

# 那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜炎的临床疗效研究

杨绪广, 丛凡, 李翠\*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月21日

## 摘要

目的: 本研究旨在系统性地评估那他霉素和氟康唑联合治疗真菌性角膜炎的临床疗效, 以为真菌性角膜炎的临床治疗提供有力的参考依据。方法: 通过计算机检索, 从知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据库、Pubmed、Web of Science (WOS)和Cochrane Library数据库中, 检索出从2000年1月到2022年1月期间联合应用那他霉素和氟康唑治疗真菌性角膜炎的随机对照实验, 并根据排除或纳入标准, 筛选出有效数据, 最终进行Meta-分析。将联合应用那他霉素和氟康唑组视为实验组, 将单独应用那他霉素或氟康唑组视为对照组。结果: 共纳入8个RCT, 样本总数714例, 其中实验组361例, 对照组353例。Meta-分析结果: 在治疗真菌性角膜炎方面, 实验组的有效率(OR = 3.66, 95% CI: 2.27~5.91, Z = 5.31, P < 0.00001)和显效率(OR = 2.29, 95% CI: 1.68~3.13, Z = 5.24, P < 0.00001)均高于对照组。结论: 那他霉素和氟康唑联合应用治疗真菌性角膜炎疗效好于单独使用氟康唑或那他霉素。

## 关键词

真菌性角膜炎, 那他霉素, 氟康唑, Meta-分析

# The Clinical Effectiveness of a Combination of Natamycin and Fluconazole in Treating Fungal Keratitis

Xuguang Yang, Fan Cong, Cui Li\*

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical effectiveness of combination therapy of natamycin and fluco-  
\*通讯作者。

nazole in treatment of fungal keratitis, providing reference for the combined use of natamycin and fluconazole incurring fungal keratitis. **Methods:** Obligated with the standard of inclusion and exclusion criteria, randomized controlled trials (RCTs) about combined treatment of natamycin and fluconazole for fungal keratitis from January 1st, 2000 to January 1st, 2022 were selected from CNKI, VIP, Wanfang, Pubmed, Web of Science and Cochrane Library through computer retrieval. According to the exclusion or inclusion criteria, the valid data were screened out, and finally meta-analysis was performed. The groups of combined use of natamycin and fluconazole were defined as experimental group and the groups of single use of natamycin or fluconazole were defined as control groups. **Results:** 8 RCTs including 361 experimental cases and 353 control cases (totally 714 cases) were selected. The efficacy (OR = 3.66, 95% CI: 2.27~5.91, Z = 5.31, P < 0.00001) and marked efficacy (OR = 2.29, 95% CI: 1.68~3.13, Z = 5.24, P < 0.00001) of the combination of natamycin and fluconazole in treating fungal keratitis was superior to that of the single application of either drug. **Conclusion:** The combined use of natamycin and fluconazole was more effective than the single use of natamycin or fluconazole in treatment of fungal keratitis.

## Keywords

Fungal Keratitis, Natamycin, Fluconazole, Meta-Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

真菌性角膜炎是一种凶险的感染性角膜疾病。与其他形式的感染性角膜炎相比,真菌性角膜炎的预后相对较差,在很多发展中国家已经成为一个严重的公共卫生问题[1],如治疗不及时,可导致角膜穿孔、视力损害甚至失明。多数患者有发病诱因,如植物性外伤病史,不合理使用抗生素和激素等[2]。随着对真菌性角膜炎的重视和认识的不断深入,其发病率逐年升高,必须引起足够重视[3]。引起真菌性角膜炎的致病菌中近一半为丝状真菌,其中以镰刀菌和曲霉菌为主[4]。在医疗领域,多烯类和咪唑类抗真菌药是治疗真菌性角膜炎的常见用药,前者包括那他霉素、两性霉素B等,后者主要有氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑等[5],其中那他霉素是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一抗真菌滴眼液[6],而氟康唑因其卓越的物理特性及药代动力学特性[7],也倍受医师眼科青睐。近年来研究表明,联合应用那他霉素和氟康唑治疗真菌性角膜炎的疗效优于单独使用[8]-[15],但尚无循证医学证据支持这一观点。为此,本文对2000年1月至2022年1月之间联合应用那他霉素与氟康唑治疗真菌性角膜炎的临床对照研究文献进行了Meta-分析,以期为他那霉素和氟康唑联合治疗真菌性角膜炎提供有力的证据支持。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 纳入与排除方法

