

Effect of Topical Phenytoin on Prevention of Seroma Formation in Inguinal Lymphadenectomy

Mania Beiranvand¹,
Shaaban-Ali Alizadeh²,
Saeid Haji Hashemi³,
Akbar Hasan Pour⁴

¹ Resident in Surgery, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received March 2, 2016 ; Accepted August 10, 2016)

Abstract

Background and purpose: Seroma formation is a common complication after inguinal surgery and lymphadenectomy. Phenytoin as an antiepileptic medication has also antimicrobial effects that can accelerate wound healing and reduce pain. The aim of this study was to evaluate the role of phenytoin in prevention of seroma formation following inguinal lymphadenectomy.

Materials and methods: In this experimental study, 30 Wistar rats were divided into two groups. After inguinal lymphadenectomy the intervention group received topical phenytoin 1% and sterile normal saline 0.9%, while the control group received only normal saline. Ten days after surgery, the incidence and volume of seroma were determined and tissue samples were sent for histopathological examination. Data analysis was done in SPSS V.20 using Chi-square and Independent T-test.

Results: The results showed that edema ($P=0.050$) and congestion ($P=0.001$) were considerably lower in phenytoin group while fibrosis was significantly higher in this group ($P=0.017$). The mean volume of aspirated seroma in intervention group and controls was 0.73 ± 0.24 and 1.31 ± 0.27 ml, respectively ($P=0.014$).

Conclusion: Phenytoin can reduce edema and congestion in wound region and also leads to faster healing by increasing fibrosis. The topical application of phenytoin causes direct access of the medication to the target site and prevents the risk of systemic side effects.

Keywords: lymphadenectomy, phenytoin, rats

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (144): 12-18 (Persian).

تأثیر فنی توئین موضعی در پیشگیری از تشکیل سروما در لنفادنکتومی اینگوینال رت

مانیا بیرانوند^۱شعبانعلی علیزاده^۲سعید حاجی هاشمی^۳اکبر حسن پور^۴

چکیده

سابقه و هدف: تشکیل سروما یکی از عوارض شایع پس از لنفادنکتومی اینگوینال است. فنی توئین که دارویی ضد تشنج به شمار می رود، دارای اثرات ضد میکروبی نیز می باشد که می تواند ترمیم زخم را تسریع کرده و درد را کاهش دهد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش داروی فنی توئین در پیشگیری از تشکیل سروما در لنفادنکتومی اینگوینال انجام شده در رت می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر رت نژاد ویستار به دو گروه مساوی تقسیم شدند. پس از لنفادنکتومی اینگوینال در گروه مداخله، کرم استریل فنی توئین ۱ درصد به همراه نرمال سالین ۰/۹ درصد و در گروه شاهد تنها از نرمال سالین استفاده گردید. ده روز پس از جراحی، میزان بروز و حجم سروما مشخص گردیده و نمونه بافت برای بررسی های هیستوپاتولوژیک ارسال گردید. برای تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ و آزمون های مجذور کای و آزمون تی مستقل استفاده گردید.

یافته ها: نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که میزان ادم ($p=0/050$) و احتقان ($p=0/001$) به طور قابل توجهی در گروه فنی توئین کم تر بود و میزان فیبروز نیز در این گروه به طور معنی داری بیش تر از گروه شاهد بود ($p=0/017$). میانگین حجم سرومای آسپیره شده در گروه فنی توئین و گروه شاهد به ترتیب $0/73 \pm 0/24$ و $1/31 \pm 0/27$ میلی لیتر بود ($p=0/014$).

استنتاج: فنی توئین دارویی است که می تواند میزان ادم و احتقان را در محل زخم کاهش داده و نیز با افزایش فیبروز موجب ترمیم زودتر آن گردد. استفاده موضعی از فنی توئین موجب دسترسی مستقیم دارو به محل هدف و جلوگیری از خطر ایجاد عوارض جانبی سیستمیک می گردد.

