

Dysbioza powierzchni oka – nowy czynnik ryzyka chorób okulistycznych? Rola higieny brzegów powiek

Dysbiosis of the ocular surface – a new risk factor for ophthalmic diseases? The role of eyelid hygiene



Janusz Skrzypecki^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

² Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal

NAJWAŻNIEJSZE

Publikacja prezentuje przegląd danych dotyczących związku między dysbiozą a chorobami powierzchni oka oraz zalecenia dotyczące leczenia dysbiozy, w tym higieny brzegów powiek.

HIGHLIGHTS

The publication presents a review of data on the relationship between dysbiosis and ocular surface diseases and recommendations for the treatment of dysbiosis, including eyelid margin hygiene.

STRESZCZENIE

Ilościowe i jakościowe zaburzenia składu mikrobiomu powierzchni oka mogą stanowić istotny czynnik ryzyka rozwoju szeregu schorzeń okulistycznych, w tym zapalenia brzegów powiek, zespołu suchego oka czy alergicznego zapalenia spojówek. W niniejszej publikacji prezentujemy przegląd danych na temat związku między dysbiozą a wspomnianymi jednostkami klinicznymi. Ponadto przybliżamy rekomendacje dotyczące leczenia dysbiozy, w tym higieny brzegów powiek.

Słowa kluczowe: higiena brzegów powiek, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, zespół suchego oka

ABSTRACT

Quantitative and qualitative disturbances in the composition of the ocular surface microbiome can be a significant risk factor for the development of various ophthalmic disorders, including eyelid inflammation, dry eye syndrome, and allergic conjunctivitis. In this publication, we present a review of the data regarding the association between dysbiosis and these mentioned clinical conditions. Additionally, we provide recommendations for the treatment of dysbiosis, including eyelid hygiene.

Key words: eyelid hygiene, allergic conjunctivitis, blepharitis, dry eye

WSTĘP

W ostatnich latach lekarze oraz badacze dużą wagę przywiązują do jakościowej oraz ilościowej analizy mikrobiomu [1]. Wiele badań wskazuje, że dysbioza, czyli zaburzenie składu flory fizjologicznej, może mieć udział w patofizjologii wielu chorób, w tym układu krążenia, neurologicznych czy hematologicznych [2]. Istotna wydaje się również rola mikrobiomu w patogenezie chorób okulistycznych. W literaturze wskazuje się na potencjalny wpływ dysbiozy powierzchni oka na rozwój zapalenia brzegów powiek, owrzodzeń rogówki, zespołu suchego oka czy też na występowanie infekcji pooperacyjnych [3].

PRAWIDŁOWA FLORA FIZJOLOGICZNA BRZEGU POWIEK I WORKA SPOJÓWKOWEGO

W skład flory fizjologicznej brzegu powiek oraz worka spojówkowego wchodzi przede wszystkim gronkowce koagulazoujemne (ok. 60% flory fizjologicznej, w tym *Staphylococcus epidermidis*). Pozostałe rodzaje oraz gatunki, takie jak *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Staphylococcus aureus* czy *Pseudomonas aeruginosa*, występują z istotnie mniejszą częstością i u zdrowych osób z reguły nie stanowią więcej niż ok. 5–6% mikrobiomu [4]. W przypadku grzybów najczęściej wskazuje się na fizjologiczną obecność *Aspergillus* czy *Candida* [5]. Na powierzchni oka wykazano również obecność wirusów, jednak ich znaczenie dla jej funkcjonowania pozostaje nieznane [6].

Ponadto coraz częściej się podkreśla, że *Demodex spp.*, w tym *Demodex folliculorum* oraz *Demodex brevis*, stanowią istotny składnik mikrobiomu oddziałującego na powierzchnię oka. *Demodex folliculorum* bytuje przede wszystkim w mieszkach włosowych, a *Demodex brevis* – w gruczołach łojowych [7].

Ze względu na obecne ograniczenia metodologiczne całkowity skład mikrobiomu powierzchni oka jest trudny do ustalenia. W zależności od metody mikrobiologicznej badacze uzyskują różne wyniki jakościowe oraz ilościowe. Do najczęściej wykorzystywanych metod należą hodowla i sekwencjonowanie rRNA. Wadą pierwszej metody jest niższa czułość, natomiast wadą badania genetycznego – jego podatność na zanieczyszczenia. Ponadto w zależności od metody pobrania materiału do badania (wymaz z worka spojówkowego, biopsja spojówki lub biopsja nabłonka rogówki) uzyskuje się różne składy mikrobiomu. Brak jednolitej metodologii utrudnia porównania wyników badań, a także ocenę odpowiedzi na leczenie [8].

