

# Zagrożenia związane ze stosowaniem triklosanu jako dodatku do kosmetyków i środków czystości

Joanna Stefańska

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Joanna Stefańska, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, ul. W. Oczeni 3, 02-007 Warszawa, tel. 022 621 13 51, e-mail: jstefanska@wum.edu.pl

**T**riklosan, czyli 4-chloro-2-(2,4-dichlorofenoksy)-fenol (Irgasan, Microban) należy do grupy fenoli (**rycina**).

Związek ten ma szeroki zakres działania przeciwdrobnoustrojowego, wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, prątków kwasoopornych, działa na grzyby, wirusy, a także pierwotniaki (*Plasmodium falciparum* i *Toxoplasma gondii*), nie działa natomiast na formy przetrwalnikowe drobnoustrojów [1–4]. Ze względu na te właściwości od ponad 35 lat jest powszechnie stosowany w różnego rodzaju kosmetykach i środkach do higieny, także w szpitalach. Triklosan można znaleźć w produktach codziennego użytku, takich jak różne kosmetyki (dezodoranty, pasty do zębów, płyny do płukania jamy ustnej, toniki, mydła i kremy antibakteryjne), środki czystości (płyny do mycia naczyń, preparaty do czyszczenia toalet), oraz tworzywa stosowane do wyrobu naczyń kuchennych, worków na śmieci czy zabawek. Dodatek triklosanu z jednej strony ma na celu uzyskanie działania antyseptycznego i przeciwbakteryjnego, z drugiej jest on środkiem konserwującym. Ma to istotne znaczenie w zapobieganiu rozprzestrzenianiu się drobnoustrojów, redukcji ryzyka zakażeń czy profilaktyce chorób przyzębia i jamy ustnej.

Triklosan skutecznie zapobiega nadmiernejmu rozwojowi bakterii na skórze, przykremu zapachowi, chroni przed infekcjami po zabiegach dentystrycznych. Związek ten znalazł również zastosowanie w higienie szpitalnej, np. w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez metycylooporne gronkowce złociste (MRSA) na oddziałach noworodkowych czy kardiochirurgii, używany jest także do odkażania narzędzi medycznych. Liczne preparaty przeznaczone do mycia rąk przed zabiegami chirurgicznymi zawierają dodatek triklosanu. Kąpiele z użyciem 2% triklosanu są zalecane jako środek

## Risks related to use triclosan as ingredient in cosmetics and cleaners

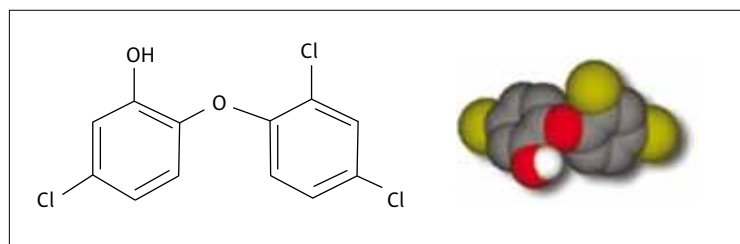
Triclosan is a widely used antimicrobial agent found in many hygiene products and cleaners. It is an ingredient in deodorants, creams, toothpastes, mouthwashes, antimicrobial soaps and other cosmetics. Many studies have demonstrated that overuse of triclosan may promote bacterial cross-resistance or increase resistance to other antimicrobials and also may change the environmental microbial flora.

**Keywords:** triclosan, microbial resistance, environmental hazards.

© Farm Pol, 2009, 65(4): 255-258

pomocniczy dla pacjentów, których skóra jest skolonizowana przez metycylooporne szczepy gronkowca złocistego [5].

Związki fenolowe należą do trujących substancji drażniących, mają przykry zapach i mogą działać drażniąco na skórę i uszkadzać tkanki. W niskich stężeniach powodują zmiany w przepuszczalności błony cytoplazmatycznej, uwalnianie składników komórkowych oraz zmiany zawartości tlenu w komórkach. W wyższych stężeniach związki te wywołują koagulację i denaturację białek. Mechanizm działania fenoli związany jest z obecnością grupy hydroksylowej w cząsteczce. Fenole szczególnie łatwo wnikają do komórek lub do ich składników bogatych w lipidy.



