

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Akių rosacea**

**Ocular rosacea**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Ema Žemionytė** VI kursas, 10 gr.

Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos institutas: Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika**

Darbo vadovas          Doc. Rimvydas Stanislovas Ašoklis

Katedros arba Klinikos vadovas          Prof. Dr. Eugenijus Lesinskas

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas [ema.zemionyte@mf.stud.vu.lt](mailto:ema.zemionyte@mf.stud.vu.lt)

## TURINYS

SANTRAUKA.....	2
ABSTRACT.....	2
ĮVADAS .....	3
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA .....	4
LIGOS APRAŠYMAS .....	4
LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA .....	5
Imuninės sistemos disfunkcija .....	6
Kraujagyslių kontrolės dereguliacija .....	7
Meibomo liaukų funkcijos sutrikimas .....	8
Užsikrėtimas Demodex erkutėmis .....	9
Ultravioletinė spinduliuotė – vienas iš akių rožinės trigerių .....	9
Neuronų ir neurovaskulinės sistemos dereguliacija.....	10
Genetinis polinkis .....	11
GYDYMO METODAI .....	11
Akių vokų higiena.....	12
Demodikozės gydymas .....	12
Gydymas antibiotikais .....	12
Gydymas biologiniais preparatais.....	15
Chirurginis gydymas.....	15
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	16
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	17

## SANTRAUKA

### Įvadas

Rožinė – tai lėtinė uždegiminė veido odos liga, pasižyminti sudėtinga etiologija ir daranti įtaką sergančiųjų gyvenimo kokybei. Akių rožinė yra viena iš šios ligos formų ir gali pasireikšti blefaritu, meibomitu, junginės hiperemija, sausų akių sindromu bei ragenos neovaskuliarizacija, ragenos išplonėjimu ir ragenos opomis. Komplikacijos, kuomet yra sunkus ragenos pažeidimas, gali sukelti regos praradimą.

### Darbo problema ir tikslas

Rožinė sergančių pacientų akių simptomai yra stebėtinai dažni, tačiau ši ligos forma neretai lieka nediagnozuota. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama akių rožinės pasireiškimui, tačiau ši liga vis dar išlieka tarpdisciplininis iššūkis dermatologams, oftalmologams ir alergologams. Iki šiol akių ir odos rožinė diagnozuojama, remiantis tik odos ir akių ligos požymių stebėjimu ir interpretavimu. Šio darbo tikslas yra remiantis šiandienos įrodymais apžvelgti ir identifikuoti akių rožinės atsiradimo priežastis, klinikinį pasireiškimą ir efektyviausius gydymo metodus.

### Išvados

Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra itin svarbūs, siekiant išvengti grėsmingų komplikacijų regėjimui ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Pagrindiniai akių rožinės patofiziologijos elementai yra: uždegimas, užsikrėtimas *Demodex* erkutėmis ir meibomo liaukų funkcijos sutrikimas. Pagrindiniai pacientų skundai yra akių sudirgimas, svetimkūnio jausmas akyse, akių paraudimas bei akių sausumas. Daugeliu atveju akių paviršiaus uždegimą galima suvaldyti laiku diagnozavus ligą ir taikant tinkamą medikamentinį gydymą. Klasikinis akių rožinės gydymas dažniausiai apima akių vokų higieną, sausų akių gydymą dirbtinėmis ašaromis bei vietinius arba sisteminius antibiotikus.

Raktažodžiai: akių rožinė, akių rožinės patofiziologija, akių rožinės klinikinis pasireiškimas, akių rožinės gydymas.

## ABSTRACT

### Introduction

Rosacea is a chronic inflammatory disease of the facial skin with complex etiology that affects the quality of life of patients. Ocular rosacea is one of the forms of this disease and can

clinically present with blepharitis, meibomitis, conjunctival hyperaemia, dry eye syndrome, corneal neovascularisation and corneal ulcers. Complications with severe corneal damage can lead to the loss of vision.

The aim and the relevance of the study

Ocular symptoms are surprisingly common in patients with rosacea, however this form of the disease remains highly undiagnosed. In recent years, increasing attention has been paid to the presentation of ocular rosacea, although the disease still remains a challenge for dermatologists, ophthalmologists and allergologists. To date, the diagnosis of ocular rosacea has been solely based on the observation and interpretation of skin and ocular signs. The aim of this paper is to review and identify the causes, clinical presentation and the most effective therapeutic approaches to ocular rosacea based on current evidence.

Conclusion

An early diagnosis and appropriate treatment are essential to avoid visual threatening complications and to improve patients quality of life. The main elements of pathophysiology of ocular rosacea are inflammation, infection with *Demodex* mites and meibomian gland dysfunction. The main complaint of patients are eye irritation, foreign body sensation, redness and dryness of the eyes. Inflammation can be controlled with timely diagnosis and appropriate medical treatment. Effective treatment of ocular rosacea usually includes eyelid hygiene, treatment of dry eyes with artificial tears and local or systemic antibiotics.

Keywords: ocular rosacea, pathophysiology of ocular rosacea, clinical presentation of ocular rosacea, treatment of ocular rosacea.

## ĮVADAS

Rožinė yra lėtine, uždegiminė liga, dažniausiai paveikianti veido odos centrinę dalį (žandus, smakrą, nosį ir centrinę kaktos dalį.) Jai būdingas paraudimas, trumpalaikiai arba nuolatiniai bėrimai, uždegiminės papulės ir pustulės, telangiektazijos ir pakitimai akyse (1). Nors dažniausiai ši liga pasireiškia odos pažeidimais, akių pažeidimai randami 58-72% pacientų, sergančių rožine (2). Maždaug 20% pacientų akių pažeidimo požymiai atsiranda anksčiau už dermatologinius požymius (2,3). Akių rožinės požymiai yra priekinis blefaritas, meibomitas, pasikartojanti chalazija, akių vokų eritema ir telangiektazija, junginės hiperemija ir ragenos vaskuliarizacija (1,2,4). Komplikacijos, kuomet yra sunkus ragenos pažeidimas, gali sukelti

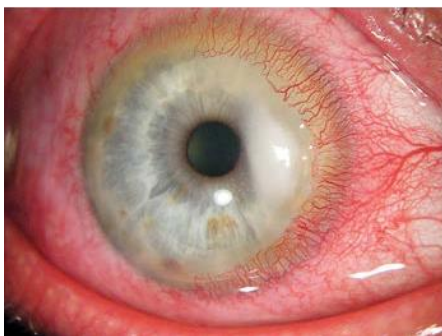
regėjimo praradimą (5). Šio darbo tikslas yra remiantis šiandienos įrodymais apžvelgti ir identifikuoti akių rožinės atsiradimo priežastis, klinikinį pasireiškimą ir efektyviausius gydymo metodus.

## LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

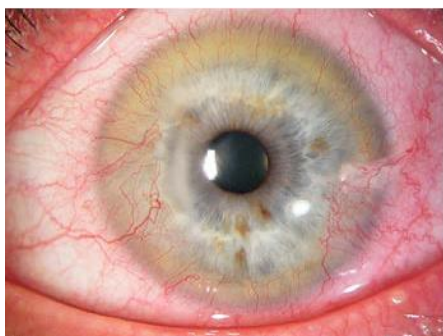
Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje naudojant šiuos raktažodžius bei jų derinius: „rosacea“, „ocular rosacea“, „pathogenic mechanisms“, „pathogenesis“, „clinical findings“, „treatment“, „therapeutical management“, „patient characteristics.“

## LIGOS APRAŠYMAS

Rožinė yra lėtinė, uždegiminė odos liga, dažniausiai pažeidžianti riebalines liaukas, ypač centrinėje veido dalyje. Jai būdingas veido paraudimas, eritema, teleangiaktazijos, uždegiminės papulės, kartais jungiamojo audinio hipertrofija ir akių pažeidimas (1). Pagal klinikinį pasireiškimą Nacionalinis Ekspertų Komitetas (*angl. National Committee of Experts*) ją suskirstė į keturis potipius: eritemine-teleangiaktazine rožine, papulopustuline rožine, rinofima ir akių rožine (6). Rožine serga apie 10% bendros populiacijos gyventojų, iš kurių didžiausia rizika sirgti yra šviesiaodžiams (7). Ligos sunkumas priklauso nuo paciento lyties ir amžiaus: rožinė tris kartus dažniau pasireiškia moterims nei vyrams, tačiau sunkesnės ligos formos yra būdingos vyrams ir jaunesniems pacientams, o tai rodo, kad sunkesnės ligos formos pasireiškia anksčiau arba tai kad laikui bėgant šiai ligai yra būdinga teigiama dinamika (8). Akių rožinės požymiai pasireiškia net apie 50% pacientų, sergančių odos formomis ir jai būdingas akių paviršiaus audinių uždegimas, įskaitant vokus (blefaritas, chalazija, meibomitas), akių junginę (konjuktyvitas), rainele (iritas ir iridociklitas) bei rageną (9,10). Sunkiausiai akių rožinės atvejais, lėtinis ragenos pažeidimas gali sukelti ragenos neovaskuliarizaciją, ragenos perforacijas ir ragenos opas, dėl kurių pablogėja ragenos skaidrumas ir gali būti prarandamas regėjimas (11–13).



1 paveikslas. Paviršinė žiedinė ragenos neovaskuliarizacija su ragenos infiltracija (pažymėta rodykle) dešinėje akyje (75).



2 paveikslas. Paviršinė žiedinė ragenos neovaskuliarizacija ir junginės sukibimas su rageną, sukeltas ragenos uždegimo (75).

Iki šiol rožinė diagnozuojama, remiantis odos ir akių ligos požymių stebėjimu ir interpretavimu. Daugeliui pacientų būdingi tiek akių, tiek odos požymiai, tačiau kai kuriems pacientams gali būti tik akių požymiai, kas gali apsunkinti diagnozės nustatymą (14–16).

Ludwig Maximilian universiteto mokslininkai apklausė 777 pacientus, sergančius rožine, apie jų odos ir akių simptomus. Didžioji pacientų dalis pranešė apie akių simptomus (51,4%), įskaitant akių paraudimą (44,9%), niežėjimą (46,9%), šerpetojimą (77,4%) ir akių sausumą (27,1%) (17). Nors rožinės etiologija iki galo nėra aiški, jos patogenezę lemia imuninės sistemos disfunkcija, uždegiminė reakcija į odos mikroorganizmus, užsikrėtimas *Demodex folliculorum* bei *D. brevis*, genetinis polinkis ir aplinkos veiksniai (UV spinduliuotė, temperatūros pokyčiai) (18,19). Ligos eigą taip pat gali pabloginti karštas, šaltas oras, aštrus maistas ir stresas (20). Akių rožinei gydyti gali būti naudojami skirtingi gydymo metodai ir būdai, įskaitant vietinius steroidus, vietinius antibiotikų lašus ir tepalus bei sisteminius antibiotikus (5,21–25). Kadangi šiems pacientams dažnai kartu pasireiškia sausų akių sindromas, gali prireikti ir sausų akių gydymo dirbtinių ašarų lašais, žele ar tepalu (24). Ankstyvas akių rožinės nustatymas padėtų tinkamai valdyti ligą, pasiekti geresnių gydymo rezultatų ir išvengti komplikacijų.

### **LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA**

Akių ir odos rožinės atsiradimo mechanizmai vis dar nėra iki galo aiškūs, tačiau pastaraisiais dešimtmečiais, moksliniuose straipsniuose yra akcentuojama daugiafaktorinė patogenezė su genetiniu polinkiu (26). Manoma, kad ligą gali sukelti arba pabloginti daugelis ją sukeliančių bei pabloginančių veiksnių: ultravioletinių spindulių poveikis, vietinė uždegiminė reakcija į odos mikroorganizmus (ypač susijusi su *Demodex* erkučių užsikrėtimu), temperatūros pokyčiai, karštas oras, šaltas oras, aštrus maistas bei stresas (25). Akių rožinės

patofiziologijoje dalyvauja šie elementai: genetinis polinkis, imuninės sistemos sutrikimas, uždegimas, *Demodex* erkutės ir meibomo liaukų funkcijos sutrikimas (27). Šie veiksniai sąveikauja tarpusavyje ir lemia akių rožinei būdingų pažeidimų formavimąsi (27).

Dabartinėse hipotezėse daugiausia dėmesio skiriama imuninės, kraujagyslių ir neurovaskulinės sistemų disfunkcijai, kuri, regis, yra pagrindinė patogenezės priežastis, sukeliama mikrobinių ar fizinių dirgiklių (20).

### Imuninės sistemos disfunkcija

Imuninės sistemos disfunkcija yra vienas iš esminių rožinės patofiziologijos bei ją sąlygojančių veiksnių (27). Rožinės patogenezėje dalyvauja tiek įgimtas, tiek įgytas imunitetas (27). Epidermio barjeras yra svarbi įgimto imuniteto dalis, kuris saugo mūsų organizmą nuo patogenų invazijos bei vandens praradimo (27). Dėl šio barjero sutrikimo, rožine sergantys pacientai netenka transepiderminio vandens, dėl ko epidermio pH tampa labiau šarminis (27). Įgyto imuniteto ląstelės, gaudamos signalą kad patogenas patenka į vartus, gamina fermentus ir citokinus, kurie dar labiau sutrikdo audinių barjerą ir meibomo liaukų funkciją (27). Įgimtoji imuninė sistema išreiškia atpažinimo receptorius, kuriais ji aptinka su patogenais susijusius epitopus (20). Suveikus įgimtam imunitetui, padidėja prouždegiminių citokinių ir antimikrobinių peptidų (20). Įgimtą imuninę sistemą gali sužadinti daug veiksnių, pavyzdžiui, stresas, karšta temperatūra, alkoholio vartojimas, karšti gėrimai ir aštrus maistas (1,28). Įvairių odos ląstelių, įskaitant keratinocitus, makrofagus ir putliąsias ląsteles, paviršiuje yra ekspresuojami TLR (*angl. Toll-like receptor*) – Toll baltymo receptoriai, kurie atpažįsta fizinius ir cheminius dirgiklius ar mikrobų patogenus (29). Įgimto imuninio atsako skatinimas TLR stimuliacija sukelia kontroliuojamą ir ribotą NF- $\kappa$ B (*angl. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) aktyvaciją ir vėlesnę citokinių, chemokinių ir antimikrobinių peptidų gamybą (30). Toll baltymo receptorių taip pat yra ir akių paviršiuje, TLR-2 ir TLR-4 receptoriai yra ragenos, limbo ir junginės epitelio ląstelėse (31,32). Pacientų, sergančių akių rožine, vokų biopsijoje TLR-4 receptorių raiška buvo gerokai padidėjusi, palyginti su sveikais asmenimis (33). Didelis TLR-2 ir TLR-4 receptorių kiekis aptiktas ir įvairiose akių paviršiaus ligose, įskaitant sausų akių sindromą, kuris taip pat yra ir vienas iš akių rožinės ligos požymių (34). Atlikais tyrimais yra įrodyta, kad aktyvuota TLR-4 receptorių ekspresija tuo pačiu skatina ir TLR-2 receptorių aktyvaciją, kuri kartu sustiprina iNOS (*angl. Inducible Nitric Oxide Synthase*) transkripciją (35).

