

Mała interwencja o dużym znaczeniu, czyli higiena brzegów powiek w codziennej praktyce okulistycznej

A minor procedure with major implications: eyelid margin hygiene in everyday ophthalmological practice



Joanna Przybek-Skrzypecka^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

² Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

NAJWAŻNIEJSZE

Higiena brzegów powiek ogranicza biofilm i stan zapalny, poprawia film łzowy i funkcję gruczołów Meiboma. Wspiera leczenie chorób powierzchni oka i przygotowanie do zabiegów.

HIGHLIGHTS

Eyelid margin hygiene reduces biofilm and inflammation, and improves the tear film and the function of the Meibomian glands. It supports the treatment of ocular surface diseases and preparation for procedures.

STRESZCZENIE

Zapalenie brzegów powiek należy do najczęściej występujących chorób okulistycznych i stanowi istotny problem kliniczny ze względu na przewlekły przebieg, skłonność do nawrotów oraz częste współistnienie z chorobą suchego oka. Coraz więcej dowodów wskazuje, że prawidłowa higiena brzegów powiek stanowi podstawowy element postępowania wspomagającego w leczeniu chorób powierzchni oka, ponieważ umożliwia usuwanie biofilmu bakteryjnego, wydzieliny, złuszczonych komórek nabłonka oraz alergenów, przez co ogranicza przewlekły proces zapalny. Znajduje ona zastosowanie w wielu sytuacjach klinicznych: u pacjentów z alergicznymi chorobami powierzchni oka regularne oczyszczanie powiek wspiera utrzymanie homeostazy filmu łzowego, poprawia funkcję gruczołów Meiboma oraz może zmniejszać nasilenie objawów klinicznych. W zapaleniach spojówek higiena powiek przyczynia się do redukcji obciążenia mikrobiologicznego i stabilizacji powierzchni oka, przez co wspomaga proces leczenia. W okresie okołoperacyjnym odpowiednie przygotowanie brzegów powiek ogranicza kolonizację drobnoustrojami, poprawia stan powierzchni oka, umożliwiając precyzyjne wyliczenie parametrów soczewki wewnątrzgałkowej oraz może zmniejszyć ryzyko powikłań po zabiegach okulistycznych (w tym zapalenia wnętrza gałki ocznej – endophthalmitis). Dostępne dane wskazują, że systematyczna higiena brzegów powiek jest bezpiecznym, dobrze tolerowanym i skutecznym elementem kompleksowego postępowania terapeutycznego oraz profilaktycznego w chorobach powierzchni oka.

Słowa kluczowe: zapalenie brzegów powiek, alergia, higiena brzegów powiek, operacja zaćmy

ABSTRACT

Blepharitis is one of the most common ophthalmic disorders and represents a significant clinical challenge due to its chronic course, recurrent nature, and frequent coexistence with dry eye disease. Proper eyelid hygiene is a fundamental component of the supportive management of ocular surface diseases, as it facilitates the removal of bacterial biofilm, secretions, desquamated epithelial cells, and allergens, thereby reducing chronic inflammation. In patients with allergic ocular surface diseases, regular eyelid cleansing supports tear film stability, improves meibomian gland function, and alleviates clinical symptoms. In conjunctivitis, eyelid hygiene reduces the microbial burden and promotes restoration of the ocular surface. In the perioperative setting, adequate eyelid preparation improves ocular surface health, reduces microbial colonization, enhances the accuracy of intraocular lens power calculations, and may decrease the risk of postoperative complications, including endophthalmitis. Current evidence indicates that regular eyelid hygiene is a safe, well-tolerated, and effective component of both the prevention and comprehensive management of ocular surface diseases.

Key words: blepharitis, ocular allergy, eyelid hygiene, cataract surgery

WSTĘP

Rozwój medycyny, szeroko zakrojone badania naukowe i stworzenie modułu medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) mają prowadzić do optymalizacji wyników leczenia pacjenta. Obecnie dla niemal każdej patologii istnieje standard postępowania oparty na dowodach naukowych. Jednym z dobrze poznanych zaburzeń jest zapalenie brzegów powiek. Choroba ta ma istotne klinicznie znaczenie zarówno w swojej postaci izolowanej, jak i jako komponent innych stanów chorobowych (zapaleń spojówek, alergii ocznej, gradówek, jęczmieni). Rekomendacje postępowania w zaburzeniach funkcji powiek stosowane w praktyce opierają się na wytycznych Amerykańskiej Akademii Okulistyki (AAO, *American Academy of Ophthalmology*), Polskiego Towarzystwa Naukowego (PTO) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (ESCRS, *European Society of Cataract and Refractive Surgeons*).