**Rycina.** Wzór strukturalny i struktura przestrzenna triklosanu

Aktywność przeciwdrobnoustrojową triklosanu warunkuje obecność ugrupowań charakterystycznych zarówno dla eterów jak i fenoli. Podstawowym celem działania triklosanu w komórce bakteryjnej jest błona cytoplazmatyczna. Triklosan wiąże się do bakteryjnego enzymu – reduktazy białka przenoszącego grupę enolowo–acylową (ENR), kodowanego przez gen *fabI*. Enzym ten katalizuje ostatni, regulatorowy etap w syntezie kwasów tłuszczowych. To wiązanie powoduje wzrost powinowactwa enzymu do NAD<sup>+</sup>, w rezultacie czego powstaje stabilny potrójny kompleks ENR-NAD<sup>+</sup>-triklosan, który jest nieaktywny w syntezie kwasów tłuszczowych, niezbędnych do budowy i odtwarzania błony komórkowej [2, 6].

### Toksyczność triklosanu i wpływ na środowisko

Producent – Ciba Speciality Chemicals wydał miliony dolarów na badania potwierdzające bezpieczeństwo i niską toksyczność triklosanu, a agencje amerykańskie FDA (Food and Drug Administration) i EPA (Environmental Protection Agency) na podstawie wyników tych badań orzekły efektywność i bezpieczeństwo związku [7].

Z punktu widzenia toksykologicznego, triklosan należy do związków nietoksycznych dla ludzi i innych ssaków, wartość LD<sub>50</sub> dla szczurów wynosi 5 g/kg. Badania dowodzą, że nie wykazuje żadnych działań kancerogennych, mutagennych czy teratogennych [8]. Z badań nad jego zachowaniem w ludzkim organizmie wynika, że związek ten po absorpcji przez skórę lub po podaniu doustnym, jest bardzo szybko eliminowany i nie wywołuje szkodliwych efektów dla zdrowia [7]. Jednak jak wszystkie związki chemiczne, triklosan nie jest zupełnie obojętny dla człowieka,

istnieją doniesienia o przypadkach alergii kontaktowej, czy działania drażniącego na skórę (wysypka na twarzy, szyi, zewnętrznej powierzchni dłoni) po użyciu produktów kosmetycznych zawierających triklosan. Ze względu na charakter lipofilowy, związek może gromadzić się w tkance tłuszczowej. W badaniach na myszach dowiedziano także, że wpływa na metabolizm hormonów tarczycy, powodując hipotermię, ma także niespecyficzne depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy [9]. Triklosan jest wykrywany w próbkach mleka kobiet karmiących, ale w niewielkich ilościach (poziom 1000 razy niższy niż dopuszczalny). Z innych badań wynika, że niewielkie ilości triklosanu mogą gromadzić się w organach metabolicznych ryb [7, 10].

Szerokie zastosowanie triklosanu w produktach codziennego użytku powoduje, że jest on powszechnie obecny w środowisku, można go znaleźć nie tylko w ściekach, ale także w strumieniach, jeziorach czy osadach rzecznych. W rzekach Ameryki Południowej, Europy, czy Stanów Zjednoczonych wykrywane są zanieczyszczenia związkami organicznymi, w tym produktami higieny osobistej i środkami czystości. Jak wynika z amerykańskich badań geologicznych prowadzonych w 2002 roku, triklosan wykryto w ponad połowie spośród 139 testowanych akwenów [11].

W środowisku triklosan ulega naturalnej degradacji i jest szybko neutralizowany [9]. Niedawno opublikowano wyniki badań, z których wynika, że pewna część związku może ulegać fotolizie pod wpływem światła słonecznego. W wyniku tego procesu jako produkty rozpadu powstają: 2,8-dichlorodibenzo-p-dioksyna oraz 2,4-dichlorofenol [11, 12]. Jak wiadomo dioksyny są jednymi z najbardziej toksycznych substancji, zakłócają funkcje wydzielania wewnętrznego hormonów steroidowych i działają uczulająco. Konsekwencje szkodliwego działania dioksyn zależą od czasu działania i wielkości dawki. Ich działanie ma charakter skryty, początkowo niezauważalny, a efekty występują po dłuższym czasie od ekspozycji.