DYSBIOZA POWIERZCHNI OKA W PRZEBIEGU CHOROÓB OKULISTYCZNYCH

Chociaż liczne badania przekrojowe wskazują, że dysbioza powierzchni oka towarzyszy szeregowi chorób okulistycznych,

to nie potwierdzono dotychczas związku przyczynowo-skutkowego. Niemniej modyfikacja mikrobiomu z wykorzystaniem antybiotyków, antyseptyków lub tzw. higieny brzegów powiek prowadzi do poprawy w zakresie objawów w przebiegu zespołu suchego oka czy zapalenia brzegów powiek. Coraz częściej wskazuje się również na rolę redukcji mikrobiomu powiek w profilaktyce infekcji pooperacyjnych lub np. po iniekcjach doszklistkowych.

Zapalenie brzegów powiek

Zapalenie brzegów powiek klasycznie dzieli się na zapalenie przednie, związane z obecnością złuszczonej materii na powierzchni rzęs, oraz na zapalenie tylne, które obejmuje niewydolność gruczołów Meiboma i zmiany troficzne brzegu powieki.

Badania wykazały, że zarówno w przednim, jak i tylnym zapaleniu brzegów powiek dochodzi do zmiany proporcji gatunków bakterii wchodzących w skład mikrobiomu powierzchni oka, a także do zwiększenia liczebności bakterii. Autorzy podają, iż u pacjentów z zapaleniem brzegów powiek występuje zmniejszenie populacji *Staphylococcus spp.* i *Bacteroides spp.* oraz zwiększenie populacji *Lactobacillus spp.* czy *Propionibacterium spp.* [9].

Ponadto jako przyczynę zapalenia brzegów powiek coraz częściej wskazuje się zwiększoną populację *Demodex spp.* [10].

Zespół suchego oka

Podobnie jak w przypadku zapalenia brzegów powiek badania mikrobiologiczne wskazują na większą ilość oraz różnorodność bakterii na powierzchni oka u pacjentów z zespołem suchego oka w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Pewną rolę mogą odgrywać tu nieprawidłowy skład filmu łzowego i jego słabsze właściwości antybakteryjne u pacjentów z zespołem suchego oka. Niemniej, z uwagi na wspomniane wyżej ograniczenia metodologiczne, badania nie są zgodne w kwestii rodzaju bakterii przeważających u pacjentów z zespołem suchego oka. Wskazuje się na rolę *Staphylococcus spp.* czy *Corynebacterium spp.* [11].

Należy również zauważyć, że nadmierna liczba bakterii w przypadku powierzchni oka u pacjentów z zespołem suchego oka może być nie tylko skutkiem tego schorzenia, ale również może nasilać objawy choroby, np. poprzez wpływ na dysfunkcję gruczołów Meiboma.

Alergiczne zapalenie spojówek

Coraz więcej danych wskazuje, że pacjenci z alergicznym zapaleniem spojówek, a w szczególności osoby z postacią oporną na leczenie, mają zmniejszoną różnorodność mikrobiomu powierzchni oka. Obserwacje te są zbieżne z tzw. hipotezą higieny, zgodnie z którą nieodpowiednia ekspozycja na obce antygeny u dzieci, w tym antygeny bakteryjne, jest związana z późniejszym rozwojem chorób alergicznych. Należy jednak podkreślić, iż podobnie jak w przypad-

ku zapalenia brzegów powiek czy zespołu suchego oka nie ustalono dotychczas, czy alergiczne zapalenie spojówek jest przyczyną, czy skutkiem dysbiozy powierzchni oka. Niemniej, liczne dane wskazują, że metody służące przywróceniu równowagi mikrobiomu powierzchni oka zmniejszają nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek [12].

Zapalenie rogówki

Brzeżne zapalenie rogówki stanowi klasyczny przykład choroby, w której zaburzenie równowagi składu flory fizjologicznej (nadmierna ekspozycja na antygeny bakteryjne, w tym *Staphylococcus spp.*), stanowi bezpośrednią przyczynę choroby oczu. W przypadku brzeżnego zapalenia rogówki nie dochodzi do bezpośredniego bakteryjnego zakażenia rogówki, ale do śródmiąższowej reakcji nadwrażliwości na epitopy gronkowca.