#### 2.1.1. 研究对象

临床确诊为真菌性角膜炎患者;角膜刮片镜检显示菌丝阳性或真菌培养见菌丝;具有真菌性角膜炎的症状和体征;两组患者在一般性资料如性别、年龄、病程等方面差异不具有统计学意义(P > 0.05)。

#### 2.1.2. 干预措施

实验组采用那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜炎,对照组单独使用那他霉素或氟康唑治疗。

### 2.1.3. 结局指标

治疗的有效率与显效率；视力改善效果；不良反应。其中治疗效果的分级标准如下：显效：溃疡消失，疼痛消失，前房积脓消失，荧光染色阴性；有效：溃疡部分愈合，疼痛减轻，前房积脓消失或减少，荧光染色阳性或阴性；无效：角膜溃疡扩大或无变化，症状改善不明显。

### 2.1.4. 研究类型

联合应用那他霉素和氟康唑治疗真菌性角膜炎的随机对照实验(RCTs)；语言仅限中、英文。

### 2.1.5. 排除标准

尚未发布的或正在进行的研究；数据不全或无法获得全文的文献；动物实验；无法获得所需信息或结局指标的研究；重复发表的文献；总样本量 < 45 的研究；综述文献。

## 2.2. 文献检索与资料提取

### 2.2.1. 文献检索策略

通过计算机检索，从万方数据库、维普网、CNKI、Pubmed、Web of Science、Cochrane Library，对那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜炎的 RCTs 进行检索，检索时限从 2000 年 1 月至 2022 年 1 月，同时纳入相关文献以拓展检索范围。检索方式采取主题词 + 自由词的方式，检索出真菌性角膜炎、真菌性角膜溃疡、霉菌性角膜炎、霉菌性角膜溃疡、那他霉素、那他霉素和氟康唑等相关文献。Pubmed 检索策略为：“natamycin” AND “fluconazole”。

### 2.2.2. 文献筛选与提取

使用 endnote 对文献进行管理及通过查看摘要排除重复文献，由 2 位研究者独立对于文献进行审阅与筛选，先进行独立阅读与信息汇总，最后对比文献检索结果，如果二者意见不同，由第 3 位研究者做出最终评价。提取的文献信息为：第一作者与时间、研究对象、干预措施、治疗时间、有效率及其他结局指标、不良反应情况等。

## 2.3. 纳入研究的偏倚评价

采用 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准进行偏倚评价。标准包括：随机分配方法、分配隐藏方案、盲法、结果数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。

## 2.4. 统计分析方法

使用 RevMan5.4.1 进行文献的 Meta-分析与绘图。根据 95% CI 的 P 值与  $I^2$  进行异质性检验：当  $P > 0.05$  和  $I^2 \leq 50\%$  时，说明研究间无统计学差异，采用固定效应模型；当  $P \leq 0.05$  和  $I^2 > 50\%$  时，说明研究统计学差异，采用随机效应模型。首先，通过人为筛选来确定研究的异质性，然后，根据可能存在的异质性因素，对其进行亚组分析，并在必要时进行敏感性评估。有效率和显效率均用 OR 值进行数据分析。视力改善情况通过评分换算为数值变量后用 MD 值进行数据分析。

## 3. 结果

### 3.1. 文献筛选

先按照制定好的检索策略在数据库检索到相关文献 524 篇，其中知网 34 篇，维普网 133 篇，万方数据库 102 篇，Pubmed 88 篇，WOS 162 篇，考克兰图书馆 3 篇，其他来源文献 0 篇。经过筛选，我们发现 524 篇文献中，有 356 篇重复发表，因此我们对剩余的 168 篇文献进行了标题和摘要的阅读，最终

排除了非联合应用那他霉素和氟康唑的文献，剩下的 24 篇文献进行详细审阅及提取信息。对这 24 篇文献通篇阅读后排除了 8 篇非 RCT、7 篇对照组非那他霉素或氟康唑和 1 篇仅有 20 例样本的文献，见图 1。