Zauważono także, że duże stężenie triklosanu w wodach może mieć toksyczny wpływ na różne typy wodorostów i skorupiaków, na ich budowę oraz funkcjonowanie i w efekcie może prowadzić do zaburzenia równowagi ekosystemów wodnych [13, 14].

Z badań prowadzonych przez amerykańskich naukowców wynika, że w pewnych warunkach na skutek kontaktu triklosanu z wodą wodociągową, dochodzi do powstawania niewielkich ilości chloroformu, a jak wiadomo jest to substancja silnie drażniąca i przy większym stężeniu i dłuższym kontakcie dość toksyczna dla organizmów żywych [15].

### Oporność bakterii na triklosan

Szerokie zastosowanie substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej przyczyniło się do wzrostu liczby szczepów bakterii opornych na tego typu związki. Liczba i stężenie używanych substancji, długa ekspozycja, częste używanie i konkretny mechanizm działania są głównymi przyczynami rozwoju oporności. Użycie antybiotyków, środków dezynfekcyjnych czy antyseptyków sprzyja selekcji szczepów opornych kosztem eliminacji naturalnej flory. Nabywanie oporności przez bakterie może być rezultatem mutacji w genomie bakteryjnym lub efektem działania ruchomych elementów genetycznych np. plazmidów zawierających geny oporności na związki, często należące do różnych grup chemicznych (np. antyseptyki, antybiotyki, metale ciężkie) przekazywanych między szczepami bakteryjnymi. Zjawisko to prowadzi do powstania tzw. szczepów wieloopornych, które

Triklosan ma szeroki zakres działania przeciwdrobnoustrojowego, wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, prątków kwasoopornych, działa na grzyby, wirusy, a także pierwotniaki, nie działa natomiast na formy przetrwalnikowe drobnoustrojów [1-4]. Ze względu na te właściwości od ponad 35 lat jest powszechnie stosowany w różnego rodzaju kosmetykach i środkach do higieny, także w szpitalach.

stanowią poważny problem terapeutyczny, zwłaszcza w szpitalach.

Mechanizmy oporności drobnoustrojów na triklosan mogą być różne. Może to być np. zmniejszenie przepuszczalności błony komórkowej lub czynne usuwanie związku z komórki (tzw. *efflux*), jak ma to miejsce u *Pseudomonas aeruginosa* czy *Escherichia coli*. U szczepów *Staphylococcus aureus* i mykobakterii opornych na triklosan, występują mutacje w genach kodujących reduktazę enolowo-acylową lub dochodzi do nadprodukcji enzymu aktywnego w syntezie kwasów tłuszczowych [3, 4].

Badania nad wzrostem oporności na triklosan prowadzone są zarówno w odniesieniu do niskich stężeń związku, stosowanych w kosmetykach i środkach higieny, jak i stężeń wyższych, które używane są między innymi w preparatach do zapobiegania gronkowcowym zakażeniom szpitalnym. Triklosan jest składnikiem wielu produktów przeznaczonych do codziennego użytku oraz może być aplikowany kilkoma sposobami, toteż może dochodzić do jego gromadzenia w środowisku. W konsekwencji wyższe stężenia triklosanu mogą niekorzystnie oddziaływać na bakterie środowiskowe, doprowadzając do selekcji szczepów opornych.

Wśród szczepów izolowanych w szpitalach istotną rolę odgrywają gronkowce (zarówno koagulazododatnie jak i koagulazo-ujemne), w tym szczególnie niebezpieczne szczepy metycylinooporne i szczepy o zmniejszonej wrażliwości na antybiotyki glikopeptydowe. Z badań prowadzonych w różnych ośrodkach wynika, że poziom oporności gronkowców na triklosan jest bardzo zróżnicowany, jednak zdecydowanie wyższy w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w latach wcześniejszych. Zjawisko oporności na triklosan częściej dotyczy szczepów *S. epidermidis*, co może być wynikiem częstszej ekspozycji gronkowców skórnych na środki czystości zawierające triklosan [16].