Liczne badania mikrobiologiczne wskazują również, że dysbioza powierzchni oka może stanowić istotny czynnik ryzyka bakteryjnego lub grzybiczego zapalenia rogówki [13, 14].

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

Zapalenie wnętrza gałki ocznej to jedno z najpoważniejszych powikłań związanych z chirurgią wewnątrzgałkową oraz z iniekcjami doszkliskowymi.

Nawet w 70% przyczynę pozabiegowego zapalenia wnętrza gałki ocznej stanowi infekcja *Staphylococcus epidermidis*, tj. bakterii najpowszechniej występującej na powierzchni oka. Ponadto redukcja mikrobiomu powierzchni oka z zastosowaniem roztworu jodku powidonu to jeden z podstawowych sposobów zapobiegania pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej po operacji usunięcia zaćmy lub po iniekcji doszkliskowej [15].

METODY KONTROLI MIKROBIOMU POWIERZCHNI OKA

Liczne dane wskazujące na rolę dysbiozy powierzchni oka w patogenezie chorób okulistycznych stały się również katalizatorem poszukiwań skutecznych metod regulacji mikrobiomu powierzchni oka. Powszechnie stosuje się: miejscową i systemową antybiotykoterapię, leki przeciw Pasożytnicze, antyseptyki, a także higienę brzegów powiek.

Antybiotykoterapia

Antybiotyki są klasyczną metodą zwalczania nadmiernej kolonizacji przez bakterie w przypadku zapalenia brzegów powiek, zapalenia rogówki czy w profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej.

W przypadku zapalenia brzegów powiek oraz brzeżnego zapalenia rogówki najczęściej stosowanymi antybiotykami są bacytracyna oraz erytromycyna. W celu zmniejszenia nieprawidłowej kolonizacji brzegów powiek zaleca się stosowanie miejscowych antybiotyków 2 razy dziennie przez 2–8 tygodni.

W przypadkach opornych na leczenie istnieje możliwość zastosowania doustnych antybiotyków, w tym doksycykliny lub azytromycyny. U podłoża skuteczności wymienionych substancji leżą nie tylko ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe, ale także przeciwzapalne. Istotną wadą doksycykliny jest konieczność stosowania leku przez 1–3 miesiące w dawce 20–200 mg/24 h, a w przypadku azytromycyny – konieczność kilkukrotnego powtarzania 3-dniowej terapii z zastosowaniem dziennej dawki 500 mg. Należy jednak podkreślić, że rolę systemowych antybiotyków w leczeniu zapalenia brzegów powiek kwestionuje metaanaliza Cochrane, a ich zastosowanie jest związane z negatywnym wpływem na florę fizjologiczną w całym organizmie i z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych, takich jak biegunki czy bóle brzucha [16].

Zastosowanie antybiotyków badano również w przypadku nadmiernej kolonizacji brzegów powiek przez nużeńca. Najpowszechniej stosowanym antybiotykiem w tym wskazaniu jest metronidazol w stężeniu od 0,75% do 2% w postaci żelu lub kremu stosowany 1–2 razy dziennie przez 12–24 tygodnie [17, 18]. Niektórzy autorzy sugerują również systemowe stosowanie metronidazolu (np. 250 mg metronidazolu 3 razy dziennie przez 2 tygodnie lub 500 mg 2 razy dziennie przez 10 dni) [19].

Znaczenie zastosowania miejscowych antybiotyków w postaci kropli badano również w kontekście profilaktyki infekcji wewnątrzgałkowej po operacjach usunięcia zaćmy, a także po iniekcjach doszkliskowych. Dotychczasowe badania, w tym badanie ESCRS obejmujące prawie 14 tys. pacjentów, oraz badanie Storeya i wsp. – obejmujące dane prawie 120 tys. pacjentów – wykazały, że zastosowanie antybiotyków w kroplach nie zmniejsza ryzyka zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji usunięcia zaćmy lub po iniekcjach doszkliskowych [20, 21]. Ponadto, ze względu na powszechność stosowania antybiotyków w powyższych wskazaniach, takie postępowanie może sprzyjać powstawaniu antybiotykooporności na poziomie populacji.

Leki przeciw Pasożytnicze

Leki przeciw Pasożytnicze mają zastosowanie przede wszystkim w przypadku nadmiernej kolonizacji brzegów powiek przez nużeńca. Głównym preparatem przeciw Pasożytniczym stosowanym w tym wskazaniu jest iwermektyna 1% w postaci kremu [22]. Iwermektyna to lek przeciw Pasożytniczy o szerokim spektrum działania. Mechanizm jej działania polega najprawdopodobniej na blokowaniu kanałów chlorkowych w neuronach obwodowych, co z kolei prowadzi do porażenia nerwów i śmierci pasożyta. Warto nadmienić, że odkrywcy iwermektyny William Campbell i Satoshi Ōmura zostali w 2015 r. uhonorowani Nagrodą Nobla.