Naudojant graužikų sausų akių ligos modelį TLR-4 receptorių ekspresija buvo gerokai padidėjusi, o TLR-4 slopinimas sumažino akių sausumo laipsnį, IL-1 $\beta$ , IL-6 ir TNF- $\alpha$  ekspresiją bei CD4(+) T ląstelių infiltraciją ragenoje (36). Šie rezultatai rodo, kad TLR-4 dalyvauja akių paviršiaus uždegiminėse reakcijose. Be to, TLR-2 raiška buvo padidėjusi junginės ir ragenos ląstelėse bei ašarų liaukose (37). Pastebėta, kad rožine sergančių pacientų akių vokų biopsijoje yra NF- $\kappa$ B baltymų komplekso reikšmingas padidėjimas (38). Be to, palyginti su sveikais asmenimis, rožine sergantiems pacientams buvo nustatytas padidėjęs MAPK (angl. *Mitogen-activated protein kinase*), p38 baltymo ir Erk (angl. *extracellular signal regulated kinase*), veikiančiomis kartu su NF- $\kappa$ B faktoriumi ir reguliuojančios imuninį atsaką, kiekis (38). Rožine sergančių pacientų ašarose yra stebimas padidėjęs IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-16, TNF- $\alpha$ , MCP-1 (angl. *Membrane cofactor protein*), MMP-8 ir MMP-9 (angl. *Matrix metalloproteinase*) uždegiminių faktorių kiekis (39). IL-1 gali padidinti MMP-9 gamybą ir aktyvumą, o tai prisideda prie vokų ir akių paviršiaus dirginimo, epitelio defektų, ragenos opų ir ragenos neovaskuliarizacijos atsiradimo rizikos (16).

#### Kraujagyslių kontrolės dereguliacija

Ragenos neovaskuliarizacija yra viena iš sunkių akių rožinės komplikacijų. Šią būklę apibūdina naujų kraujagyslių atsiradimas, kurios išsivysto iš jau egzistuojančių kraujagyslių ir išsiskverpia į kraujagyslių neturinčią rageną dėl proangiogeninių ir antiangiogeninių veiksnių pusiausvyros sutrikimo (40). Nenormalus kraujagyslių augimas ir dėl to atsiradęs ragenos drumstumas turi įtakos ragenos skaidrumui (40). Ragenos neovaskuliarizacija yra susijusi su ragenos endotelio ląstelių, Langerhanso ląstelių, makrofagų ir uždegiminių ląstelių gaminamais TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6 citokiniais ir proangiogeniniais veiksniais, tokiais kaip VEGF (angl. *Vascular endothelial growth factor*) ir FGF (angl. *Fibroblast growth factor*) (41). VEGF reguliuoja MMP gamybą ir skatina naujų kraujagyslių formavimąsi, o uždegimas dar labiau sustiprina angiogeninę kaskadą (41). Fiziologinėje būklėje ragenos avaskuliarškumą palaiko tirpios VEGF formos, VEGF-R1 ir 3, kurios veikia kaip endogeniniai VEGF proangiogeninio poveikio blokatoriai (40). Nustatyta, kad citokinai IL-6 ir IL-17 prisideda prie ragenos neovaskuliarizacijos atsiradimo, skatindami VEGF gamybą (34). Angiotenzinas II jungiasi su IL-6 ir skatina VEGF indukciją (34). Taip pat, pastebėta, kad kultivuojamuose fibroblastuose IL-17 skatina VEGF gamybą, todėl ši molekulė siejama su angiogeneze ir rožinės atsiradimu (42). Angiogeneze ir uždegimas veiksiami kartu,



sustiprina vienas kito poveikį (43). VEGF pasižymi ir angiogeniniu, ir uždegimą skatinančiu poveikiu (44). Akių rožine sergantys pacientai taip pat buvo tirti dėl leukocitų sukibimo molekulių raiškos ir pasiskirstymo ląstelėse (45). Pacientų, sergančių akių rožine, junginės biopsijose nustatyta LFA-1 (angl. *Lymphocyte function-associated antigen-1*), jo ligando ICAM-1 (angl. *Intercellular adhesion molecule 1*) ir VCAM-1 (angl. *Vascular cell adhesion protein 1*) ekspresija, kuri rodo perivaskulinį uždegiminių ląstelių pasiskirstymą, lyginant su kontroline grupe (45). CD105 (angl. *Endoglin*) dalyvauja angiogenezėje ir kraujagyslių pertvarkyme (33). Nustatytas padidėjęs šio glikoproteino kiekis, akių rožinės pacientams, su uždegimine aktyvacija (33). Taigi, šių molekulių raiška skatina leukocitų migraciją, prisideda prie imuninio atsako ir naujų kraujagyslių formavimosi (33).

### Meibomo liaukų funkcijos sutrikimas

Meibomo liaukos yra riebalinės liaukos, esančios apatinių ir viršutinių vokų epidermyje, kurios išskiria ašarų lipidus (34). Jos atlieka svarbų vaidmenį akių paviršiaus homeostazėje ir ašarų plėvelės stabilume (34). Bet koks meibomo liaukų funkcijos sutrikimas lemia prastą akies paviršiaus lubrikaciją ir gali pasireikšti akių paraudimu, vokų krašto patinimu ir konjuktyvitu (34). Meibomo liaukų disfunkcija yra dažniausia sausų akių sindromo, kuris yra ir vienas iš akių rožinės simptomų, priežastis (46). Ašarų plėvelės nestabilumas lemia akies paviršiaus epitelio pažeidimą, todėl pradeda gamintis uždegiminiai citokinai, kurie dar labiau sustiprina akies paviršiaus uždegimą ir pablogina meibomo liaukų funkciją (47). Nustatyta, kad akių rožine sergantiems pacientams yra susilpnėjusi ašarų gamyba bei sumažėjęs klirensas (48). Taip pat, pastebėta, kad kuo mažesnis pacientų ašarų klirensas, tuo yra didesnė IL-1 $\alpha$  ir MMP-9 koncentracija (49). Buvo atliktas genų raiškos tyrimas su meibomo liaukomis, išskirtomis iš pacientų, turinčių meibomo liaukų disfunkciją. Įrodyta, kad SPRR (angl. *Small proline-rich proteins*), A8 ir A9 - kalcį ir cinką surišantys baltymai dalyvauja epidermio vystymesi ir keratinizacijos procese (50). Taigi, jie gali būti susiję su hiperkeratinizacija, kuri stebima pacientuose su meibomo liaukų disfunkcija (50). Taip pat, šie baltymai dalyvauja uždegiminiuose procesuose, skatindami leukocitų migraciją į uždegimo vietą ir prouždegiminių veiksnių išsiskyrimą (51). Šios molekulės yra iš dalies atsakingos už akių rožine sergančių pacientų akių ir vokų kraštų uždegimo skatinimą (51).

## Užsikrėtimas *Demodex* erkutėmis

*Demodex* erkutės yra dar vienas iš veiksnių, susijusių su akių ir odos rožinės atsiradimu ir paūmėjimu (34). *Demodex folliculorum* ir *Demodex brevis* yra dvi aprašytos rūšys, kolonizuojančios žmogaus odą (34). *D. folliculorum* yra aptinkama plaukų folikuluose, o *D. Brevis* – daugiausia riebalinėse ir meibomo liaukose (34). Šios erkutės paprastai nesukelia problemų, nebent jų būna didelis kiekis ( $\geq 5$  erkių/cm<sup>2</sup>) arba jos patenka į dermą (52). Uždegiminę reakciją gali sustiprinti bakterijos, pavyzdžiui, *Bacillus oleronius*, išsiskiriančios iš mirštančių erkių, sukeldamos uždegiminių ląstelių, ypač neutrofilų, chemotaksį (53). Išskiriami uždegimą skatinantys veiksniai pritraukia dar daugiau uždegiminių ląstelių į audinius ir sustiprina uždegiminę reakciją (20). Žinoma, kad oftalmologijoje *Demodex* erkutės taip pat sukelia lėtinį blefaritą, akių junginės uždegimą, ragenos pažeidimus ir meibomo liaukų funkcijos sutrikimus, kurie yra būdingi akių rožinei (54). *D. folliculorum* yra randamos blakstienų folikuluose ir sukelia priekinį blefaritą, susijusį su blakstienų ligomis (55). *D. Brevis* randama blakstienų riebalinėse liaukose ir meibomo liaukose ir siejama su užpakaliniu blefaritu, meibomo liaukų disfunkcija ir keratokonjunktivitu (55). Šie reiškiniai gali išplisti į junginę ir rageną, sėkmingai atvejais sukeldami keratitą ir ragenos neovaskuliarizaciją, todėl pacientams gali pablogėti regėjimas (56). Uždegimo išplitimas į junginę ir rageną priklauso ne tik nuo šeimininko uždegiminės reakcijos stiprumo, bet ir nuo *Demodex* užkrėtimo vietos atstumo (56). Nustatyta, kad pacientams, sergantiems akių rožine su ragenos komplikacijomis, *D. Brevis* erkučių skaičius yra gerokai didesnis, palyginti su pacientais, kuriems nėra ragenos pažeidimų (57). Šis pastebėjimas patvirtina faktą, kad *D. brevis* daugiausia aptinkama meibomo liaukose ir gali pasiekti junginės ir ragenos audinius (57). Pastebėta, kad *Demodex* erkučių eradikacija buvo susijusi su ašarų citokinų IL-1 $\beta$  ir IL-17 sumažėjimu, o tai rodo prouždegiminį erkučių poveikį (58). Gydant vietiniu 1% ivermektinu, buvo stebimas sumažėjęs erkučių tankis ir ženkliai pagerėjo klinikiniai odos ir akių požymiai (59). Be to, pastebėtas reikšmingas LL-37, IL-8 ir TLR-2 kiekio sumažėjimas (59).

