

## Antibacterial activity of ampicillin against MRSA bacteria after combined with cinnamon oil vapor using gaseous contact method

### Aktivitas ampisilin terhadap bakteri MRSA setelah dikombinasi dengan uap minyak kayu manis menggunakan metode kontak

Hady Anshory Tamhid\*, Arde Toga Nugraha, Aditya Fadilah

Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

\*Corresponding author. Email: [hadyanshory@uui.ac.id](mailto:hadyanshory@uui.ac.id)

---

#### Abstract

**Background:** Uncontrolled use of antibiotics in the community can have an impact on bacterial resistance to antibiotic therapy, one of which is the bacterium Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Essential oils have been used to treat infection and the vapor from it can be used as aromatherapy. One of the plants producing essential oil in Indonesia is cinnamon (*Cinnamomum burmannii*), which is known to have an antibacterial activity. The combination of antibiotic with essential oils can be an alternative to defeat bacterial resistance.

**Objective:** This study aimed to determine the activity of ampicillin against MRSA bacteria after being combined with cinnamon essential oil.

**Method:** The cinnamon bark simplicia was isolated using steam-water distillation to obtain volatile oil and was identified for the chemical components by GC-MS instrument. Antibiotic activity and its combination were determined by agar diffusion and gaseous contact method.

**Results:** The results showed that the main compounds of cinnamon oil were cinnamaldehyde (64.84%), 1,8-cineole (6.4%), and benzyl benzoate (6.33%). The antibiotic activity of ampicillin alone against MRSA bacteria was 10.67 mm, and ampicillin combination with cinnamon oils vapor was 23.67 mm.

**Conclusion:** The increased ampicillin activity after combined with cinnamon oil vapor was 121.84%. This suggests that the use of cinnamon essential oils is potential as a supportive therapy to treat MRSA infections.

**Keywords:** ampicillin, MRSA bacteria, essential oil, *Cinnamomum burmannii*, gaseous contact

#### Intisari

**Latar belakang:** Resistensi bakteri terhadap antibiotik telah mendorong dilakukan berbagai upaya penelitian untuk mencari alternatif pengganti antibiotik yang lebih baik. Namun penelitian untuk mencari antibiotik yang baru menghabiskan waktu dan biaya yang tidak sedikit. Bakteri MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) merupakan salah satu bakteri yang resisten terhadap antibiotik golongan penisilin termasuk ampisilin. Kombinasi antibiotik dengan minyak atsiri dapat menjadi pilihan alternatif untuk mengatasi resistensi bakteri terhadap antibiotik.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibiotik ampisilin terhadap bakteri MRSA setelah dikombinasi dengan minyak atsiri kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii*)

**Metode:** Minyak atsiri kulit batang kayu manis (KKM) diisolasi menggunakan metode destilasi uap-air dan diidentifikasi komponennya menggunakan GC-MS. Metode uji untuk menentukan aktivitas antibiotik dan kombinasinya dengan KKM digunakan metode difusi dan kontak gas.

**Hasil:** Setelah dilakukan isolasi minyak atsiri kulit batang kayu manis, diperoleh jumlah rendemen sebesar 0,24% dengan lima komponen utama yang terkandung didalamnya, yaitu cinnamaldehyde (64,84%), 1,8-cineole (6,4%), dan benzyl benzoate (6,33%). Hasil uji aktivitas menunjukkan rata-rata diameter zona hambat ampisilin tunggal terhadap bakteri MRSA adalah sebesar 10,67 mm, sedangkan antibiotik ampisilin yang telah dikombinasi dengan minyak atsiri KKM sebesar 23,67 mm.

**Kesimpulan:** Kenaikan aktivitas antibakteri ampisilin setelah dikombinasi dengan KKM adalah

---

121,84%. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan minyak atsiri KKM berpotensi sebagai terapi suportif bila digunakan bersama dengan ampisilin untuk mengatasi infeksi MRSA.