Wśród metycylinoopornych szczepów *S. aureus* (MRSA) izolowanych od pacjentów hospitalizowanych również spotyka się szczepy o zmniejszonej wrażliwości na triklosan, często wykazują one jednocześnie oporność np. na mupirocyne czy kwas fusydowy. Oporność na triklosan może być przenoszona przez plazmid, na którym zlokalizowane są geny oporności na mupirocyne, jednak w przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano ścisłej korelacji między opornością na triklosan (a także inne środki dezynfekcyjne, jak czwartorzędowe sole amoniowe czy chlorheksydyna) i mupirocyne [5, 17].

Czynne usuwanie związków z komórki (*efflux*) jest istotnym mechanizmem oporności na różne środki przeciwbakteryjne, w tym triklosan. System ten nie jest specyficzny dla określonych związków, mogą więc być usuwane substancje różne pod względem budowy chemicznej. Niepokój wśród badaczy budzi

wpływ triklosanu na florę jelitową, w prowadzonych badaniach zauważono pojedyncze przypadki redukcji wrażliwości wśród zmutowanych szczepów laboratoryjnych. U szczepów *E. coli* przejawiała się ona nadkspresją genów kodujących pompy odpowiedzialne za usuwanie związków toksycznych z komórki i prowadziła również do zmniejszenia ich wrażliwości na niektóre antybiotyki [18]. Z innych badań wynika, że wielooporne szczepy *Campylobacter jejuni* i *E. coli* dzięki zwiększeniu czynnego effluxu są mniej wrażliwe na triklosan i jednocześnie bardziej odporne na różne terapeutyki, takie jak cyprofloksacyna, chloramfenikol czy erytromycyna [19].

Istnieje także kilka informacji na temat wzrostu oporności na triklosan wśród bakterii środowiskowych. Izolaty *Pseudomonas putida* i *Alcaligenes xylosoxidans* spp. *denitrificans*, wykazywały wysoki stopień oporności na triklosan na skutek produkcji enzymu, który go rozkłada. Wykazano również możliwość przeniesienia genów oporności ze szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* do komórek *P. aeruginosa*, a także do pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*. Z badań nad opornością prątków kwasoodpornych wynika, że mutacja w genie *inhA* (odpowiedniku genu *fabI*) warunkuje jednocześnie oporność na triklosan i izoniazyd [2, 20].

### Podsumowanie

Nadużywanie leków przeciwbakteryjnych przyczynia się do rozwoju oporności drobnoustrojów, wzrostu liczby szczepów wielolekoopornych i występowania zjawiska oporności krzyżowej. Podobny problem dotyczy nadużywania w codziennym życiu innych związków przeciwdrobnoustrojowych, takich jak triklosan, które są powszechnie dodawane do środków czystości czy kosmetyków. Z jednej strony, dodatek takiej substancji zapewnia działanie odkażające, z drugiej jednak strony może zakłócić prawidłową mikroflorę np. skóry czy jamy ustnej i przyczynić się do wzrostu oporności mikroflory.

Intensywne użycie triklosanu w gospodarstwach domowych, w przemyśle i szpitalach skutkuje szerokim rozprzestrzenianiem się tego związku w ściekach. Konsekwencją tego jest jego kumulacja w zbiornikach wodnych i osadach rzecznych. Szerokie stosowanie triklosanu, a nawet jego nadużywanie, może prowadzić do gromadzenia się go w środowisku w stężeniach bakteriobójczych, a co za tym idzie może spowodować wyselekcjonowanie wśród drobnoustrojów mutantów z opornością nie tylko na triklosan, ale także na wiele innych, ważnych klinicznie substancji przeciwbakteryjnych, w tym na antybiotyki.

Związki fenolowe należą do trujących protoplazmatycznych, mają przykry zapach i mogą działać drażniąco na skórę i uszkadzać tkanki. W niskich stężeniach powodują zmiany w przepuszczalności błony cytoplazmatycznej, uwalnianie składników komórkowych oraz zmiany zawartości tlenu w komórkach.