Ultravioletinė spinduliuotė – vienas iš akių rožinės trigerių

Ultravioletinė spinduliuotė taip pat turi įtakos rožinės patogenezėje. UV spindulių sukeltas akių pažeidimas įrodytas įvairiais tyrimais (34). UVB spinduliuotė labiausiai veikia akies

rageną, kuri sugeria apie 90% UVB spinduliuotės (60). UV spinduliuotė sukelia uždegiminę reakciją, pavyzdžiui, stromos paburkimą, kuri lydi didelė leukocitų infiltracija (61). Kaip ir odoje, taip ir akyse UVB spinduliuotė gali paskatinti ROS (angl. *Reactive oxygen species*) ir prouždegiminių citokinų gamybą (62). Įrodyta, kad UVB spinduliuotė padidina ragenos ir junginės epitelio ląstelių IL-6 ir IL-8 sekreciją in vitro (63). Tačiau iki šiol nei vienas tyrimas tiesiogiai nesusiejo UV spindulių poveikio su imuninio uždegimo mechanizmu akių rožinės atveju. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad akis apšvitinus UVB spinduliais, gyvūnų VEGF ekspresija padidėja, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnais (64). Dėl UVB spinduliuotės poveikio akims sumažėja ragenos inervacija, pakinta sensorinių nervų tankis ir morfologija, todėl pažeidžiami nervai ir ragenos epitelis (65).

#### Neuronų ir neurovaskulinės sistemos dereguliacija

Rožine sergantys pacientai jautriai reaguoja į tokius dirgiklius kaip šaltis, karštis, ultravioletinė spinduliuotė, stresas, o tai rodo, kad sensorinė ir autonominė nervų sistemos yra svarbios ligos patogenezėi (34). Jutiminiai ir autonominiai nervai yra svarbūs kontroliuojant imunitetą ir kraujagyslių dinamiką (34). Dauguma pirmiau aprašytų aplinkos veiksnių suaktyvina TRP (angl. *Transient Receptor Potential*) – neselektyvių katijonų kanalų, pralaidžių Ca<sup>2+</sup> jonams, šeimą, atliekančią jutimines ir signalines funkcijas visame organizme ir reaguojančią į terminius, cheminius ir mechaninius dirgiklius (34). Akis yra inervuojama trijų tipų nervais – sensoriniais, simpatiniais ir parasimpatiniais (34). Keliose literatūros publikacijose buvo nagrinėtas TRP kanalų ir neuromediatorių dalyvavimas akies veikloje, tačiau iki šiol nėra tyrimų, kuriuose šios molekulės būtų tiesiogiai susijusios su akių rožine (34). Rageną yra tankiai inervuota sensorinių nervinių skaidulų iš trišakio nervo, kuris per limbą patenka į ragenos stromą ir inervuoja ragenos epitelį (34). Ragenos inervacija lemia didelį jautrumą fiziniams ir cheminiams dirgikliams (64). Žmogaus ragenos sensorinių nervų galūnėlėse išreikšti skirtingi TRP kanalų potipiai, įskaitant TRPV-1-4, TRPA-1 ir TRPM-8 bei junginės TRPV-1, 2 ir 4 (65). Įrodyta, kad TRPV-1 ir TRPA-1 potipiai dalyvauja ragenos žaizdų gijime, skatindami ląstelių proliferaciją ir migraciją, fibrozę, neovaskuliarizaciją ir uždegimą su prouždegiminių citokinų, įskaitant IL-6 ir IL-8, išsiskyrimu per p38 ir Erk MAPK signalinį kelią ir NF-κB aktyvavimą (66). Tyrimai parodė, kad šalčiui jautrūs TRPM-8 kanalai, išreikšti akių vokuose ir ragenoje, yra susiję su neuropatiniu skausmu ir akių sausumu (67). Pastaruoju metu TRPV-1 ir TRPA-1 jonų kanalai taip pat yra siejami su sausų

akių liga (68). Taikant sausų akių modelį, stimuliuojant akis TRPA-1 agonistu, buvo pastebėta, kad ašarų sekrecija sumažėjo 50% ir žymiai padidėjo spontaninis mirksėjimas (68). TRPV receptoriai ir neuropeptidai yra susiję su rožinės patologijos per neurogeninį uždegimą (69). Akių ragenos skaidulose buvo aptikti neurotransmiteriai SP (angl. *Substance P*) ir CGRP (angl. *Calcitonin gene-related peptide*) (70). SP neurotransmiteris dalyvauja neurowždegiminiuose procesuose, moduliuoja nociceptinio signalo apdorojimą ir dalyvauja ragenos žaizdų gijime (70). Taigi, TRPV-1 gali padidinti SP ir CGRP išsiskyrimą ragenoje, lygiai taip pat kaip ir odoje (66). Iš ragenos nervų išsiskiriantys SP ir CGRP prisideda prie vietinio neurogeninio uždegimo atsako vystymosi (71).

## Genetinis polinkis

Rožinės atsiradimui taip pat turi įtakos ir genetinė predispozicija. Genetinis tyrimas GWAS (angl. *Genome-wide association study*) parodė, kad rožinė yra susijusi su trimis HLA (angl. *Human Leukocyte Antigen*) II klasės aleliais – molėkulėmis, pateikiančiomis antigenus imuninėms ląstelėms (72). Nustatytas mutacinis polimorfizmas geno, kuris koduoja GST (angl. *Glutathione S-transferase*), dalyvaujančią ląstelių apsaugoje nuo oksidacinio streso (73). Genotipai GSTM1 (angl. *Glutathione S-transferase Mu 1*) ir GSTT1 (angl. *Glutathione S-transferase theta 1*) yra susiję su didesne rizika susirgti rožine (73). ROS padidėjimas arba antioksidacinio potencialio sumažėjimas yra dvi rožine sergantiems pacientams būdingos savybės, kurios gali būti susijusios su GST geno polimorfizmu (73).

## GYDYMO METODAI

Akių rožinė gali pasireikšti įvairiais oftalmologiniais pažeidimais – nuo vokų krašto uždegimo ir blefarito iki rimtų ragenos pažeidimų (13). Dėl pavėluotai nustatytos diagnozės gali atsirasti lėtinis uždegimas, kuris gali sukelti svarbių regėjimo pasekmių rožine sergantiems pacientams (13). Akių rožinės požymiai gali pasireikšti prieš odos pokyčius arba po jų, tačiau dažniausiai jie vystosi kartu (13). Ragenos pažeidimai būna sunkesni ir gali pasireikšti tokiais požymiais kaip keratopatija, ragenos vaskuliarizacija, ragenos išplonėjimu ir perforacija (74). Kartais atsiranda ragenos epitelio cistų, kurios gali plyšti ir formuoti opos bei pasikartojančios ragenos epitelio erozijos, kurios yra labai atsparios gydymui (74).