Badania wykazują, że nałożenie kremu zawierającego iwermektynę 1% na 15 min raz w tygodniu może zmniejszać

liczbę osobników nużeńca i wpływać na redukcję objawów u pacjentów z zapaleniem brzegów powiek [22].

Podobne wyniki zaobserwowano po doustnym zastosowaniu iwermektyny. W badaniach wykorzystywano różne schematy dawkowania, np. 2 razy dziennie 6 mg iwermektyny pierwszego dnia badania i powtórzenie dawki po 2 tygodniach lub 200 µg/kg mc. 1. dnia badania i powtórzenie dawki po tygodniu [23, 24].

Antyseptyki

W regulowaniu kolonizacji powierzchni oka wykorzystuje się również antyseptyki. Definiuje się je jako substancje, które stosuje się na powierzchni ciała w celu zmniejszenia liczebności drobnoustrojów. W odróżnieniu od antybiotyków antyseptyków nie stosuje się wewnątrz organizmu. Ponadto mechanizm działania antyseptyków jest niespecyficzny, przez co mogą one uszkadzać również komórki człowieka [25].

Jednym z najpowszechniej wykorzystywanych w okulistyce antyseptyków jest roztwór jodku powidonu. Mechanizm jego działania polega na uszkadzaniu błony komórkowej bakterii. European Society of Cataract and Refractive Surgery rekomenduje zastosowanie jodku powidonu 5% do worka spojówkowego przez 3 min przed operacją zaćmy. Dodatkowo 30-sekundowa aplikacja jodku powidonu 5% jest powszechnie rekomendowana przed iniekcjami dożłazkowymi [20].

W przypadku alergii na składniki roztworu jodku powidonu rekomenduje się wykorzystanie wodnego roztworu chlorheksydyny o stężeniu 0,05% lub 0,1% [26].

Antyseptykiem powszechnie wykorzystywanym w celu zmniejszenia populacji *Demodex spp.* jest olejek z drzewa herbacianego, który zawiera m.in. terpin-4-ol. W praktyce wykorzystuje się różne stężenia oraz różne metody aplikacji olejku z drzewa herbacianego na powieki. Mechanizm przeciw pasożytniczy terpin-4-ol nie jest znany. Wiadomo natomiast, że zastosowanie olejku z drzewa herbacianego w stężeniu 1% powoduje migrację *Demodex spp.* na powierzchnię skóry i ułatwia ich mechaniczne usunięcie. Większe stężenia, np. 30% lub 50%, wywierają bezpośrednie działanie toksyczne na pasożyty, ale także na skórę ludzką. W związku z tym terapię olejkami z drzewa herbacianego w wyższych stężeniach prowadzi się z reguły w gabinecie lekarskim [10, 27].

Ponadto należy zwrócić uwagę, że preparaty zawierające czysty terpin-4-ol mogą powodować mniej działań niepożądanych od preparatów opartych na olejkach z drzewa herbacianego, a jednocześnie cechować się porównywalną skutecznością (przy tym samym stężeniu) [28].

Higiena brzegów powiek

Higiena brzegów powiek definiowana jest jako usunięcie złuszczonego naskórka, wydzieliny gruczołów zlokalizowa-

nych na brzegach powiek, a także mikrobiomu znajdującego się na rzęsach oraz na brzegu powieki. Najczęściej stosowany schemat polega na rozgrzaniu powieki z zastosowaniem kompresu wodnego lub specjalistycznej maski rozgrzewającej wypełnionej np. siemieniem lnianym (np. Blepha Eyebag, Thea, Francja), masażu powieki w celu usunięcia zawartości gruczołów Meiboma, a także na wytarciu brzegu powieki z zastosowaniem chusteczek zawierających naturalne substancje aktywne, np. Blephaclean (Thea, Francja). Bardzo istotnym komponentem powyższego schematu jest termoterapia, która zapewnia upłynnienie zawartości gruczołów Meiboma, a także w istotny sposób ułatwia jej usunięcie po zastosowaniu masażu i specjalistycznych chusteczek.