واژه های کلیدی: لنفادنکتومی، فنی توئین، رت

مقدمه

عفونت و باز شدن زخم شود. این عوارض می تواند منجر به افزایش هزینه های بیمارستان، کاهش کیفیت زندگی بیماران و تاخیر در بازگشت آن ها به کار و فعالیت های

سروما یکی از عوارض لنفادنکتومی آگزیلاری و اینگوینال به شمار می رود و شیوع آن ۳-۸۵ درصد می باشد (۱). سروما می تواند موجب ایسکمی، نکروز،

Email: alizade3318@yahoo.com

مؤلف مسئول: شعبانعلی علیزاده - اراک، بیمارستان ولیعصر، دپارتمان جراحی

۱. دستیار تخصصی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲. استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۲/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۵/۲۰

روزانه شود. از سوی دیگر تشکیل سروما یک مشکل بسیار مهم و زمانبر برای جراح محسوب می شود که اغلب منجر به ویزیت سرپایی مکرر و آسپیراسیون ناحیه خواهد شد (۲). پاتوژنز تشکیل سروما نامشخص است. آنالیز سروما نشان دهنده یک مایع انگوداتیو شامل اجزای سلولی در التهاب حاد می باشد (۳). فضای مرده پس از برداشتن عقده های لنفاوی به صورت اولیه با مایعی که از خون و تراوشات لنفاوی تشکیل شده است، پر می شود. در طی فاز التهابی پس از جراحی، سلول های پلی مورفونوکلر (PMN) و ماکروفاژها به دلیل اثرات هیستامین و پروستاگلاندین ها به خصوص آدنوزین به این منطقه مهاجرت می کنند و انتهای عروقی که به دلیل تنگی عروق بسته شده اند، باز شده و به جریان مایع در این ناحیه کمک می کنند. به علاوه، غلظت اجزای محلول در مایع با انفیلتراسیون فاگوسیت ها به این ناحیه تغییر خواهد کرد. برای این مشکل، انتخاب روش درمانی شامل درمان پیشگیرانه و اقدام درمانی می باشد. اقدامات پیشگیرانه شامل به هم رساندن فضای مرده (۴)، تجویز ماده اسکروزان در حین عمل جراحی (۵) و یا چسب بافتی در حفره زخم (۶) و وارد کردن درن های مکشی به محل پس از عمل جراحی می باشند (۷). اقدامات درمانی نیز شامل آسپیراسیون زیر پوستی (۸)، تجویز ماده اسکروزان (۹)، استروئید (۱۰) یا چسب بافتی (۱۱) به داخل حفره و برداشتن کپسول سروما می باشد (۱۲). در نتیجه راه کارهای موثر برای کاهش بروز تشکیل سروما و حذف به موقع ترشحات، فوایدی را هم برای بیماران و هم برای جراحان در پی خواهد داشت. مهم ترین مشکلاتی که در استفاده از درمان های ذکر شده بروز می کند شامل مدت طولانی درمان، پاسخ دهی نامناسب و هزینه بالای برخی از این درمان ها می باشد.

مطالعات مختلف نشان داده اند که فنی توئین که دارویی ضد تشنج به شمار می رود، دارای اثرات ضد میکروبی نیز می باشد که می تواند ترمیم زخم را تسریع کرده و درد را کاهش دهد (۱۳، ۱۴). پرولیفراسیون میوفیبروبلاست و فیبروبلاست، تولید ماتریکس خارج

سلولی و پروتئین های آن و فعالیت فاکتورهای رشد و مدیاتورهای آن ها ممکن است در داخل زخم افزایش پیدا کند. در مجموع تولید و رسوب کلاژن افزایش یافته و منجر به مقاومت بیش تر زخم خواهند شد. فنی توئین دارویی است که فعالیت کلاژناز، ادم، انگودای زخم و حجم باکتری را کاهش می دهد (۱۵). اعتقاد بر این است که فنی توئین ممکن است به وسیله سیتوکروم P450 که در اپیدرم، غدد سباسه، فولیکول های مو و درم وجود دارد، متابولیزه شود (۱۶).