**Kata kunci :** ampisilin, bakteri MRSA, minyak atsiri, kayu manis, kontak gas

---

## 1. Pendahuluan

Penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol di lingkungan masyarakat dapat berdampak terhadap resistensi bakteri terhadap terapi antibiotik. Dalam perjalanannya, kini bakteri *Staphylococcus aureus* dapat memproduksi enzim  $\beta$ -laktamase yang dapat menghilangkan efek antibakteri pada antibiotik golongan penisilin seperti metisilin, oksasilin, penisilin G dan ampisilin (Pantosti, *et al.*, 2009), karena enzim  $\beta$ -laktamase dapat merusak cincin enzim  $\beta$ -laktam dari antibiotik sehingga aktivitas dari antibiotik menjadi tidak ada. Salah satu bakteri resiten tersebut adalah *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Enright, 2003). MRSA biasanya memiliki genotipe multidrug-resistant yang menyebabkannya tahan terhadap antibiotik golongan beta laktam, aminoglikosida, fluoroquinolones dan makrolida, karena bakteri memperoleh gen *mecA* yang mampu mengkode protein *penicilin-binding protein 2a* (PBP2a) yang menyebabkan afinitasnya rendah terhadap antibiotik tersebut (Enright, 2009; Saiful, *et al.*, 2006; Moellering, 2012). Namun, biaya untuk pembuatan antibiotik sendiri membutuhkan biaya yang cukup besar dan waktu yang cukup lama. Sehingga, perlu adanya penanganan terhadap kejadian resistensi pada antibiotik. Alternatif solusi yang bisa dilakukan adalah kombinasi antibiotik dengan bahan alam sehingga menghasilkan sinergisme efek (Betoni, *et al.*, 2006)

Minyak atsiri dapat digunakan sebagai terapi untuk mengatasi infeksi pada manusia. Minyak dari tumbuhan yang diekstrak telah dilaporkan memberikan zat antimikroba alami dan sangat efektif. Kombinasi minyak atsiri dari berbagai macam tanaman dengan antibiotik terbukti dapat memberikan efek sinergisme dalam membunuh/menghambat pertumbuhan bakteri yang dilakukan secara invitro dengan metode kontak gas (Veras, *et al.*, 2012). Selain itu, beberapa minyak atsiri lebih efektif terhadap bakteri gram positif, termasuk MRSA dibandingkan terhadap bakteri gram negatif (Sharma, *et al.*, 2013). Banyak tanaman di Indonesia yang dapat menghasilkan minyak atsiri, salah satunya yaitu kayu manis (*Cinnamomum* sp.). Kulit batang kayu manis (KKM) sebagian besar mengandung minyak atsiri dengan senyawa utama sinamaldehyd dan mampu menghambat pertumbuhan dari bakteri (Shan, *et al.*, 2007). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri minyak atsiri KKM terhadap bakteri MRSA sangat kuat (Sharma, *et al.*, 2013). Uap minyak atsiri KKM yang diuji dengan metode kontak gas dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S.aureus* dengan dosis minimal (MID) sebesar 6,26  $\mu$ L/L (Chaerunnisa, *et al.*, 2017).

Penelitian aktivitas antibakteri minyak atsiri dalam bentuk uap belum banyak dilakukan, padahal sangat berpotensi digunakan sebagai terapi suportif bersama dengan antibiotik untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten antibiotik. Oleh karena itu di dalam penelitian ini akan diuji bagaimana aktivitas antibiotika ampisilin terhadap bakteri MRSA setelah dikombinasi dengan uap minyak atsiri KKM menggunakan metode gas kontak.

## 2. Metode penelitian

### 2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan meliputi seperangkat alat destilasi uap dan air, alat identifikasi minyak atsiri GC-MS Shimadzu QO2010 SE, alat uji aktivitas antibakteri *airtight box* (volume 1,3 L), autoklaf, bunsen, cawan petri, inkubator, *Laminar Air Flow* (LAF), dan alat-alat gelas. Bahan yang digunakan, yaitu simplisia kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii.*) yang diperoleh dari Yogyakarta, bakteri *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *paper disk* ampisilin, media MHA (Muller Hinton Agar) dan MHB (Muller Hinton Broth), NaCl steril, DMSO (*Dimethyl Sulfoxide*), dan larutan standar *McFarland* ( $1 \times 10^8$  CFU/ml).