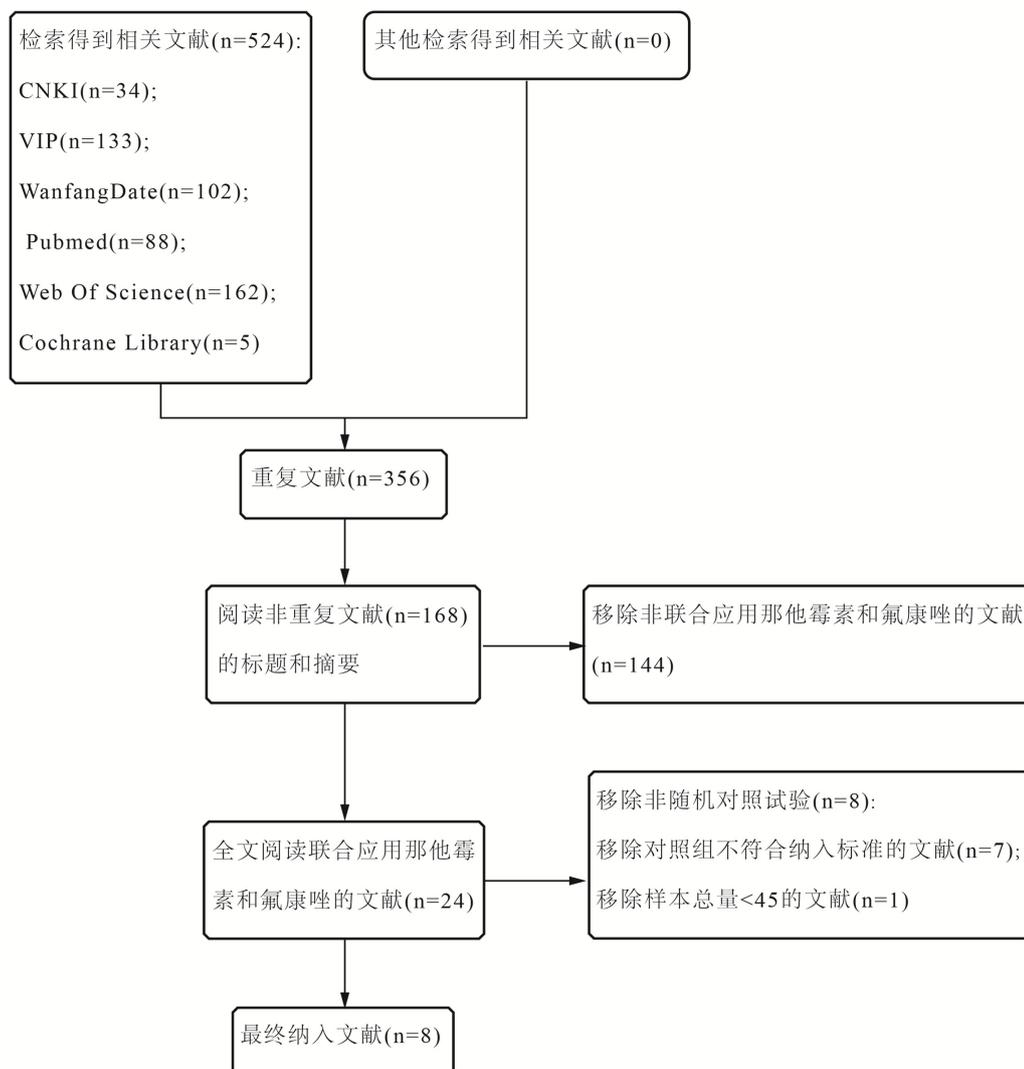


Figure 1. Diagram of screening process

图 1. 筛选流程图

### 3.2. 纳入研究的基本特征与偏倚风险评估

纳入文献的基本特征见表 1。对照组和试验组的药物剂型、浓度、用药频次信息见表 2。本文共纳入 8 个 RCTs，样本总数 714 例，其中实验组 361 例，对照组 353 例。尽管大多数研究都提到了随机分组，但只有一篇文章详细阐述了这种分组方式，并使用了随机数字表来实现。分配方案隐藏和盲法未在任何研究中所提及。所有研究的均未发现有选择性报告结果，见图 2。

### 3.3. 异质性及不一致性检验

经过异质性检验，有效率  $P = 0.66$ ， $I^2 = 0\%$ ，显效率  $P = 0.41$ ， $I^2 = 3\%$ ，各研究之间没有统计学上的显著差异。