Uwzględniając fakt, że w czasie procesu rozkładu triklosanu w środowisku, czy przy jego kontakcie z chlorowaną wodą wodociągową powstają toksyczne produkty (dioksyny lub chloroform) należy się liczyć z odległymi negatywnymi skutkami gromadzenia tych związków w naszym środowisku.

Informacja umieszczana przez producenta kosmetyków czy środków higieny, że jakiś związek działa przeciwbakteryjnie jest dla większości konsumentów dużą zachętą, bo przecież bakterie to potencjalne zagrożenie dla zdrowia. Jednak czasem warto pomyśleć, czy stałe nadużywanie takich środków nie spowoduje negatywnych skutków w postaci narastania oporności drobnoustrojów na chemioterapeutyki i środki przeciwbakteryjne, nie przyczyni się do zanieczyszczenia środowiska naturalnego i czy na pewno służy to naszemu zdrowiu.

Otrzymano: 2009.01.16 · Zaakceptowano: 2009.02.16

### Piśmiennictwo

1. Jones R.D., Jampani H.B., Newman J.L. i wsp.: Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *American Journal of Infection Control*. 2000, 28, 184-196.
2. Perozzo R., Kuo M., Sidhu A.S. i wsp.: Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent triclosan for malarial enoyl-acyl carrier protein reductase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002, 277, 13106-13114.
3. Russell A.D.: Whither triclosan? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004, 53, 693-695.
4. Yazdankhan S.P., Scheie A.A., Høiby E.A. i wsp.: Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview. *Microbial Drug Resistance*. 2006, 12, 83-90.
5. Suller M.T.E., Russell A.D.: Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000, 46, 11-18.
6. Levy C.W., Roujeinikova A., Sedelnikova S. i wsp.: Molecular basis of triclosan activity. *Nature*. 1999, 398, 383-384.
7. Ciba speciality Chemicals. Value beyond chemistry. /www.cibasc.com/.
8. Bhargava H.N., Leonard P.A.: Triclosan: applications and safety. *American Journal of Infection Control*. 1996, 24, 209-218.
9. Miller T.L., Larusso D.J., Walsh M.L. i wsp.: The acute toxicity of penta-hexa-, and heptachlorohydroxydiphenyl ethers in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1983, 12, 245-253.
10. Adolfsson-Erici M., Petterson M., Parkkonen J. i wsp.: Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere*. 2002, 46, 1485-1489.
11. Latch D.E., Packer J.L., Stender B.L. i wsp.: Aqueous photochemistry of triclosan: formation of 2,4-dichlorophenol, 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin and oligomerization products. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2005, 24, 517-525.
12. Wammer K.H., Lapara T.M., McNeil K. i wsp.: Changes in antibacterial activity of triclosan and sulfa drugs due to photochemical transformations. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2006, 25, 1480-1486.
13. Wilson B.A., Orvos D.R., Versteeg D.J. i wsp.: Aquatic toxicity of triclosan. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2002, 21, 1338-1349.
14. Tatarazako N., Ishibashi H., Teshima K. i wsp.: Effects of triclosan on various aquatic organisms. *Environmental Sciences*. 2004, 11, 133-40.
15. Fiss E.M., Rule K.L., Vikesland P.J.: Formation of chloroform and other chlorinated byproducts by chlorination of triclosan-containing antibacterial products. *Environmental Sciences and Technology*. 2007, 41 (7), 2387-2394.
16. Schmid M.B., Kaplan N.: Reduced triclosan susceptibility in methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48, 1397-1399.
17. Fan F., Yan K., Wallis N.G. i wsp.: Defining and combating the mechanisms of triclosan resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002, 46, 3343-3347.
18. McMurry L.M., Oethinger M., Levy S.B. Overexpression of *marA*, *soxS*, or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*. 1998, 166, 305-309.
19. Randall L.P., Cooles S.W., Piddock L.J. i wsp.: Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003, 52, 507-510.
20. Meade M.J., Waddell R.J., Callahan T.M.: Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates. *FEMS Microbiology Letters*. 2001, 204, 45-48.