pradina Duhitatrissari

Jl.MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144 dr.fifin@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Infeksi *Staphylococcus aureus* merupakan masalah kesehatan global karena kemampuannya menyebabkan berbagai infeksi, mulai dari infeksi kulit dan jaringan lunak hingga sepsis, serta meningkatnya resistensi terhadap antibiotik konvensional (Otto, 2020). World Health Organization (WHO, 2023) menetapkan *S. aureus*, termasuk *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), sebagai patogen prioritas tinggi akibat terbatasnya pilihan terapi yang efektif. Di Indonesia, *S. aureus* menjadi salah satu penyebab utama infeksi komunitas dan nosokomial dengan kecenderungan peningkatan resistensi terhadap antibiotik, termasuk golongan makrolida dan tetrasiklin (Kemenkes RI, 2022). Di Jawa Timur, bakteri ini juga merupakan patogen dominan pada infeksi saluran napas atas kronik, infeksi kulit, dan jaringan lunak, dengan prevalensi pada kasus *chronic rhinosinusitis* (CRS) sekitar 25–40% serta menunjukkan peningkatan resistensi terhadap clindamycin dan tetracycline (Sutrisno et al., 2021; Prasetya et al., 2023).

Kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) mengandung senyawa bioaktif seperti cinnamaldehyde, eugenol, dan polifenol yang memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan (Ranasinghe et al., 2013). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekstraknya mampu merusak membran sel bakteri, meningkatkan permeabilitas dinding sel, serta menghambat pembentukan biofilm sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas antibiotik (Hassan et al., 2021; Ahmed et al., 2022). Selain itu, beberapa studi melaporkan adanya efek aditif maupun sinergis antara ekstrak kayu manis dengan antibiotik, termasuk golongan tetrasiklin dan lincosamide, pada beberapa spesies bakteri (Almeida et al., 2021; Saleh et al., 2024).

Clindamycin dan tetracycline merupakan antibiotik yang banyak digunakan untuk terapi infeksi *S. aureus*, namun penggunaannya dalam jangka panjang berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi, efek samping gastrointestinal, dan disbiosis mikrobiota (Tong et al., 2020; Bassetti et al., 2022). Meskipun demikian, penelitian mengenai kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan kedua antibiotik tersebut terhadap *S. aureus*, khususnya isolat klinis CRS, masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek antibakteri kombinasi ekstrak kulit kayu manis dengan clindamycin dan tetracycline serta menentukan jenis interaksi yang dihasilkan sebagai dasar pengembangan terapi adjuvan yang lebih efektif dan aman.

METODE

Desain Penelitian

Metode ditulis dengan menuliskan design penelitian dan atau rencana pendekatan penelitian dilanjutkan waktu dan tempat penelitian serta etik penelitian dalam paragraf awal.

Subyek/Sample Penelitian

Bagian metode wajib menjelaskan subyek dan sampel penelitian serta mekanisme mendapatkan sampel penelitian. Jika Penelitian invitro/in vivo dengan sampel hewan coba maka perlu dijelaskan karakteristik hewan coba dan sampel invitro yang dipergunakan, jumlah dan pengelompokannya

Kegiatan Pra Penelitian

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*).

Kegiatan Saat Penelitian

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-langkah selanjutnya.

Kegiatan Akhir Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada Ziacy-Darounkalaei 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
$AB = A </> A/B$	Not distinguishable

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

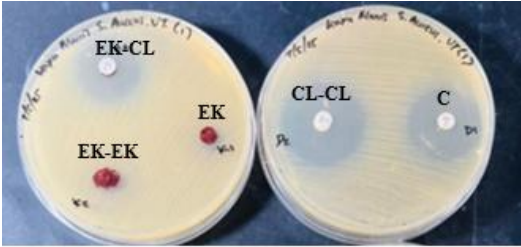
Analisa Data

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

HASIL DAN ANALISA DATA

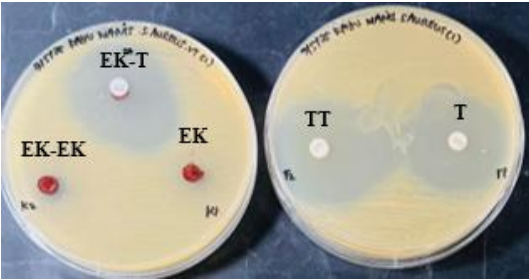
Kombinasi Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Clindamycine dan Kombinasi Ekstrak Kulit *C.burmanii* dengan Tetracycline

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.



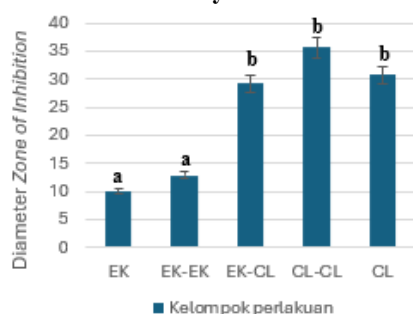
Gambar 2. Hasil Pengujian ZOI Ekstrak Kulit *C. burmannii* dengan Tetracycline

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

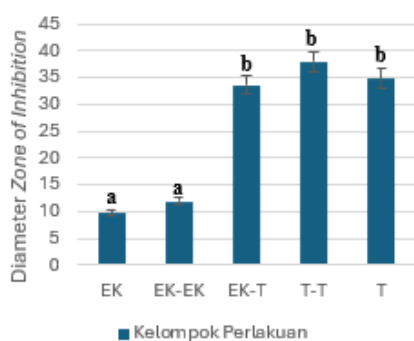
Hasil pengujian zona hambat kombinasi ekstrak kulit *C. burmannii* dengan clindamycine dan Tetracycline terhadap *S. aureus* didapatkan seperti pada Grafik 1. dan Grafik 2.

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



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

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 clindamycin 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 clindamycin 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 aditif, 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 aditif, bukan sinergis.

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; $p = 0,28$) (Soulaïmani 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 (Soulaïmani 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 (Soulaïmani 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).

SIMPULAN

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., Taroq, 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>