### 2.2. Preparasi minyak atsiri

Penelitian diawali dengan isolasi minyak atsiri dengan metode destilasi uap-air. Sebanyak 1 kg simplisia kulit batang kayu manis dimasukkan kedalam alat destilasi dan diproses selama 4 jam. Minyak atsiri yang diperoleh selanjutnya diidentifikasi dengan GC-MS untuk mengetahui komponen kimia yang terkandung didalamnya.

### 2.3. Penentuan Minimal Inhibitory Dose (MID)

Uji ini dilakukan untuk menentukan *minimum inhibitory dose* (MID) dari uap minyak atsiri KKM dengan metode gas kontak. Minyak atsiri dilarutkan dengan DMSO dengan konsentrasi yang berbeda-beda sehingga diperoleh dosis dalam *airtight box* berturut-turut sebesar 12,5; 6,25; 3,13; 1,56; dan 0,78  $\mu\text{L}$ /L udara. Cawan petri yang berisi media MHA diinokulasikan dengan bakteri MRSA sebanyak  $5 \times 10^6$  CFU/mL dimasukkan ke dalam *airtight box*.

Kertas saring diletakkan disamping cawan petri kemudian ditetaskan dengan sampel minyak atsiri KKM masing-masing sebanyak 260  $\mu\text{L}$ . *Airtight box* ditutup dan bagian pinggir tutup dioleskan dengan vaselin untuk mencegah kebocoran udara. Kontrol pelarut diuji dengan cara yang sama seperti pada perlakuan sampel dengan meneteskan 260  $\mu\text{L}$  DMSO pada kertas saring disamping cawan petri. Semua *airtight box* diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 24 jam. *Minimal Inhibitory Dose* (MID) diukur dengan menentukan dosis terkecil ( $\mu\text{L}$  /L udara) yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada cawan petri (Inouye, *et al*, 2001).

#### 2.4. Uji aktivitas kombinasi antibiotik ampisilin dengan uap minyak atsiri

Prinsip uji aktivitas yang digunakan sama dengan prinsip uji difusi disk namun dikombinasi dengan metode kontak gas. Di dalam cawan petri diletakkan paper disk antibiotic ampisilin 5 µg dan dikombinasi dengan minyak atsiri menggunakan metode kontak gas. Dosis minyak atsiri yang digunakan sesuai dengan dosis MID yang diperoleh sebelumnya.. Setelah 24 jam cawan petri dikeluarkan dari airtight box selanjutnya ditutup dan diinkubasi lagi selama 24 jam pada suhu 37°C. Antibiotika ampisilin tunggal tanpa dikombinasi dengan minyak atsiri digunakan sebagai pembanding. Zona hambat yang terbentuk di sekitar paper disk diukur dan dibandingkan

### 3. Hasil dan pembahasan

Minyak atsiri diperoleh sebanyak 2,4 mL dari proses destilasi sebanyak 1 kg simplisia kulit batang kayu manis. Secara organoleptis minyak atsiri berwarna kuning muda dan memiliki bau khas aromatik yang kuat. Hasil rendemen yang didapat dari minyak atsiri kulit batang kayu manis yaitu 0,24%. Hasil rendemen minyak atsiri dapat dipengaruhi oleh jenis metode destilasi yang digunakan, lamanya proses destilasi, dan ukuran simplisia yang digunakan (Yulianto, *et al.*, 2012).