W zależności od stopnia zmian na brzegach powiek zaleca się różną częstotliwość oraz różny czas trwania leczenia, np. 2 razy dziennie przez 5 dni lub raz dziennie przez 30 dni [29]. Higiena brzegów powiek znajduje zastosowanie w leczeniu zapalenia brzegów powiek, zespołu suchego oka, brzeżnego zapalenia rogówki i w profilaktyce infekcji pooperacyjnych. Badania wykazały, że prawidłowo przeprowadzona higiena brzegów powiek w sposób istotny klinicznie redukuje mikrobiom powierzchni oka [30].

Przednie zapalenie brzegów powiek to klasyczne wskazanie do wdrożenia higieny brzegów powiek. Zasnęta wydzielina oraz kolonie bakterii znajdujące się na rzęsach prowadzą do powstania stanu zapalnego na powierzchni oka i uczucia dyskomfortu.

W przypadku zespołu suchego oka, który wynika z dysfunkcji gruczołów Meiboma, higiena brzegów powiek może usprawnić funkcjonowanie gruczołów na brzegach powiek, a także zmniejszyć populację *Demodex spp.*, która często odpowiada za dysfunkcję gruczołów Meiboma [31].

Alergiczne zapalenie spojówek to kolejne wskazanie do zastosowania higieny brzegów powiek. Z jednej strony pozwala ona na zredukowanie ekspozycji na alergeny znajdujące się na rzęsach, z drugiej zaś – zmniejsza liczbę prozapalnych produktów metabolizmu mikrobiomu, np. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Dane dostępne w literaturze sugerują również, że zastosowanie higieny brzegów powiek może odgrywać istotną rolę w przedoperacyjnej redukcji mikrobiomu. Mimo że brakuje klinicznych, prospektywnych badań z randomizacją wykazujących rolę higieny brzegów powiek w zapobieganiu zapaleniu wnętrza gałki ocznej, to mikrobiologiczne badania przekrojowe wskazują, że zastosowanie higieny brzegów powiek w istotny sposób zmniejsza populację bakterii na powierzchni oka [30].

Rola higieny brzegów powiek w kontekście narastającej oporności na antybiotyki

W ostatnich latach obserwuje się rosnącą oporność mikrobiomu powierzchni oka na antybiotyki [32]. W związku z powyższym na znaczeniu zyskują zabiegi redukujące

ten mikrobiom w innych mechanizmach niż antybiotyki. Na szczególną uwagę zasługują higiena brzegów powiek, a także omówione wcześniej antyseptyki. Biorąc pod uwagę liczbę iniekcji oraz zabiegów usunięcia zaćmy, a także rekomendowany czas stosowania jodku powidonu przed wymienionymi procedurami (odpowiednio min. 30 s i 3 min), do rozważenia pozostaje, czy połączenie higieny brzegów powiek z zastosowaniem antyseptyków mogłoby doprowadzić do optymalizacji czasu wymienionych procedur bez zwiększenia ryzyka infekcji pooperacyjnych i wzrostu antybiotykooporności.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Janusz Skrzypecki

Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24/26
e-mail: jskrzypecki@wum.edu.pl

PODSUMOWANIE

Wiele chorób okulistycznych jest potencjalnie związanych z jakościowym oraz ilościowym zaburzeniem mikrobiomu powierzchni oka. Istnieją różne metody regulacji mikrobiomu powierzchni oka. Należy podkreślić, że metodą najprostszą, a także nieprowadzącą do powstania antybiotykooporności, jest higiena brzegów powiek.