SKALA PROBLEMU

Zaburzenia powiek należą do najczęściej występujących schorzeń okulistycznych (ok. 50% pacjentów okulistycznych) i stanowią istotny problem kliniczny ze względu na przewlekły przebieg, skłonność do nawrotów oraz negatywny wpływ na jakość życia pacjentów [1]. Obejmują one szerokie spektrum jednostek chorobowych, w tym zapalenie brzegów powiek (*blepharitis*), dysfunkcję gruczołów Meiboma (MGD, *Meibomian gland dysfunction*), nużycę powiek oraz zaburzenia ustawienia powiek. Schorzenia te często współistnieją z chorobą suchego oka oraz przewlekłymi chorobami dermatologicznymi, takimi jak trądzik różowaty czy łojotokowe zapalenie skóry [2]. Najczęstszą przewlekłą chorobą powiek jest zapalenie brzegów powiek. Szacuje się,

że stanowi ono 37–47% wszystkich rozpoznań stawianych przez okulistów i optometrystów podczas wizyt medycznych [3]. Zapalenia brzegów powiek dzielimy na tzw.:

1. **Przednie** – dotyczące przedniej części krawędzi powieki, czyli do linii szarej, zapalenie dotyczy głównie nasady rzęs i jest związane z nadmiernym namnażaniem się bakterii, szczególnie *Staphylococcus spp.*, łojotokowym zapaleniem skóry czy inwazją nużeńca. Typowe objawy to zaczerwieniona i obrzęknięta krawędź powieki, obecność łusek lub strupków u nasady rzęs, sklejone rzęsy, świąd zgłaszany przez pacjenta, pieczenie, uczucie ciała obcego, łzawienie, okresowo pogorszone widzenie.
2. **Tylne** – dotyczące głównie stanu zapalnego wtórnego do MGD. Typowe objawy to: zaczerwieniona krawędź powieki, pienista wydzielina na krawędzi powieki, pieczenie zgłaszane przez pacjenta, kłucie, uczucie ciała obcego, nadmierne łzawienie, uczucie suchości, okresowe zamglenie widzenia, zwłaszcza podczas mrugania.

Zapalenie brzegów powiek prowadzi do zmiany składu mikrobiomu powiek i spojówki, w tym zwiększonej kolonizacji przez *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Bakterie te produkują lipazy rozkładające lipidy meibum, toksyny i superantygeny i czynniki prozapalne, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i niestabilności filmu łzowego. Częstość występowania zaburzeń powiek w populacji ogólnej pozostaje trudna do określenia ze względu na brak jednolitych kryteriów diagnostycznych oraz różnice metodologiczne między badaniami. W międzynarodowym badaniu epidemiologicznym obejmującym ponad 6500 pacjentów z 11 krajów objawy lub cechy kliniczne chorób powiek stwierdzono u 78,3% zgłaszających się na rutynowe badania okulistyczne, co podkreśla wagę problemu w praktyce klinicznej. Globalną częstość występowania MGD sz-

cuje się na ok. 35,8%, przy czym może być inna w różnych populacjach i jest wyższa u osób starszych [4]. Coraz więcej badań wskazuje również na znaczenie nużeńca (*Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*), który może uczestniczyć w patogenezie ponad 60% przypadków przewlekłego zapalenia brzegów powiek [5].

Ze względu na wysoką częstość występowania, przewlekły charakter oraz częste współistnienie z chorobą suchego oka zaburzenia powiek wymagają wczesnego rozpoznania i odpowiedniego leczenia – pozwala to ograniczyć rozwój powikłań oraz poprawić jakość życia pacjentów [6]. Leczenie zapalenia brzegów powiek polega na:

1. Higienie brzegów powiek – masaż ciepłym kompresem minimum 2 razy dziennie przez 5–10 min (w okresach zaostrzeń 4 razy dziennie).
2. Usuwaniu wydzieliny z nasady rzęs i upłynnionej wydzieliny z gruczołów Meiboma za pomocą jałowych chusteczek lub płynu.
3. Regularnym stosowaniu kropli nawilżających bez konserwantów (jeśli występują objawy choroby suchego oka).
4. Stosowaniu miejscowych antybiotyków w zapaleniu przednim o etiologii nadmiernego rozrostu flory paciorkowcowo-gronkowcowej – maść z erytromycyną lub bacytracyną (2–8 tygodni) albo krople z azytromycyną (3 dni).
5. Stosowaniu doustnych antybiotyków w tylnym zapaleniu brzegów powiek, które niewystarczająco reaguje na terapię opartą na przestrzeganiu higieny brzegów powiek (doksycyklina, minocyklina lub azytromycyna).
6. Miejscowej terapii przeciwzapalnej w towarzyszącej zapaleniu brzegów powiek chorobie suchego oka – miejscowe glikokortykosteroidy bez konserwantów stosowane 2–4 razy dziennie przez 10–14 dni, cyklosporyna raz dziennie na noc przez 1–6 miesięcy w przypadku braku skuteczności glikokortykosteroidów lub istnieniu przeciwwskazań do ich podawania.