Identifikasi minyak atsiri kulit batang kayu manis dengan GC-MS diperoleh 25 komponen senyawa yang terdeteksi (**Tabel 1**). Komponen utama yang terdapat dalam minyak atsiri kulit batang kayu manis adalah *cinnamaldehyde* dengan jumlah mencapai 64,84% dari seluruh komponen yang ada. *Cinnamaldehyde* memang merupakan komponen utama yang terdapat didalam minyak atsiri KKM, hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa komponen terbesar dalam minyak atsiri KKM adalah *cinnamaldehyde* sebesar 56,1% (Chaerunnisa, *et al.*, 2017). Yulianto, *et al.* (2012) memperoleh 17 komponen dengan komponen utama *cinnamaldehyde* sebesar 37,12%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Herdwiani, *et al.* (2016) juga melaporkan minyak atsiri KKM mengandung 40 senyawa penyusun dengan kandungan utama *cinnamaldehyde* sebesar 71,81%. *Cinnamaldehyde* merupakan senyawa utama penyusun minyak atsiri yang berasal dari genus *Cinnamomum* (Wang, *et al.*, 2009). Walaupun memiliki spesies yang sama, variasi dari komponen kandungan senyawa dapat ditemukan pada tanaman kayu manis yang tumbuh di tempat yang berbeda (Wang, *et al.*, 2009). Perbedaan hasil analisis dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain daerah tempat tumbuh, iklim, waktu panen tanaman, perlakuan panen dan pasca panen, serta umur tanaman saat dipanen (Guenther, 2006).

**Tabel 1.** Hasil identifikasi komponen senyawa minyak atsiri KKM menggunakan GC-MS

No	R. Time	Area (%)	Nama Senyawa
1	4,458	0,45	Alpha-pinene
2	4,675	0,22	Camphene
3	4,82	1,73	Benzaldehyde
4	5,048	0,46	Beta-pinene
5	5,671	0,3	Benzene
6	5,739	1,29	Bornylene
7	5,803	6,4	1,8-cineole
8	6,162	0,16	Gamma-terpinene
9	6,739	0,69	L-linalool
10	7,559	0,25	Camphor
11	7,763	1,31	Benzenepropanal
12	8,027	2,34	3-cyclohexene
13	8,232	3,61	Alpha-terpineol
14	8,662	0,47	Benzylmalonic dialdehyde
15	8,889	0,2	Z-citral
16	9,335	0,36	E-citral
17	<b>9,549</b>	<b>64,84</b>	<b>Cinnamaldehyde</b>
18	9,635	0,92	Alpha-Fenchyl acetate
19	10,968	0,48	Alpha-copaene
20	11,634	0,55	Trans-caryophyllene
21	11,821	5,84	Cinnamyl-acetate
22	12,334	0,27	Alpha-curcumen
23	12,644	0,17	Alpha-muurolene
24	12,936	0,35	Delta-cadinene
25	15,957	6,33	Benzyl benzoate

Penentuan MID digunakan 5 seri dosis yang berbeda, yaitu 12,5; 6,25; 3,13; 1,56; dan 0,78  $\mu\text{l/L}$  udara, serta blanko yang berisi DMSO sebagai kontrol. Didapatkan data hasil dari uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri MRSA menggunakan metode gas kontak, berupa penurunan jumlah bakteri pada dosis 3,13  $\mu\text{l/L}$  udara. Nilai MID yang didapat yaitu  $\mu\text{l/L}$  udara yang selanjutnya akan digunakan untuk uji kombinasi dengan antibiotik ampisilin dengan minyak atsiri KKM menggunakan metode kontak gas terhadap bakteri MRSA. Setelah dilakukan inkubasi selama 24 jam akan didapatkan hasil uji, yang ditunjukkan dengan meningkatnya zona hambat dari antibiotik ampisilin yang dikombinasi dengan minyak atsiri KKM, kemudian dibandingkan dengan ampisilin tunggal. Sesuai dengan hasil yang ditunjukkan pada **Tabel 2**, zona hambat ampisilin tunggal didapatkan rata-rata zona hambat sebesar 10,67 mm. Saat dikombinasi dengan minyak atsiri kulit batang kayu manis aktivitasnya meningkat, sehingga didapatkan rata-rata zona hambat sebesar 23,67 mm dan persentase peningkatan lebih baik yang mencapai 121,84%. Meskipun belum

mencapai zona hambat yang dikatakan sensitif dan masih tergolong dalam kategori resisten pada tabel antibiogram (CLSI, 2013), tetapi pada uji kombinasi tersebut terjadi peningkatan aktivitas mencapai 121,84%, hanya saja tidak terjadi peningkatan efektivitas yang ditandai dengan menjadi sensitifnya antibiotik ampisilin. Antibiotik ampisilin dikatakan sensitif bila zona hambat  $\geq 29$  mm pada tabel antibiogram (CLSI, 2013).