## Akių vokų higiena

Lengvos eigos akių rožine galima gydyti karštais kompresais, kūdikių šampūnu akių vokų higienai ir dirbtinėmis ašaromis, o ilgalaikiam komfortui užtikrinti galima naudoti intensyvesnį gelio ar tepalo pavidalo lubrikantą (76). Atlikta tyrimų, rodančių, kad taikant vien tik akių vokų higieną ir vietinį antibiotikų vartojimą, mažėja vietinis meibomo liaukų uždegimas (77).

## Demodikozės gydymas

Tradiciniai blefarito gydymo būdai neišnaikina *Demodex* erkučių, todėl ši būklė dažnai išlieka nutraukus gydymą (78). Užsikrėtimo nuo *Demodex* gydymo metu yra siekiama sumažinti erkučių skaičių, kadangi visos erkučių populiacijos išnaikinti yra neįmanoma (78). Arbatmedžio aliejus šiuo metu yra pagrindinis gydymo būdas nuo *Demodex*, tiek klinikose, tiek namuose (79). Terpinen-4-olis – terpenas, pasižymintis antimikrobinėmis, priešgrybelinėmis, antivirusinėmis, antiseptinėmis savybėmis, yra arbatmedžio aliejaus veiklioji medžiaga (79). Tyrimais įrodyta, kad 5% (tepant ant akių vokų du kartus per dieną) ir 50% (tepant vieną kartą per savaitę) arbatmedžio aliejaus koncentracija veiksmingai mažina užsikrėtimą *Demodex* erkutėmis, kai juo tepami vokai ir blakstienų folikulai (80).

Kad vokų valiklis su arbatmedžio aliejumi būtų veiksmingas ir erkės negalėtų dėti kiaušinėlių, būtina, kad jis visiškai padengtų blakstienų pagrindą (81). Pacientams turėtų būti nurodyta naudoti servetėles ant blakstienų, kaktos, antakių ir skruostų, nes visose šiose vietose taip pat gyvena *Demodex* erkutės (79). Įrodyta, kad 38% koncentracijos arbatmedžio aliejus veiksmingai sumažina *Demodex* kiekį per 4 savaites (80). Nors arbatmedžio aliejus yra veiksmingas, tačiau gali sukelti dirginimą ir alergines reakcijas, tuomet jį galima pakeisti 1% ivermektino kremu (59). Įrodyta, kad 1% vietinis ivermektino kremas, naudojant 15 min. vieną kartą per savaitę kartu su vokų higiena, buvo veiksmingas gydant *Demodex* blefaritą (82).

## Gydymas antibiotikais

Peroralinis doksiciklinas yra jau seniai naudojamas akių rožinei gydyti ir pasižymi priešuždegiminėmis ir antiangiogeninėmis savybėmis (83). Doksiciklinas slopina neutrofilų chemotaksį, angiogenezę, limfocitų proliferaciją ir blokuoja matrikso metaloproteinazės aktyvumą bei kolagenazės ir lipazės gamybą (25). Palyginti su kitais tetraciklinais, doksiciklinas turi mažiau šalutinių poveikių (84). Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 15

akių rožine sergančių pacientų, taikant 40 mg doksiciklino dozę vieną kartą per parą, akių nusiskundimai pastebimai sumažėjo 80% pacientų (84). Tačiau norint nustatyti mažų dozių doksiciklino veiksmingumą akių rožinės gydymui, būtina atlikti tyrimus, kuriuose dalyvautų daugiau pacientų. Taip pat, daugeliui pacientų, nutraukus tetraciklino vartojimą, vėl pasireiškia ligos paūmėjimas (76). Ilgalaikis tetraciklinų vartojimas taipogi gali sukelti virškinamojo trakto šalutinius poveikius, dėl kurių gali tekti nutraukti vaisto vartojimą (76). Vietinis ciklosporinas neretai yra naudojamas monoterapijoje arba kaip adjuvantas, gydant meibomitą ir yra pasižymintis priešuždegiminiu poveikiu (76). Buvo pastebėta, kad 0,05% vietinio poveikio ciklosporino tirpalas slopina aktyvius limfocitus junginėje, mažina uždegimą ir didina ašarų gamybą (24). Ciklosporinas yra ciklinis polipeptidas ir imunomodulatorius, slopinantis T ląstelių aktyvaciją ir uždegiminių citokinų indukciją (85). „Ankara Atatürk Training and Research hospital“ atlitame tyrime, kuriame buvo lyginamas vietinio ciklosporino ir peroralinio doksiciklino poveikis, buvo nustatyta, kad ciklosporinas, palyginti su geriamuoju doksiciklinu, reikšmingiau malšino ligos simptomus, vokų uždegimą ir labiau pagerino ašarų funkcijos tyrimų rezultatus (83). Devyniolikai pacientų du kartus per parą buvo skiriamas vietinis ciklosporinas, o kitai devyniolikai pacientų buvo skiriamas geriamasis doksiciklinas po 100mg du kartus per parą, o kitus du mėnesius – vieną kartą per parą (83). Simptomų ir požymių balai, akių paviršiaus ligos indekso klausimynas ir ašarų funkcijos tyrimai buvo vertinami pradžioje ir kas mėnesį 3 mėnesius, po trijų mėnesių rezultatai buvo lyginami su pradiniais (83). Rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Simptomų, vokų požymių ir ragenos požymių ciklosporinu ir doksiciklinu gydomų pacientų grupėse palyginimas pradžioje gydymo ir praėjus 3 mėn. po gydymo (83)

Simptomų, vokų požymių ir ragenos požymių ciklosporinu ir doksiciklinu gydomų pacientų grupėse pradžioje gydymo ir praėjus 3 mėn. po gydymo				
Pacientų požymiai ir simptomai	Ciklosporinas (n= 19)		Doksiciklinas (n= 19)	
	Pradžioje	Po 3 mėn	Pradžioje	Po 3 mėn
Deginimo pojūtis	19 (100%)	4 (21.1%)	19 (100%)	14 (73.7%)
Gelimo pojūtis	19 (100%)	4 (21.1%)	19 (100%)	14 (73.7%)
Niežulys	11 (57.9%)	4 (21.1%)	16 (84.2%)	8 (42.1%)
Fotofobija	19 (100%)	2 (10.5%)	18 (94.7%)	4 (21.1%)
Akių raudonis	18 (94.7%)	4 (21.1%)	19 (100%)	9 (47.3%)
Susiliejęs vaizdas	8 (42.1%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	1 (5.3%)

Ašarojimas	17 (89.5%)	6 (31.6%)	17 (89.5%)	6 (31.6%)
Skausmas	11 (57.9%)	1 (5.3%)	7 (36.8%)	4 (21.1%)
Vokų patinimas	10 (52.6%)	0 (0%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)
Meibomo liaukų sukietėjimas	19 (100%)	8 (42.1%)	19 (100%)	14 (73.7%)
Blefaritas	18 (94.7%)	3 (15.8%)	19 (100%)	10 (52.6%)
Voko krašto telangiektazija	14 (73.7%)	3 (15.8%)	17 (89.5%)	11 (57.9%)
Akių miežis	4 (21.1%)	0 (0%)	5 (26.3%)	0 (0%)
Vokų krašto netolygumai	12 (63.2%)	3 (15.8%)	11 (57.9%)	5 (26.3%)
Junginės hiperemija	19 (100%)	5 (26.3%)	19 (100%)	12 (63.2%)
Keratopatija	18 (94.7%)	0 (0%)	15 (78.9%)	0 (0%)
Ragenos vaskuliarizacija	3 (15.8%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)
Skleritas/episkleritas	17 (89.5%)	2 (10.5%)	18 (94.7%)	3 (15.8%)
Ragenos infiltratai	3 (15.8%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
Ragenos opos/perforacijos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Atsižvelgiant į tai, kad akių rožinė yra lėtinė liga, reikalaujanti ilgalaikio gydymo, galime daryti išvadą, kad vietinis ciklosporinas gali būti naudojamas akių rožinei gydyti vietoje geriamojo doksiciklino, kurio šalutinis poveikis neretai riboja ilgalaikį vartojimą (83).