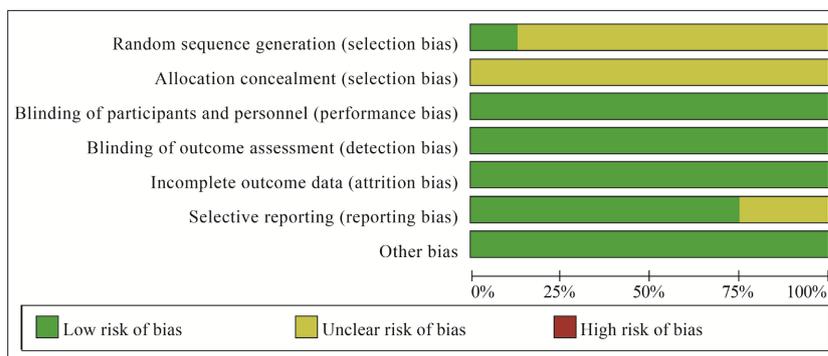


Figure 2. Diagram of risk assessment

图 2. 风险评估图

Table 1. Table of general feature

表 1. 基本特征表

第一作者	发表时间	试验组			对照组			治疗时间(天)	结局指标
		有效(显效)	总数	干预措施	有效(显效)	总数	干预措施		
刘倩	2020	37 (29)	38	那他霉素 + 氟康唑	31(20)	38	那他霉素	15	有效率, 视力
卢建麟	2018	24 (13)	25	那他霉素 + 氟康唑	19(11)	24	氟康唑	14	有效率, 视力
姚晓丽	2019	40 (30)	41	那他霉素 + 氟康唑	35(24)	41	氟康唑	14	有效率, 视力
李丹红	2010	25 (21)	30	那他霉素 + 氟康唑	23(16)	30	氟康唑	-	有效率, 视力
王效武	2007	33 (24)	35	那他霉素 + 氟康唑	31(24)	34	氟康唑	15	有效率
田进山	2016	77 (46)	80	那他霉素 + 氟康唑	72(22)	80	那他霉素或 氟康唑	-	有效率, 不良反应
祝英彩	2015	60 (39)	75	那他霉素 + 氟康唑	37(24)	70	那他霉素	-	有效率
郭桂芬	2015	36 (32)	37	那他霉素 + 氟康唑	27(21)	36	氟康唑	7-10	有效率

Table 2. Table of drug use pattern

表 2. 用药方法表

文献	试验组						对照组	
	那他霉素			氟康唑			药物	治疗方式
	剂型	浓度	频次	剂型	浓度/剂量	频次		
刘倩(2020)	滴眼液	-	轻者 1~2 次/h 重者 1~2 次/0.5 h	胶囊	首次 0.4 g 之后 0.2 g	1 次/24 h	那他霉素	同实验组 那他霉素
卢建麟(2018)	滴眼液	5%	-	滴眼液	-	-	氟康唑	同实验组 氟康唑

Continued

姚晓丽(2019)	滴眼液	-	轻者 1~2 次/h 重者 1~2 次/0.5 h	胶囊	首次 0.4 g 之后 0.2 g	1 次/24 h	那他霉素	同实验组 那他霉素
李丹红(2010)	滴眼液	-	1 次/2 h	注射液结膜 下注射	2 ml	1 次/24 h	氟康唑	同实验组 氟康唑
王效武(2007)	滴眼液	-	轻者 1 次/1 h 重者 1 次/0.5 h	注射液滴眼 注射液结膜 下注射	- 1 ml	轻者 1 次/h 1 次/24 h	氟康唑	同实验组 氟康唑
田进山(2016)	滴眼液	5%	-	滴眼液	0.2%	-	那他霉素 或氟康唑	同实验组
祝英彩(2015)	滴眼液	-	轻者 1~2 滴/次, 1 次/h 重者 1~2 滴/次, 1 次/h	滴眼液 滴眼液	- 0.2%	轻者 1~2 滴/ 次, 4 次/24 h 重者 1~2 滴/ 次, 6 次/24 h	那他霉素 那他霉素	同实验组 那他霉素 同实验组 那他霉素
郭桂芬(2015)	滴眼液	5%	轻者 1 次/h, 1 周 后改为 1 次/2 h 重者 1 次/0.5 h, 5 天后改为 1 h 稳定后改为 6 次/天	滴眼液 滴眼液 滴眼液	0.5%	轻者 1 次/h, 1 周后改为 1 次/2 h 重者 1 次/0.5 h, 5 天后改为 1 次/1 h	氟康唑	同实验组 氟康唑