**Tabel 2.** Hasil zona hambat kombinasi antibiotik ampisilin dengan minyak atsiri KKM terhadap bakteri MRSA

Sampel uji	Diameter zona (mm)			Rata-rata (SD)	Peningkatan aktivitas
	R1	R2	R3		
Ciprofloxacin tunggal (1 $\mu$ g)	21	21	22	21,33 (0,58)	
Ampisilin tunggal (10 $\mu$ g)	10	11	11	10,67 (0,58)	
Minyak atsiri + ampisilin	22	22	27	23,67 (2,89)	<b>121,84%</b>

Keterangan : R = Replikasi

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hanan dan Eman (2012), disebutkan bahwa tanaman alami dapat menghambat enzim  $\beta$ -laktamase pada bakteri dengan sangat baik, meskipun tidak diuji secara langsung dan hanya dilakukan terhadap enzim spesifik yang telah diisolasi dari MRSA. Peningkatan aktivitas antibiotik kemungkinan terjadi karena akumulasi konsentrasi minyak atsiri di situs target atau karena efek penghambatan senyawa lainnya dari tanaman yang diuji. Belum ada penelitian yang menjelaskan mengenai mekanisme dari senyawa sinamaldehyd dalam menghambat pertumbuhan dari bakteri resisten. Kemungkinan senyawa sinamaldehyd memiliki mekanisme yang berbeda terhadap bakteri resisten dibandingkan dengan bakteri yang non-resisten. Para penulis menyimpulkan bahwa tanaman yang berasal dari spesies *cinnamom* bisa dianggap sebagai dukungan yang berharga dalam pengobatan infeksi dan dapat berkontribusi pada pengembangan agen antimikroba potensial terhadap bakteri MRSA (Nabavi, *et al.*, 2015).

Minyak atsiri KKM memiliki efek antibakteri dari senyawa sinamaldehyd. Penjelasan mengenai mekanisme antibakteri dari senyawa sinamaldehyd belum banyak diuraikan. Namun, mengenai mekanismenya secara umum telah disebutkan di penelitian-penelitian sebelumnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhang, *et al.* (2016), dijelaskan bahwa minyak atsiri kayu manis bekerja pada membran sitoplasma dan mempengaruhi keutuhan dari membran. Kerusakan permeabilitas sel dapat menyebabkan kebocoran elektrolit, asam nukleat, dan protein yang selanjutnya akan mengakibatkan bakteri mengalami kematian sel. Pada penelitian yang sama, disebutkan juga bahwa minyak kayu manis juga dapat menyebabkan depolarisasi pada membran

sel yang kemudian menyebabkan aktivitas metabolik sel yang tidak biasa dan kematian sel bakteri. Menurut Song, *et al.* (2016), target dari senyawa sinamaldehyd adalah membran bakteri, kontak antara sinamaldehyd dengan membran bakteri dapat menyebabkan hilangnya fungsi membran atau menyebabkan hilangnya protein dalam saluran membran, yang mengakibatkan kematian sel-sel pada bakteri.

#### 4. Kesimpulan

Aktivitas antibiotik ampisilin terhadap bakteri MRSA meningkat setelah dikombinasi dengan uap minyak atsiri kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) sebesar 121,84%. Hal ini dapat dijadikan dasar pertimbangan untuk menggunakan minyak atsiri kulit batang kayu manis sebagai terapi suportif bagi penderita yang terinfeksi bakteri MRSA, namun perlu penelitian lanjut yang lebih komprehensif untuk menentukan dosis dan efek farmakologinya secara klinis maupun praklinis.