Vietinio ciklosporino saugus priešuždegiminis profilis leidžia jį naudoti ilgą laiką ir netgi ligos remisijos metu (76). Ciklosporino naudojimas monoterapijoje ir kartu su kitais gydymo būdais suteikia svarbią naudą akių rožinės gydyme (76). Vietiniai kortikosteroidų lašai taip pat gali būti naudojami akių rožinės gydymui. Tačiau kadangi ilgalaikis steroidų vartojimas gali turėti šalutinį poveikį, įskaitant kataraktą ir glaukomą, juos rekomenduojama vartoti esant ligos paūmėjimams ir steriliems infiltratams, palaipsniui mažinant jų doze (76).

Naujausi tyrimai parodė, kad vietinio poveikio azitromicinas taip pat yra veiksmingas gydant blefaritą (86). Azitromicinas - plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje, o pastaruoju metu atsirado galimybė jo įsigyti ir vietiniam naudojimui skirtu tirpalo pavidalu oftalmologinėms ligoms gydyti (87). 2007 m. buvo patvirtintas pirmasis oftalmologinis 1,0% azitromicino tirpalas, skirtas gydyti bakteriniam konjunktivitui (88). Pastaraisiais metais vis daugiau

dėmesio skiriama dėl jo papildomo poveikio organizmo gynybinėms reakcijoms ir lėtinėms ligoms (87). Jo imunomoduliacinis poveikis yra tiriamas ir laikomas kaip itin svarbus klinikinis poveikis (89). Azitromicinas pasižymi imunomoduliaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu, mažindamas NF-κB, IL-6, IL-8,4 ir MMP-2 aktyvumą (89). Be to, jis sumažina pagrindinius akių uždegimo simptomus, akių junginės ir vokų paraudimą bei edemą, gleivių sekreciją ir makrofagų infiltraciją (90). Įrodyta, kad azitromicinas veiksmingai veikia akių rožinę, kuri yra gretutinė blefarito ir meibomo liaukų disfunkcijos būklė (91). Vietinis azitromicino 1,5% akių lašų tirpalo vartojimas vieną kartą per parą 6 dienas buvo palygintas su geriamojo doksiciklino 100 mg per parą skyrimu 1 mėnesį ir buvo nustatyta, kad azitromicinas yra veiksmingas gydant pacientus, sergančius akių rožine, gydymo trukmė juo yra gerokai trumpesnė ir azitromicinas sukelia mažiau šalutinių poveikių (91). Atsižvelgiant į lėtinį ligos pobūdį, trumpesnis gydymas atrodo saugesnė ir logiškesnė alternatyva, lyginant su ilgesniais gydymo režimais (92).

#### Gydymas biologiniais preparatais

Esant komplikuotai ligos formai, kai atsiranda ragenos neovaskuliarizacija arba jos prevencijai, gali būti taikoma biologinė terapija Bevacizumabu (76). Bevacizumabas slopina kraujagyslių endotelio ląstelių migraciją ir proliferaciją bei mažina kraujagyslių pralaidumą, blokuodamas VEGF-A (93). Vietinis bevacizumabas gali būti sėkmingai naudojamas ragenos neovaskuliarizacijos gydymui, kai kiti gydymo būdai yra nepakankami arba siekiant padidinti jų veiksmingumą (94). Klinikiniame tyrime, kurio metu 25 pacientus, sergančius ragenos neovaskuliarizacija, gydė 3 savaites naudojant vietinį 1,0% bevacizumabą ir stebėjo pacientus 24 savaites, buvo nustatyta, kad 6 savaitę sumažėjo neovaskuliarizacijos plotas, o 12 savaitę – kraujagyslių skersmuo (95).

#### Chirurginis gydymas

Sunkiausios regėjimui pavojingos akių rožinės komplikacijos yra stromos išretėjimas ir ragenos perforacija (96). Pagrindinė ragenos išplonėjimo priežastis nėra iki galo aiški, tačiau manoma, kad padidėjęs matrikso metaloproteinazių kiekis lemia stromos plonėjimą ir perforaciją (5). Esant šioms komplikacijoms, reikalingas chirurginis gydymas. Vienu iš aprašytų atvejų buvo atlikta gydomoji keratoplastika, siekiant sutvarkyti perforacijos plotą (96). Kitais atvejais buvo atlikta amniono membranos transplantacija (97). Ragenos perforacijos gydymui ir epitelizacijai pasiekti gali būti naudojami ir cianoakrilato audinių



klijai kartu su gydomuoju kontaktiniu lęšiu (76). Šie rezultatai rodo, kad audinių klijai, keratoplastika ir amniono membranos transplantacija yra veiksmingi metodai gydant akių rožinės sukeltas ragenos perforacijas.

Taigi, akių rožinė gali įvairiai paveikti akių paviršių ir kelti grėsmę pacientų regėjimui. Vis dėlto, daugeliu atveju akių paviršiaus uždegimą galima suvaldyti taikant tinkamą medicininį gydymą: akių vokų higiena, vietiniais ar sisteminiais antibiotikais. Yra svarbu parinkti gydymo metodus atsižvelgiant į pacientų klinikinius ypatumus ir atidžiai stebėti šiuos pacientus.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Lėtinė, negydoma rožinė gali sukelti įvairaus laipsnio akių pažeidimus, kurie gali turėti įtakos regėjimui ir emocinei pacientų būklei. Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra itin svarbūs, siekiant išvengti grėsmingų komplikacijų regėjimui ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Akių rožinė dažnai lieka nediagnozuota, kadangi nėra jokio specifinio diagnostinio testo ar kriterijų. Dėl šios priežasties diagnozės nustatymas priklauso nuo didelio gydytojo įtarumo ir būdingų klinikinių akių ar odos požymių stebėjimo. Nors dažniausiai akių požymiai stebimi kartu su odos požymiais, tačiau yra dalis pacientų kuriems yra tik akių požymiai. Nepaisant to, diagnostikai ir gydymui yra svarbus dermatologų ir oftalmologų bendradarbiavimas. Padaryta didelė pažanga, siekiant suprasti odos ir akių rožinės patofiziologiją, tačiau tikslūs mechanizmai vis dar menkai išaiškinti. Dabartinėse hipotezėse daugiausia dėmesio skiriama imuninės, kraujagyslių ir neurovaskulinės sistemų disfunkcijai, kuri, regis, yra pagrindinė patogenezės priežastis, sukeliama mikrobinių ar fizinių dirgiklių. Šią ligą gali paskatinti ar pabloginti įvairūs veiksniai, pavyzdžiui, ultravioletinių spindulių poveikis, vietinė uždegiminė reakcija į mikroorganizmus, temperatūros pokyčiai, karštas ar šaltas oras, aštrus maistas, alkoholis ir stresas. Pagrindiniai akių rožinės patofiziologijos elementai yra: uždegimas, užsikrėtimas *Demodex* erkutėmis ir meibomo liaukų funkcijos sutrikimas. Kliniškai akių rožinė pasireiškia įvairiai. Šiai ligai būdingas akių paviršiaus audinių, įskaitant ir vokų kraštus, uždegimas. Pagrindiniai pacientų skundai yra akių sudirgimas, svetimkūnio jausmas akyse, akių paraudimas bei akių sausumas. Sunkiausiais akių rožinės atvejais yra stebimas lėtinis ragenos pažeidimas, kuris gali sukelti ragenos neovaskuliarizaciją, ragenos perforacijas ir ragenos opas, dėl ko pacientams gali pablogėti regos skaidrumas arba gali būti visai prarandamas regėjimas. Klasikinis akių rožinės gydymas dažniausiai apima akių vokų higieną, sausų akių gydymą dirbtinėmis ašaromis bei vietinius arba sisteminus antibiotikus. Peroralinis doksiciklinas jau ilgą laiką yra naudojamas