3.4. 有效率的 Meta-分析结果

8 篇文献报道了有效率, 且各研究之间没有显著差异( $P = 0.66, I^2 = 0\%$ ), 因此我们采用了固定效应模型, 有效率作为二分类变量, 使用 OR 值进行 Meta-分析, 结果显示, 在治疗真菌性角膜炎上, 联合应用那他霉素和氟康唑的有效性高于单独使用那他霉素或氟康唑( $OR = 3.66, 95\% CI: 2.27\sim 5.91, Z = 5.31, P < 0.00001$ ), 见图 3。

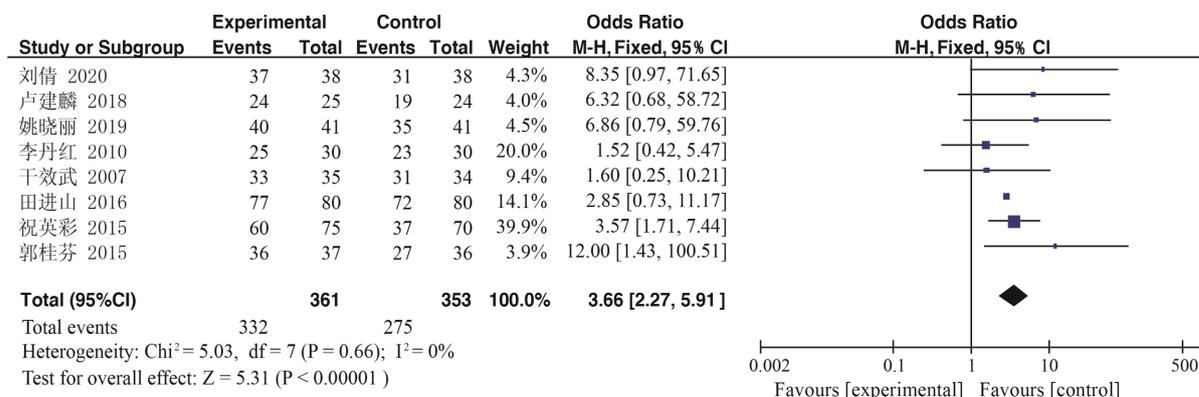


Figure 3. Diagram of forest map of efficacy  
图 3. 有效率森林图

### 3.5. 显效率的 Meta-分析结果

所有 8 篇文献均报道了显效率, 各研究之间无异质性( $P = 0.41, I^2 = 3\%$ ), 采用固定效应模型。有效率作为二分类变量, 使用 OR 值进行 Meta-分析, 结果显示, 在治疗真菌性角膜炎上, 联合应用那他霉素和氟康唑的显效率高于单独使用那他霉素或氟康唑( $OR = 2.29, 95\% CI: 1.68 \sim 3.13, Z = 5.24, P < 0.00001$ ), 见图 4。