#### Daftar pustaka

- Betoni, J. E. C., Mantovani, R. P., Barbosa, L. N., Di Stasi, L. C., Fernandes Junior, A. (2006). Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **101**(4):387–390.
- Chairunnisa, Tamhid, H. A., Nugraha, A. T. (2017). Gas chromatography – mass spectrometry analysis and antibacterial activity of *Cinnamomum burmanii* essential oil to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by gaseous contact. *AIP Conference Proceedings.* **1823**:020073.
- CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). (2013). Disc diffusion supplemental tables: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. UK: Oxoid Ltd.
- Enright, M. (2003). The evolution of a resistant pathogen – the case of MRSA. *Curr Opin Pharmacol.* **3**(5):474–479.
- Guenther, E., (2006). *Minyak atsiri. Jilid I.* Jakarta: UI-Press.
- Hanan, H. A. E., Eman, A. M., (2012). Synergistic effect of certain medicinal plants and amoxicillin against some clinical isolates of Methicillin – Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). *Int J Pharm Appl.* **3**(3):387-398.
- Herdwiani, W., Soemardji, A. A., El-Fahmi, Tan, M. I. (2016). Gas chromatograph-mass spectrometer analysis and acute oral toxicity of *Cinnamomum burmannii*, Ness Ex Bl. Essential Oil. *Asian J Pharm Clin Res.* **9**:240–5
- Inouye, S., Takizawa, T., Yamaguchi, H. (2001). Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *J Antimicrob Chemother.* **47**(5):565–573.
- Moellering, R. C. (2012). MRSA: the first half century. *J Antimicrob Chemother.* **67**(1):4–11.

- Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M., Nabavi, S. M. (2015). Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients*. **7**(9):7729–7748.
- Pantosti, A. & Venditti, M. (2009). What is MRSA?. *Eur Respir J*. **34**(5):1190–6.
- Rodrigues, F. F. G., Costa, J. G. M., Coutinho, H. D. M. (2009). Synergy effects of the antibiotics gentamicin and the essential oil of *Croton zehntneri*. *Phytomedicine*. **16**(11):1052–5.
- Saiful, A. J., Mastura, M., Zarizal, S., Mazurah, M. I., Shuhaimi, M., Ali, A.M. (2006). Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* using *mecA/nuc* genes and antibiotic susceptibility profile of Malaysian clinical isolates. *World J Microbiol Biotechnol*. **22**(12):1289–94.
- Shan, B., Cai, Y. Z, Brooks, J. D., Corke, H. (2007). Antibacterial Properties and Major Bioactive Components of Cinnamon Stick (*Cinnamomum burmannii*): Activity against Foodborne Pathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. **55**(14):5484–90.
- Sharma, P., Mack, J. P., Rojzman, A. (2013). Ten highly effective essential oils inhibit growth of methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin sensitive *staphylococcus aureus* (MSSA). *Int J Pharm Pharm Sci*. **5**(1):52–4.
- Song, Y. R., Choi, M. S., Choi, G. W., Park, I. K., Oh, C. S. (2016). Antibacterial Activity of Cinnamaldehyde and Estragole Extracted from Plant Essential Oils against *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* Causing Bacterial Canker Disease in Kiwifruit. *Plant Pathol J*. **32**(4):363–70.
- The Clinical and Laboratory Standards Institute. (2013). “*Disc Diffusion Supplemental Tables*” *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. UK: Oxoid Ltd.
- Veras, H.N.H., Rodrigues, F.F.G., Colares, A.V., Menezes, I. R. A, Coutinho, H. D. M, Botelho, M. A., Costa, J. G. (2012). Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. *Fitoterapia*. **83**(3):508–12
- Wang, R., Wang, R., Yang, B., 2009. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*.(10).289–292
- Zhang, Y., Liu, X., Wang, Y., Jiang, P., Quek, S. (2016). Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*. (59).282–9.