kaip pirmo pasirinkimo vaistas akių rožinei gydyti. Nors jis yra efektyvus, tačiau ilgalaikis ir sisteminis šio vaisto vartojimas gali sukelti nepageidajamus poveikius ir vaisto netoleravimą. Atsižvelgiant į tai, kad rožinė yra lėtinė liga, reikalaujanti ilgalaikio gydymo, logiškesnis pasirinkimas būtų gydymas vietiniu ciklosporinu arba vietiniu azitromicinu, kurie taip pat yra efektyvūs akių rožinės gydyti. Siekiant išvengti ligos atsinaujinimo, gali būti taikomas gydymas *Demodex* populiacijos sumažinimui arbatmedžio aliejaus preparatais arba 1% ivermektinu. Ligos paūmėjimui gali būti skiriami ir vietiniai gliukokortikosteroidai, tačiau tik trumpalaikiam vartojimui ir mažinant pagal schemą, kadangi ilgalaikis gliukokortikoidų vartojimas gali sukelti rimtas komplikacijas, kaip glaukomą ar kataraktą. Tokiems atvejams, kai liga yra užleista ir atsiranda komplikacijos, kaip ragenos neovaskuliarizacija, gali būti taikomas gydymas vietiniu bevacizumabu. Esant itin rimtoms, regėjimui pavojų keliančioms, komplikacijoms kaip ragenos perforacija ar ragenos opos, yra reikalingas chirurginis gydymas. Chirurginiai metodai ragenos perforacijų gydyme apima keratoplastiką, amniono membranos transplantaciją ir cianoakrilato audinių klijus kartu su gydomuoju kontaktiniu lęšiu.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec 1;69(6, Supplement 1):S15–26.
2. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Dec;15(6):499.
3. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification - ScienceDirect [Internet]. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962204008448>
4. Çetinkaya A, Akova YA. Pediatric Ocular Acne Rosacea: Long-Term Treatment With Systemic Antibiotics. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov 1;142(5):816-821.e2.
5. Karamursel Akpek E, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular Rosacea: Patient Characteristics and Follow-up. *Ophthalmology*. 1997 Nov 1;104(11):1863–7.
6. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr 1;46(4):584–7.
7. Gold LM, Draelos ZD. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Dec 1;16(6):457–61.

8. Alinia H, Tuchayi SM, James SM, Cardwell LA, Nanda S, Bahrami N, et al. Measurement of Disease Severity in a Population of Rosacea Patients. *Dermatol Clin*. 2018 Apr 1;36(2):97–102.
9. Patiño-Ramírez BE, Rodríguez-García A, Díaz JC, Perfecto Y. Alteraciones de la superficie ocular en pacientes con rosácea ocular. 2012;86.
10. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: Common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec 1;69(6, Supplement 1):S36–41.
11. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan 1;78(1):148–55.
12. Full article: Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19381980.2017.1361574>
13. López-Valverde G, Garcia-Martin E, Larrosa-Povés JM, Polo-Llorens V, Pablo-Júlvez LE. Therapeutical Management for Ocular Rosacea. *Case Rep Ophthalmol*. 2016;7(1):237–42.
14. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optom - J Am Optom Assoc*. 2011 Feb 1;82(2):92–103.
15. Vieira ACC, Höfling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea: a review. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Oct;75:363–9.
16. Rodriguez-Garcia A. Ocular Rosacea: Recent Advances in Pathogenesis and Therapy. In 2016. p. 545–70.
17. Zierl S, Hildebrand JA, Guertler A, Dietrich C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, et al. Clinical clues to identify patients with ocular rosacea - a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol*. 2022 Jul;61(7):880–5.
18. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep 1;51(3):327–41.
19. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The Prevalence of Ocular Signs in Acne Rosacea: Comparing Patients From Ophthalmology and Dermatology Clinics. *Cornea*. 2003 Apr;22(3):230.
20. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep;17(9):1562.
21. [http://www.medscape.com/viewarticle/774877\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/774877_print).
22. Two AM, Rosso JQD. Kallikrein 5-Mediated Inflammation in Rosacea: Clinically Relevant Correlations with Acute and Chronic Manifestations in Rosacea and How Individual Treatments May Provide Therapeutic Benefit. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2014 Jan;7(1):20.

23. Treatment of Ocular Rosacea With Once-Daily Low-Dose Doxycyc... : Cornea [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: [https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2014/03000/Treatment\\_of\\_Ocular\\_Rosacea\\_With\\_Once\\_Daily.9.aspx](https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2014/03000/Treatment_of_Ocular_Rosacea_With_Once_Daily.9.aspx)
24. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* 2009 Jun 1;26(6):651–9.
25. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of Doxycycline and Tetracycline in Ocular Rosacea. *Am J Ophthalmol.* 1993 Jul 1;116(1):88–92.
26. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins | Dermatology | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2429555>
27. Jabbehdari S, Memar OM, Caughlin B, Djalilian AR. Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jan 1;31(1):22–33.
28. Sarkar D, Jung MK, Wang HJ. Alcohol and the Immune System. *Alcohol Res Curr Rev.* 2015;37(2):153–5.
29. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71–87.
30. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature.* 2006 Jul 6;442(7098):39–44.
31. Li J, Shen J, Beuerman RW. Expression of toll-like receptors in human limbal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis.* 2007 Jun 8;13:813–22.
32. Redfern RL, Reins RY, McDermott AM. Toll-like receptor activation modulates antimicrobial peptide expression by ocular surface cells. *Exp Eye Res.* 2011 Mar;92(3):209–20.
33. Wladis EJ, Carlson JA, Wang MS, Bhoiwala DP, Adam AP. Toll-like receptors and vascular markers in ocular rosacea. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013;29(4):290–3.
34. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis.* 2021 May 13;27:323–53.
35. Moura AKA, Guedes F, Rivitti-Machado MC, Sotto MN. Inate immunity in rosacea. Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, Toll-like receptors and inducible oxide nitric synthase (iNOS) expression in skin specimens: case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2018 Mar;310(2):139–46.
36. Lee HS, Hattori T, Park EY, Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Expression of toll-like receptor 4 contributes to corneal inflammation in experimental dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 17;53(9):5632–40.

37. Redfern RL, Patel N, Hanlon S, Farley W, Gondo M, Pflugfelder SC, et al. Toll-like receptor expression and activation in mice with experimental dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Feb 28;54(2):1554–63.
38. Wladis EJ, Swamy S, Herrmann A, Yang J, Carlson JA, Adam AP. Activation of p38 and Erk Mitogen-Activated Protein Kinases Signaling in Ocular Rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Feb 1;58(2):843–8.
39. Lam-Franco L, Perfecto-Avalos Y, Patiño-Ramírez BE, Rodríguez García A. IL-1 $\alpha$  and MMP-9 Tear Levels of Patients with Active Ocular Rosacea before and after Treatment with Systemic Azithromycin or Doxycycline. *Ophthalmic Res.* 2018;60(2):109–14.
40. Benayoun Y, Casse G, Forte R, Dallaudière B, Adenis JP, Robert PY. [Corneal neovascularization: epidemiological, physiopathological, and clinical features]. *J Fr Ophthalmol.* 2013 Sep;36(7):627–39.
41. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Romanian J Ophthalmol.* 2019;63(1):15–22.
42. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood.* 2003 Apr 1;101(7):2620–7.
43. Mohr T, Haudek-Prinz V, Slany A, Grillari J, Micksche M, Gerner C. Proteome profiling in IL-1 $\beta$  and VEGF-activated human umbilical vein endothelial cells delineates the interlink between inflammation and angiogenesis. *PloS One.* 2017;12(6):e0179065.
44. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076321/>
45. Zafirakis P, Voudouri A, Livir-Rallatos G, Livir-Rallatos C, Canakis C, Markomichelakis N, et al. Leukocyte Adhesion Molecules in Ocular Rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Dec 1;43(13):2225.
46. Suzuki T. Inflamed Obstructive Meibomian Gland Dysfunction Causes Ocular Surface Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Nov 1;59(14):DES94–101.
47. Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, Shirai K, Sumioka T, Kokado M, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res.* 2017 Oct;163:78–84.
48. Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. *Ocul Surf.* 2005 Jan;3(1):41–58.
49. Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology.* 1997 Nov;104(11):1868–74.
50. Hohl D, de Viragh PA, Amiguet-Barras F, Gibbs S, Backendorf C, Huber M. The small proline-rich proteins constitute a multigene family of differentially regulated cornified cell envelope precursor proteins. *J Invest Dermatol.* 1995 Jun;104(6):902–9.

51. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol.* 2009 Sep;86(3):557–66.
52. Gonzalez-Hinojosa D, Jaime-Villalonga A, Aguilar-Montes G, Lammoglia-Ordiales L. Demodex and rosacea: Is there a relationship? *Indian J Ophthalmol.* 2018 Jan;66(1):36–8.
53. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007 Sep;157(3):474–81.
54. Cheng AMS, Sheha H, Tseng SCG. Recent advances on ocular Demodex infestation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Jul;26(4):295–300.
55. Liu J, Sheha H, Tseng SCG. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct;10(5):505–10.
56. Kheirikhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SCG. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol.* 2007 May;143(5):743–9.
57. Zhang XB, Ding YH, He W. The association between demodex infestation and ocular surface manifestations in meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(4):589–92.
58. Kim JH, Chun YS, Kim JC. Clinical and immunological responses in ocular demodectosis. *J Korean Med Sci.* 2011 Sep;26(9):1231–7.
59. Schaller M, Pietschke K. Successful therapy of ocular rosacea with topical ivermectin. *Br J Dermatol.* 2018 Aug;179(2):520–1.
60. Chen SJ, Lee CJ, Lin TB, Peng HY, Liu HJ, Chen YS, et al. Protective Effects of Fucoxanthin on Ultraviolet B-Induced Corneal Denervation and Inflammatory Pain in a Rat Model. *Mar Drugs.* 2019 Mar 5;17(3):152.
61. Mureşan S, Filip A, Mureşan A, Şimon V, Moldovan R, Gal AF, et al. Histological findings in the Wistar rat cornea following UVB irradiation. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2013;54(2):247–52.
62. Pauloin T, Dutot M, Joly F, Warnet JM, Rat P. High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells. *Mol Vis.* 2009;15:577–83.
63. Viiri J, Jauhonen HM, Kauppinen A, Ryhänen T, Paimela T, Hyttinen J, et al. Cis-urocanic acid suppresses UV-B-induced interleukin-6 and -8 secretion and cytotoxicity in human corneal and conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis.* 2009 Sep 8;15:1799–805.
64. Chen SJ, Lee CJ, Lin TB, Liu HJ, Huang SY, Chen JZ, et al. Inhibition of Ultraviolet B-Induced Expression of the Proinflammatory Cytokines TNF- $\alpha$  and VEGF in the Cornea by Fucoxanthin Treatment in a Rat Model. *Mar Drugs.* 2016 Jan 7;14(1):13.

65. Eguchi H, Hiura A, Nakagawa H, Kusaka S, Shimomura Y. Corneal Nerve Fiber Structure, Its Role in Corneal Function, and Its Changes in Corneal Diseases. *BioMed Res Int*. 2017;2017:3242649.
66. Okada Y, Reinach PS, Shirai K, Kitano A, Kao WWY, Flanders KC, et al. TRPV1 involvement in inflammatory tissue fibrosis in mice. *Am J Pathol*. 2011 Jun;178(6):2654–64.
67. Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. TRPM8 Channels and Dry Eye. *Pharm Basel Switz*. 2018 Nov 15;11(4):125.
68. Katagiri A, Thompson R, Rahman M, Okamoto K, Bereiter DA. Evidence for TRPA1 involvement in central neural mechanisms in a rat model of dry eye. *Neuroscience*. 2015 Apr 2;290:204–13.
69. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):53–62.
70. He J, Bazan HEP. Neuroanatomy and Neurochemistry of Mouse Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Feb;57(2):664–74.
71. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, et al. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain*. 2009 Oct;145(3):341–9.
72. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015 Jun;135(6):1548–55.
73. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006 Aug;22(4):208–10.
74. Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye Lond Engl*. 2006 Jun;20(6):635–44.
75. Asoklis R, Malysko K. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Ocular Rosacea. *N Engl J Med*. 2016 Feb 25;374(8):771.
76. Kılıç Müftüoğlu İ, Aydın Akova Y. Clinical Findings, Follow-up and Treatment Results in Patients with Ocular Rosacea. *Turk J Ophthalmol*. 2016 Jan;46(1):1–6.
77. Souchier M, Joffre C, Grégoire S, Bretillon L, Muselier A, Acar N, et al. Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jun;92(6):819–22.
78. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, Opitz DL. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom*. 2018 Jul 4;10:57–63.
79. Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SCG. Clinical treatment of ocular demodexosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea*. 2007 Feb;26(2):136–43.

80. Tighe S, Gao YY, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill Demodex Mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013 Nov;2(7):2.
81. Ngo W, Jones L, Bitton E. Short-Term Comfort Responses Associated With the Use of Eyelid Cleansing Products to Manage Demodex folliculorum. *Eye Contact Lens*. 2018 Nov;44 Suppl 2:S87–92.
82. Choi Y, Eom Y, Yoon EG, Song JS, Kim IH, Kim HM. Efficacy of Topical Ivermectin 1% in the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea*. 2022 Apr;41(4):427–34.
83. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol*. 2015 Jun 18;8(3):544–9.
84. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Pfeffer I, Schaller M, Zierhut M. Treatment of ocular rosacea with once-daily low-dose doxycycline. *Cornea*. 2014 Mar;33(3):257–60.
85. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(3):321–38.
86. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):871–7.
87. Kagkellaris KA, Makri OE, Georgakopoulos CD, Panayiotakopoulos GD. An eye for azithromycin: review of the literature. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018 Jul 30;10:2515841418783622.
88. Opitz DL, Harthan JS. Review of Azithromycin Ophthalmic 1% Solution (AzaSite®) for the Treatment of Ocular Infections. *Ophthalmol Eye Dis*. 2012;4:1–14.
89. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug;143(2):225–45.
90. Garnock-Jones KP. Azithromycin 1.5% ophthalmic solution: in purulent bacterial or trachomatous conjunctivitis. *Drugs*. 2012 Feb 12;72(3):361–73.
91. Mantelli F, Di Zazzo A, Sacchetti M, Dianzani C, Lambiase A, Bonini S. Topical azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013 Oct;21(5):371–7.
92. De Benedetti G, Vaiano AS. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Apr;67(4):464.
93. Kocatürk T, Cakmak H, Dundar SO. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):204.
94. Asena L, Akova YA, Cetinkaya A, Kucukerdonmez C. The effect of topical bevacizumab as an adjunctive therapy for corneal neovascularization. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 May;91(3):e246-248.



95. Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, Okanobo A, Bower KS, Ryan DS, et al. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2012 Dec;154(6):940-948.e1.
96. Gracner B, Pahor D, Gracner T. [Repair of an extensive corneoscleral perforation in a case of ocular rosacea with a keratoplasty]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2006 Oct;223(10):841-3.
97. Jain AK, Sukhija J. Amniotic membrane transplantation in ocular rosacea. *Ann Ophthalmol Skokie Ill*. 2007;39(1):71-3.