در سال ۲۰۱۲، اثر کرم موضعی فنی توئین بر تشکیل سروما پس از ماستکتومی در رت ها مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷). در سال ۲۰۱۵ نیز مطالعه مشابهی بر روی زنان کاندید جراحی ماستکتومی انجام پذیرفت (۱۸). با توجه به تفاوت آناتومی ناحیه اینگوینال و نیز عدم انجام مطالعه مشابه در این ناحیه، هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش داروی فنی توئین در پیشگیری از تشکیل سروما در لنفادنکتومی اینگوینال انجام شده در رت می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۰ سر رت نژاد ویستار وارد مطالعه شدند. تمام رت ها دارای وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم بوده و در شرایط آزمایشگاهی یکسان و در دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و با رعایت شرایط ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن ها بود. سپس رت ها به دو گروه مساوی تقسیم شده و تحت جراحی لنفادنکتومی اینگوینال قرار گرفتند. تمام جراحی ها در دانشگاه علوم پزشکی اراک و در شرایط غیر استریل اما تمیز انجام شد. برای جلوگیری از تداخل دارویی، از آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک پیش از جراحی استفاده نشد. این مطالعه با کد ۹۳-۱۶۷-۱۱ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک ثبت شده است. برای القای بیهوشی در رت ها از کتامین به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلازین به میزان ۵ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده شد. کرم فنی توئین ۱

درصد، ساخت شرکت کیش مدیفارم، ایران، (با دوز ۴ میلی گرم بر کیلوگرم در زیر فلپ‌ها) به همراه نرمال سالین ۰/۹ درصد برای زخم جراحی گروه مداخله و نرمال سالین ۰/۹ درصد برای شستشوی زخم جراحی گروه شاهد استفاده گردید (۱۷). رت‌ها به مدت ۱۰ روز پس از جراحی کنترل شدند و دوام فلپ‌ها، تحرک اندام‌ها، ترمیم زخم، عفونت زخم، نکروز و تشکیل سروما ارزیابی گردید. در روز دهم پس از عمل، سرومای ایجاد شده در شرایط بیهوشی با سوزن آسپیره شده و نگهداری شد. هم‌چنین دوباره رت‌ها جراحی شده و باقی مانده سروما آسپیره شد و حجم آن اندازه‌گیری گردید. آزمودنی‌ها در صورت نکروز فلپ، باز شدگی زخم، عفونت و مرگ از مطالعه خارج می‌شدند.

در پایان، نمونه‌های بافتی برای بررسی‌های بافت شناسی شامل فیروز، آنژیوزنز، مهاجرت سلول‌های التهابی، نکروز، ادم (تجمع غیر طبیعی مایع میان بافتی)، احتقان (تورم بافت)، انفیلتراسیون فیروبلاست و وجود سلول‌های پلی مورفونوکلر جدا شد. این نمونه‌ها با استفاده از محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شده و برای بررسی تغییرات بافت‌شناسی به روی پاتولوژیست رسانده شد. در ارزیابی نمونه‌های بافتی، هر یک از متغیرها به ۴ صورت تلقی‌دهی گردید که بر این اساس صفر به معنای عدم وجود تغییر، ۱ به معنای تغییرات خفیف، ۲ به معنای تغییرات متوسط و ۳ به معنای تغییرات شدید بود. این سیستم تلقی‌دهی با توجه به مطالعه Eser تعریف گردید (۱۷). برای ارزیابی تفاوت بین دو گروه از میانگین نمرات استفاده گردید. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نسخه ۲۰ نرم افزار آماری SPSS انجام گردید. متغیرهای کمی با استفاده از آزمون تی مستقل و متغیرهای کیفی با آزمون مجذور کای آنالیز شده و P value کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نهایت در این مطالعه، ۳۰ رت مورد ارزیابی قرار