ORCID

Janusz Skrzypecki – ID – <http://orcid.org/0000-0002-6054-163X>

Piśmiennictwo

- Gomes JAP, Frizon L, Demeda VF. Ocular Surface Microbiome in Health and Disease. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2020; 9(6): 505-11. <http://doi.org/10.1097/APO.0000000000000330>.
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A et al. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(5): 1137-50. <http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>.
- Xue W, Li JJ, Zou Y et al. Microbiota and Ocular Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 759333. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759333>.
- Xu S, Zhang H. Bacteriological profile of conjunctiva bacterial Flora in Northeast China: a hospital-based study. *BMC Ophthalmol*. 2022; 22(1): 223. <http://doi.org/10.1186/s12886-022-02441-8>.
- Shivaji S, Jayasudha R, Sai Prashanthi G et al. The Human Ocular Surface Fungal Microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(1): 451-9. <http://doi.org/10.1167/iovs.18-26076>.
- Doan T, Akileswaran L, Andersen D et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(13): 5116-26. <http://doi.org/10.1167/iovs.16-19803>.
- Yan Y, Yao Q, Lu Y et al. Association Between Demodex Infestation and Ocular Surface Microbiota in Patients With Demodex Blepharitis. *Front Med* (Lausanne). 2020; 7: 592759. <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.592759>.
- Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA et al. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms*. 2020; 8(7): 1033. <http://doi.org/10.3390/microorganisms8071033>.
- Fu Y, Wu J, Wang D et al. Metagenomic profiling of ocular surface microbiome changes in Demodex blepharitis patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 922753. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.922753>.
- Shah PP, Stein RL, Perry HD. Update on the Management of Demodex Blepharitis. *Cornea*. 2022; 41(8): 934-9. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002911>.
- An Q, Zou H. Ocular surface microbiota dysbiosis contributes to the high prevalence of dry eye disease in diabetic patients. *Crit Rev Microbiol*. 2022; 1-10. <http://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2142090>.
- Song H, Xiao K, Min H et al. Characterization of Conjunctival Sac Microbiome from Patients with Allergic Conjunctivitis. *J Clin Med*. 2022; 11(4): 1130. <http://doi.org/10.3390/jcm11041130>.
- Prashanthi GS, Jayasudha R, Chakravarthy SK et al. Alterations in the Ocular Surface Fungal Microbiome in Fungal Keratitis Patients. *Microorganisms*. 2019; 7(9): 309. <http://doi.org/10.3390/microorganisms7090309>.

14. Jayamanne DG, Dayan M, Jenkins D et al. The role of staphylococcal superantigens in the pathogenesis of marginal keratitis. *Eye* (Lond). 1997; 11 (Pt 5): 618-21. <http://doi.org/10.1038/eye.1997.165>.
15. Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: Pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 121-35. <http://doi.org/10.2147/ophth.s6461>.
16. Onghanseng N, Ng SM, Halim MS et al. Oral antibiotics for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 6(6): CD013697. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013697.pub2>.
17. Junk AK, Lukacs A, Kampik A. [Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic Demodex blepharitis – a case report]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1998; 213(1): 48-50. <http://doi.org/10.1055/s-2008-1034943>.
18. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(3): 191-9. <http://doi.org/10.2165/00128071-200001030-00007>.
19. Hirsch-Hoffmann S, Kaufmann C, Banninger PB et al. Treatment options for demodex blepharitis: patient choice and efficacy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015; 232(4): 384-7. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1545780>.
20. Barry P, Seal DV, Gettinby G et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32(3): 407-10. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.02.021>.
21. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 283-9. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.037>.
22. Choi Y, Eom Y, Yoon EG et al. Efficacy of Topical Ivermectin 1% in the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea*. 2022; 41(4): 427-34. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002802>.
23. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(5): e343-7. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.022>.
24. Filho PA, Hazarbassanov RM, Grisolia AB et al. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(6): 893-5. <http://doi.org/10.1136/bjo.2010.201194>.
25. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12(1): 147-79. <http://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>.
26. Ali FS, Jenkins TL, Boparai RS et al. Aqueous Chlorhexidine Compared with Povidone-Iodine as Ocular Antisepsis before Intravitreal Injection: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5(8): 788-96. <http://doi.org/10.1016/j.oret.2020.11.008>.
27. Evren Kemer O, Karaca EE, Ozek D. Efficacy of cyclic therapy with terpinen-4-ol in Demodex blepharitis : Is treatment possible by considering Demodex's life cycle? *Eur J Ophthalmol*. 2021; 31(3): 1361-6. <http://doi.org/10.1177/1120672120919085>.
28. Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013; 2(7): 2. <http://doi.org/10.1167/tvst.2.7.2>.
29. Eom Y, Na KS, Hwang HS et al. Clinical efficacy of eyelid hygiene in blepharitis and meibomian gland dysfunction after cataract surgery: a randomized controlled pilot trial. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 11796. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-67888-5>.
30. Peral A, Alonso J, Garcia-Garcia C et al. Importance of Lid Hygiene Before Ocular Surgery: Qualitative and Quantitative Analysis of Eyelid and Conjunctiva Microbiota. *Eye Contact Lens*. 2016; 42(6): 366-70. <http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000221>.
31. Chuckpaiwong V, Nonpassopon M, Lekhanont K et al. Compliance with Lid Hygiene in Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2022; 16: 1173-82. <http://doi.org/10.2147/OPHTH.S360377>.
32. Grzybowski A, Brona P, Kim SJ. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(5): 851-62. <http://doi.org/10.1007/s00417-017-3608-y>.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.