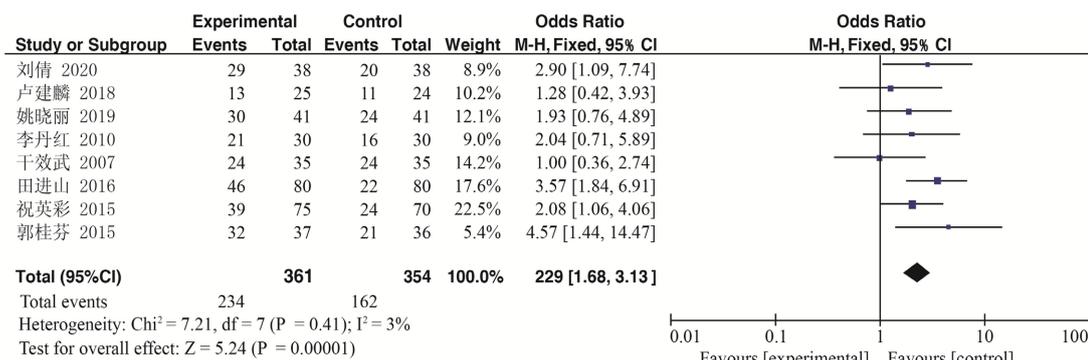


Figure 4. Diagram of forest map of marked efficacy

图 4. 显效率森林图

### 3.6. 对于对照组分别是那他霉素或氟康唑的研究进行亚组分析的结果

有 5 篇纳入文献的对照组为氟康唑( $P = 0.42, I^2 = 0\%$ ), 有 2 篇纳入文献的对照组为那他霉素( $P = 0.46, I^2 = 0\%$ ), 两亚组均不存在异质性。Meta-分析结果显示, 相比于单独使用氟康唑, 联合应用那他霉素和氟康唑的有效性更高( $OR = 3.67, 95\% CI: 1.72 \sim 7.80, Z = 3.37, P = 0.0007$ ); 同样, 联合应用那他霉素和氟康唑的有效性也高于单独使用那他霉素( $OR = 4.03, 95\% CI: 2.02 \sim 8.03, Z = 3.96, P < 0.0001$ ), 见图 5。

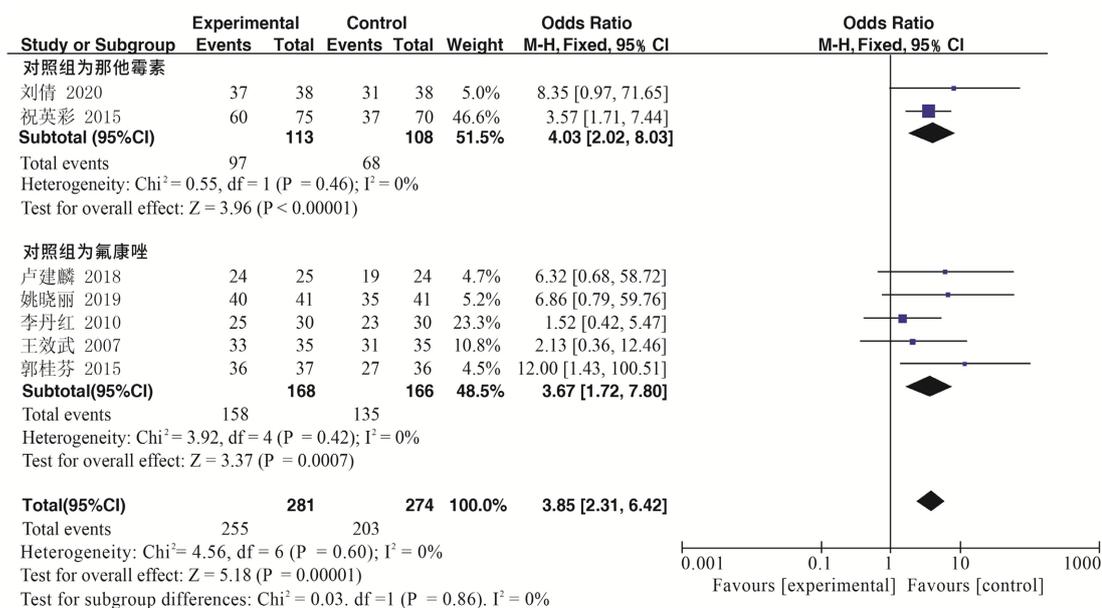


Figure 5. Diagram of forest map of efficacy based on different drugs

图 5. 基于不同药物的有效率亚组森林图

### 3.7. 视力改善情况的 Meta-分析

共有 4 篇文献提及视力改善情况, 但仅有 2 篇文章给出了详细数据, 但文章仅给出了用药前后不同视力的人数, 对此, 通过对视力值进行评分, 转化为数值变量。两篇文章之间不存在异质性( $P = 0.481$ ,  $I^2 = 0\%$ )。Meta-分析结果显示, 联合应用那他霉素和氟康唑的视力改善情况要好于单独应用那他霉素或氟康唑( $MD = 0.98$ ,  $95\% \text{ CI}: 0.66 \sim 1.30$ ,  $Z = 6.03$ ,  $P < 0.00001$ ), 见图 6。