Leczenie nużycy obejmuje zabiegi higieniczne brzegów powiek za pomocą chusteczek lub płynu do oczyszczania nasady rzęs wykonywane 2–4 razy dziennie i stosowanie preparatów zawierających terpinen-4-ol w stężeniu 2–4% przez 6–8 tygodni 2 razy dziennie. Najnowsze publikacje pokazują także skuteczność 0,25% lotilaneru, ale preparat ten jest niedostępny w Polsce. Część specjalistów zaleca także stosowanie preparatu iwermektyny w maści/kremie aplikowanego na nasadę rzęs raz dziennie przez miesiąc w celu eradykacji nużeńca.

Badania wskazują także na wspomagającą rolę procedur mających na celu oczyszczenie gruczołów Meiboma: mechaniczne uciskanie otworów wyprowadzających gruczołów Meiboma, zabieg z wykorzystaniem światła pulsacyjnego IPL, termiczna pulsacja LipiFlow.

ZNACZENIE HIGIENY BRZEGÓW POWIEK W ALERGICZNYCH CHOROBAH POWIERZCHNI OKA

Alergiczne choroby powierzchni oka należą do najczęstszych schorzeń okulistycznych (ok. 40% populacji) i obejmują grupę jednostek chorobowych charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym wywołanym reakcją nadwrażliwości na alergenów środowiskowe [7]. Choć podstawowym mechanizmem patogenetycznym jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów Th2, immunoglobuliny E (IgE), komórek tucznych oraz eozynofili, coraz więcej uwagi poświęca się roli zmian zachodzących na powierzchni oka i brzegach powiek, które mogą podtrzymywać stan zapalny oraz nasilać objawy choroby.

W przebiegu alergicznego zapalenia spojówek dochodzi do gromadzenia się alergenów, mediatorów zapalnych, śluzu oraz złuszczonych komórek nabłonka na rzęsach i brzegach powiek. Przewlekły świąd prowadzi do częstego pocierania oczu, co skutkuje mechanicznym uszkodzeniem bariery nabłonkowej oraz zwiększeniem przepuszczalności tkanek dla alergenów i czynników prozapalnych. Powtarzające się epizody zapalenia mogą również zaburzać funkcję gruczołów Meiboma, co prowadzi do zmian jakościowych wydzielanego meibum, destabilizacji filmu łzowego oraz rozwoju wtórnej choroby suchego oka. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłymi alergicznymi chorobami oczu często współistnieją cechy MGD oraz zapalenia brzegów powiek, które dodatkowo nasilają objawy.

Leczenie opiera się na wykluczeniu alergenów z otoczenia pacjenta, podawaniu preparatów nawilżających (mających na celu głównie zmniejszenie stężenia alergenów), miejscowych preparatów antyhistaminowych (2 razy dziennie), miejscowych glikokortykosteroidów bez konserwantów (2–4 razy dziennie przez 7–14 dni w zależności od nasilenia objawów) czy inhibitorów kalcyneuryny (1–4 razy dziennie) [8]. W ostatnich latach zwraca się uwagę na zmniejszenie znaczenia kromoglikanów w terapii alergii ocznej. Wpłynęły na to wyniki badań, które wykazały przewagę kropli antyhistaminowych hamujących także komórki tuczne (ketotifen, olopatadyna) nad kromoglikanami.

Udowodniono, że regularna higiena brzegów powiek stanowi ważny element wspomagający leczenie alergicznych chorób powierzchni oka. Mechaniczne oczyszczanie powiek pozwala usunąć alergenów osadzające się na rzęsach i skórze powiek, zredukować ilość nagromadzonego śluzu, złuszczonych komórek nabłonka oraz wydzieliny zapalnej. Działanie to może ograniczać przewlekłą stymulację układu immunologicznego przez alergenów oraz zmniejszyć miejscowe nasilenie procesu zapalnego. Jednocześnie utrzymanie prawidłowej higieny powiek sprzyja zachowaniu drożności ujść gruczołów Meiboma, poprawia jakość warstwy lipidowej filmu łzowego i ogranicza parowanie łez [9].

Współczesne rekomendacje dotyczące leczenia alergicznych chorób powierzchni oka podkreślają znaczenie kom-

pleksowego postępowania obejmującego nie tylko farmakoterapię przeciwalergiczną, lecz także działania mające na celu poprawę stanu powierzchni oka. Higiena brzegów powiek jest bezpieczną, dobrze tolerowaną i łatwą do wdrożenia metodą wspomagającą terapię, mogącą przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów, poprawy stabilności filmu łzowego oraz zwiększenia komfortu pacjentów z przewlekłymi schorzeniami alergicznymi oczu.

ZNACZENIE HIGIENY BRZEGÓW POWIEK W ZAPALENIU SPOJÓWEK

Higiena brzegów powiek stanowi istotny element wspomagający leczenie zapaleń spojówek, zwłaszcza w przypadkach przewlekłych, nawracających oraz współistniejących z zapaleniem brzegów powiek lub MGD. Proces zapalny prowadzi do gromadzenia się na brzegach powiek wydzieliny śluzowej, złuszczonej komórki nabłonka, drobnoustrojów oraz mediatorów zapalnych, które mogą podtrzymywać stan zapalny powierzchni oka i zaburzać homeostazę filmu łzowego [10, 11].

Regularne oczyszczanie brzegów powiek przyczynia się do mechanicznego usuwania biofilmu bakteryjnego, redukcji obciążenia mikrobiologicznego oraz ograniczenia ekspozycji tkanek na czynniki prozapalne [12]. Ponadto poprawa drożności ujść gruczołów Meiboma sprzyja stabilizacji warstwy lipidowej filmu łzowego, co wspiera integralność powierzchni oka i procesy regeneracyjne. Wykazano, że zaburzenia funkcji gruczołów Meiboma oraz dysbioza mikrobiomu powiek mogą odgrywać istotną rolę w utrzymywaniu przewlekłego stanu zapalnego spojówki, dlatego higiena powiek jest obecnie uznawana za ważny element kompleksowego postępowania terapeutycznego w chorobach powierzchni oka.

HIGIENA BRZEGÓW POWIEK W PROFILAKTYCE OKOŁOOPERACYJNEJ

Odpowiednie przygotowanie powierzchni oka przed zabiegami okulistycznymi jest jednym z kluczowych elementów profilaktyki okołoperacyjnej. Coraz więcej badań wskazuje, że choroby brzegów powiek, takie jak zapalenie brzegów powiek oraz MGD, mogą negatywnie wpływać na przebieg leczenia chirurgicznego oraz zwiększać ryzyko powikłań pooperacyjnych. Brzegi powiek stanowią naturalny rezerwuuar bakterii zasiedlających powierzchnię oka. W przypadku przewlekłego stanu zapalnego, nadmiernej kolonizacji bakteryjnej lub zaburzeń funkcjonowania gruczołów Meiboma dochodzi do pogorszenia jakości filmu łzowego, nasilenia stanu zapalnego powierzchni oka oraz wzrostu ryzyka infekcji okołoperacyjnych. W literaturze podkreśla się również związek między nieleczonym zapaleniem brzegów powiek a występowaniem pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*) [13].

Szczególne znaczenie ma to w chirurgii zaćmy, chirurgii refrakcyjnej oraz w innych zabiegach wykonywanych na przednim odcinku oka. Badania wykazały, że ponad połowa pacjentów kwalifikowanych do operacji zaćmy ma cechy MGD, często nierozpoznanej podczas rutynowego badania okulistycznego. Nieleczona MGD może prowadzić do pogorszenia wyników operacyjnych (utrudnia precyzyjne wyliczenie mocy soczewki wewnątrzgałkowej), nasilenia objawów suchego oka po zabiegu oraz niższej satysfakcji pacjentów z leczenia [6]. Szacuje się, że ponad 37% pacjentów niezadowolonych z efektu operacji zaćmy ma nieleczalne objawy choroby suchego oka (związane zarówno z zapaleniem brzegów powiek, jak i dysfunkcją produkcji łez) [14]. Zgodnie z zaleceniami ESCRS i AAO przed operacją zaćmy należy rozpoznać i leczyć choroby powierzchni oka, w tym zapalenie brzegów powiek oraz MGD [15]. U pacjentów mających nieprawidłowości brzegu powieki i powierzchni oka podstawowym elementem postępowania jest higiena brzegów powiek prowadzona przez 2–4 tygodnie przed operacją i leczenie współistniejącej choroby suchego oka, co ma poprawić stan powierzchni oka, zwiększyć dokładność pomiarów biometrycznych, zmniejszyć pooperacyjne objawy stanu zapalnego powierzchni oka, przyspieszyć gojenie oraz korzystnie wpłynąć na zadowolenie pacjenta z efektu leczenia operacyjnego.