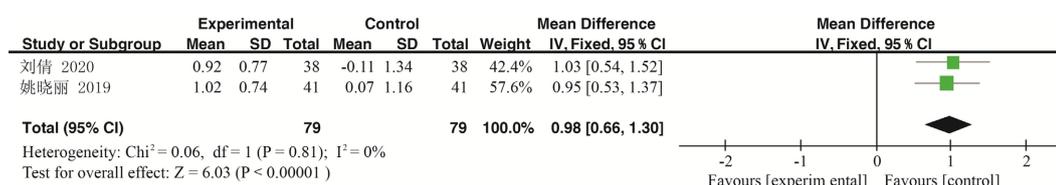


Figure 6. Diagram of forest map of visual improvement

图 6. 视力改善情况森林图

## 4. 讨论

联合用药是临床中较为常见的治疗手段, 尤其对于真菌性角膜炎, 尚无特效用药, 采取联合用药的方式可以实现药物的协同增效, 同时也可降低单药使用剂量、减少副作用、扩大药物适用范围。那他霉素是多烯类抗真菌药物的代表, 其通过与真菌细胞膜表面的麦角甾醇结合, 导致真菌的裂解与死亡, 其抗真菌效果较强, 被许多国家用作首选治疗真菌性角膜炎的药物[7], 在感染早期那他霉素便能与角膜表面坏死组织结合, 通过延长其作用时间从而达到限制溃疡范围的目的, 但其角膜、结膜穿透力差, 生物利用率低, 在未清除角膜上皮的兔眼中滴 5% 那他霉素悬浊液, 角膜药物浓度仅为  $7.0 \mu\text{g/g}$  [16], 这也使得那他霉素的疗效受到一定限制。氟康唑属于唑类抗真菌药物, 通过与细胞色素 P450 真菌酶结合, 阻断真菌细胞合成麦角甾醇和膜磷脂, 影响细胞膜通透性从而达到抑制并杀灭真菌的目的, 同时可减轻真菌性角膜炎患者的炎症反应[7] [17] [18], 据 Richard W 和 Denis M 等人的研究表明, 单次口服氟康唑  $20 \text{ mg/kg}$  后, 兔体内药物浓度可达  $13.3 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$  (角膜),  $9.8 \pm 0.9 \text{ mg/liter}$  (玻璃体) [19], 而在每  $0.1 \text{ ml}$  大鼠玻璃体内注射高达  $100 \mu\text{g}$  氟康唑, 即使在接种后 8 天, 也没有产生生物显微镜、检眼镜、视网膜电图或光镜下的眼内毒性证据[20], 因此氟康唑具有稳定、低毒、高生物利用度的优点, 尤其对于深度感染的中、重度患者有着重要意义, 但对于某些丝状真菌, 氟康唑并不敏感[21]。那他霉素和氟康唑在真菌性角膜炎的治疗中都有着各自的优缺点, 而经过 Meta-分析表明, 将二者联合应用可以显著提高其在真菌性角膜炎治疗中的效果, 且相比于单独使用那他霉素时, 这一效果更为明显。

本篇文章有诸多不足之处, 首先纳入文献数量较少, 盲法和分配隐藏均未提及。对于结局指标的选择上尽管有 4 篇文献提到了视力改善情况, 但有 2 篇文章数据不完整, 无法得到确切数据, 且在有效率分类时包含了视力改善情况, 因此仅对两篇文章进行了 Meta-分析, 同时仅有 1 篇文章报道了 2 例不良反应, 未将不良反应其纳入研究范围。

## 5. 结论

综上所述, 相对于单独使用那他霉素或氟康唑, 将二者联合应用可以有效减轻患者眼部炎症反应, 减少前房积脓, 缩小溃疡范围, 缓解疼痛, 提高视力, 对真菌性角膜的治疗存在价值。

## 参考文献

- [1] Sharma, N., Bagga, B., Singhal, D., Nagpal, R., Kate, A., Saluja, G., et al. (2022) Fungal Keratitis: A Review of Clinical