Znaczenie higieny powiek w okresie okołoperacyjnym potwierdziły również badania kliniczne. W randomizowanym badaniu dotyczącym pacjentów poddawanych operacji zaćmy wykazano, że wykonywanie higieny powiek w okresie od 3 dni przed zabiegiem do tygodnia po operacji zmniejszyło nasilenie zapalenia brzegów powiek i MGD oraz poprawiło komfort pacjentów po zabiegu. Autorzy badania rekomendują stosowanie higieny powiek jako elementu standardowego postępowania okołoperacyjnego u pacjentów z MGD [16, 17].

PODSUMOWANIE

Dysfunkcja brzegów powiek należy do najczęściej występujących zaburzeń okulistycznych. Leczenie brzegów powiek jest wskazane u pacjentów z objawami zapalenia brzegów powiek, MGD, współistniejącym zespołem suchego oka, nawracającymi gradówkami lub przewlekłymi zapaleniami spojówek, a także przed planowanymi zabiegami okulistycznymi. W okresie przedoperacyjnym, na podstawie rekomendacji towarzystw naukowych, zaleca się rozpoznanie i optymalizację stanu powierzchni oka przez regularną higienę brzegów powiek oraz leczenie przyczynowe dostosowane do etiologii zapalenia. Takie postępowanie zmniejsza stan zapalny i poprawia stabilność filmu łzowego oraz zwiększa dokładność pomiarów biometrycznych, co przekłada się na lepsze wyniki i większą satysfakcję pacjentów po operacji.

ADRES DO KORESPONDENCJI**dr hab. n. med. Joanna Przybek-Skrzypecka**

Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

03-709 Warszawa, ul. Sierakowskiego 13

e-mail: joanna.przybek-skrzypecka@wum.edu.pl

ORCIDJoanna Przybek-Skrzypecka – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7015-0931>Cytować jako: Przybek-Skrzypecka J. A minor procedure with major implications: eyelid margin hygiene in everyday ophthalmological practice. *Ophthatherapy*. 2026; 13(1): A0016.**Piśmiennictwo**

1. Kudasiewicz-Kardaszewska A, Grant-Kels JM, Grzybowski A. Meibomian gland dysfunction and blepharitis: A common and still unsolved ophthalmic problem. *Clin Dermatol*. 2023; 41(4): 491-502.
2. Doan S, Zagorski Z, Palmares J et al. Eyelid Disorders in Ophthalmology Practice: Results from a Large International Epidemiological Study in Eleven Countries. *Ophthalmol Ther*. 2020; 9(3): 597-608.
3. Hassanzadeh S, Varmaghani M, Zarei-Ghanavati S et al. Global Prevalence of Meibomian Gland Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021; 29(1): 66-75.
4. Rim TH, Kang MJ, Choi M et al. Ten-year incidence and prevalence of clinically diagnosed blepharitis in South Korea: a nationwide population-based cohort study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 45(5): 448-54.
5. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J et al. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom (Auckl)*. 2018; 10: 57-63.
6. Schechter B, Mah F. Optimization of the Ocular Surface Through Treatment of Ocular Surface Disease Before Ophthalmic Surgery: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2022; 11(3): 1001-5.
7. Varu DM, Rhee MK, Akpek EK et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology*. 2019; 126(1): P94-P169.
8. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D. et al. Management of ocular allergy. *Allergy*. 2019; 74(9): 1611-30.
9. Gomes PJ. Trends in prevalence and treatment of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14(5): 451-6.
10. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(4): 1922-9.
11. Jones L, Downie LE, Korb D et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017; 15(3): 575-628.
12. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013; 310(16): 1721-9.
13. Donaldson K, Parkhurst G, Saenz B et al. Call to action: treating dry eye disease and setting the foundation for successful surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2022; 48(5): 623-9.
14. Miura M, Inomata T, Nakamura M et al. Prevalence and Characteristics of Dry Eye Disease After Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol Ther*. 2022; 11(4): 1309-32.
15. Chuang J, Shih KC, Chan TC et al. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43(12): 1596-607.
16. 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.
17. Rocha KM, Farid M, Raju L et al. Eyelid margin disease (blepharitis and meibomian gland dysfunction): clinical review of evidence-based and emerging treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2024; 50(8): 876-82.

Konflikt interesów:

Brak.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

Treść przedstawiona w artykule jest zgodna z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE i zharmonizowanymi wymogami 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.