- cal Presentations, Treatment Strategies and Outcomes. *The Ocular Surface*, **24**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.001>
- [2] Cullen, M., Jacob, M.E., Cornish, V., VanderSchel, I.Q., Cotter, H.V.T., Cubeta, M.A., *et al.* (2019) Multi-Locus DNA Sequence Analysis, Antifungal Agent Susceptibility, and Fungal Keratitis Outcome in Horses from Southeastern United States. *PLOS ONE*, **14**, e0214214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214214>
- [3] 陈金鹏, 汪荣, 徐辉勇, 等. 两种手术方式治疗真菌性角膜炎的临床观察[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(1): 36-38+46.
- [4] Gu, L., Lin, J., Wang, Q., Li, C., Peng, X., Fan, Y., *et al.* (2020) Dimethyl Itaconate Protects against Fungal Keratitis by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Immunology & Cell Biology*, **98**, 229-241. <https://doi.org/10.1111/imcb.12316>
- [5] Suriyaamporn, P., Opanasopit, P., Rangsimawong, W. and Ngawhirunpat, T. (2022) Optimal Design of Novel Microemulsions-Based Two-Layered Dissolving Microneedles for Delivering Fluconazole in Treatment of Fungal Eye Infection. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 472. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030472>
- [6] Pandey, M., Choudhury, H., *et al.* (2021) Potential of Stimuli-Responsive *in Situ* Gel System for Sustained Ocular Drug Delivery: Recent Progress and Contemporary Research. *Polymers (Basel)*, **13**, Article No. 1340. <https://doi.org/10.3390/polym13081340>
- [7] Thomas, P.A. (2003) Current Perspectives on Ophthalmic Mycoses. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 730-797. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.730-797.2003>
- [8] 祝彩英. 那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜炎的疗效评比[J]. 中外医学研究, 2015, 13(4): 45-46.
- [9] 郭桂芬. 那他霉素合氟康唑滴眼液治疗真菌性角膜溃疡 37 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015(6): 106.
- [10] 李丹红. 那他霉素联合氟康唑及碘酊烧灼治疗真菌性角膜溃疡的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [11] 刘倩. 氟康唑胶囊联合那他霉素滴眼液治疗真菌性角膜炎的疗效观察[J]. 饮食保健, 2020(39): 60.
- [12] 卢建麟. 那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜炎的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2018, 28(3): 271.
- [13] 田进山, 马正娟, 马梦凯. 那他霉素(5%)、氟康唑(0.2%)联合治疗真菌性角膜炎效果分析[J]. 心理医生, 2016, 22(28): 126-127.
- [14] 王效武, 原莉莉, 李冰. 那他霉素联合氟康唑治疗真菌性角膜溃疡临床分析[J]. 山西医药杂志, 2007, 36(5): 253-254.
- [15] 姚丽娟, 邢景景. 氟康唑胶囊联合那他霉素滴眼液治疗 82 例真菌性角膜炎的疗效观察[J]. 北方药学, 2019, 16(5): 127-128.
- [16] O'Day, D.M., Head, W.S., Robinson, R.D., *et al.* (1986) Corneal Penetration of Topical Amphotericin B and Natamycin. *Current Eye Research*, **5**, 877-882. <https://doi.org/10.3109/02713688609029240>
- [17] El-Houssaini, H.H., Elnabawy, O.M., Nasser, H.A. and Elkhatib, W.F. (2019) Influence of Subinhibitory Antifungal Concentrations on Extracellular Hydrolases and Biofilm Production by *Candida Albicans* Recovered from Egyptian Patients. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3685-0>
- [18] Saluja, G., Sharma, N., Agarwal, R., Sharma, H.P., Singhal, D., Kumar Maharana, P., *et al.* (2021) Comparison of Safety and Efficacy of Intrastromal Injections of Voriconazole, Amphotericin B and Natamycin in Cases of Recalcitrant Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Ophthalmology*, **15**, 2437-2446. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S301878>
- [19] Yee, R.W., Cheng, C.J., Meenakshi, S., *et al.* (1997) Ocular Penetration and Pharmacokinetics of Topical Fluconazole. *Cornea*, **16**, 64-71. <https://doi.org/10.1097/00003226-199701000-00012>
- [20] O'Day, D.M., Foulds, G., Williams, T.E., *et al.* (1990) Ocular Uptake of Fluconazole Following Oral Administration. *Archives of Ophthalmology*, **108**, 1006-1008. <https://doi.org/10.1001/archophth.1990.01070090108050>
- [21] Diongue, K., Ndiaye, M., Seck, M.C., *et al.* (2017) Onychomycosis Caused by *Fusarium* spp. in Dakar, Senegal: Epidemiological, Clinical, and Mycological Study. *Dermatology Research and Practice*, **2017**, Article ID: 1268130. <https://doi.org/10.1155/2017/1268130>