گرفتند. سه رت در گروه مداخله و دو رت در گروه شاهد از بین رفتند که با جایگزینی، این مساله مرتفع گردید. ۱۴ رت در گروه فنی توئین و همه رت‌ها در گروه شاهد دچار تشکیل سروما شدند ($p = -0/951$). میانگین حجم سرومای آسپیره شده در دو مرحله، در گروه فنی توئین $0/73 \pm 0/24$ میلی‌لیتر و در گروه شاهد $1/31 \pm 0/27$ میلی‌لیتر بود. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که اختلاف دو گروه معنی‌دار است ($p = -0/019$). میانگین فیروز در گروه فنی توئین $2/26 \pm 0/59$ و در گروه شاهد $1/60 \pm 1/18$ بود که نشان از اختلاف معنی‌دار بین دو گروه داشت ($p = -0/017$). میانگین تلقی آنژیوزنز در گروه فنی توئین $1/60 \pm 1/18$ و در گروه شاهد $2/13 \pm 0/64$ بود که اختلاف قابل توجهی بین دو گروه وجود نداشت ($p = -0/136$). میانگین نمره انفیلتراسیون سلول‌های التهابی در گروه فنی توئین $1/67 \pm 0/62$ و در گروه شاهد $1/93 \pm 0/59$ بود که اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($p = -0/238$). میانگین نمره نکروز در گروه فنی توئین $1/00 \pm 1/36$ و در گروه شاهد $0/47 \pm 0/64$ بود که اختلاف دو گروه در این زمینه معنی‌دار نبود ($p = -0/181$). میانگین نمره ادم در گروه فنی توئین برابر با $0/80 \pm 0/68$ و در گروه شاهد برابر با $1/40 \pm 0/91$ بود که میزان ادم به طور معنی‌داری در گروه فنی توئین کم‌تر بود ($p = -0/049$). میانگین نمره احتقان در گروه فنی توئین برابر با $2/67 \pm 0/70$ و در گروه شاهد برابر با $1/13 \pm 0/91$ بود که نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بود ($p = -0/001$). میانگین نمره انفیلتراسیون فیروبلاست در گروه فنی توئین برابر با $1/93 \pm 1/28$ و در گروه شاهد برابر با $1/87 \pm 0/74$ بود که اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($p = -0/863$). در نهایت میانگین نمره وجود پلی مورفونوکلرها در گروه فنی توئین برابر با $1/47 \pm 0/99$ و در گروه شاهد برابر با $1/47 \pm 0/74$ بود که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود ($p = -1/00$).

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی تشکیل سروما در دو گروه تقریباً یکسان بوده است، اما فنی توئین توانسته به طور معنی داری، حجم سرومای ایجاد شده را کاهش دهد. از سوی دیگر این دارو توانست میزان ادم و احتقان را نسبت به گروه شاهد به طور قابل توجهی کاهش دهد و موجب افزایش قابل توجه فیروز گردد. در سایر موارد نیز گرچه اختلاف معنی دار نبود، اما شدت آن‌ها در گروه دریافت کننده فنی توئین کم تر بود. پاتوژنز تشکیل سروما ناشناخته است. روش های متعددی برای رفع این معضل به کار گرفته شده اند، ولی با این وجود، روش های ذکر شده همیشه موثر نبوده و ممکن است موجب مرگ و میر بیش تر برای بیماران گردند. اگر چه بسیاری از مطالعات نشان داده اند که بستن فضای مرده با استفاده از جراحی یک روش مفید به شمار می رود، اما به علت افزایش طول مدت جراحی بین ۱۰ تا ۲۰ دقیقه، این روش با اقبال گسترده ای مواجه نشده است (۱۹). مطالعات متعددی به اثرات مطلوب فنی توئین بر روند ترمیم زخم اشاره کرده اند. مکانیسمی که فنی توئین به وسیله آن موجب تسهیل در روند ترمیم زخم می گردد، ناشناخته است. مطالعات بالینی پیشنهاد می کنند که تحریک پرولیفراسیون فیبروبلاستیک، افزایش ایجاد بافت گرانولاسیون، کاهش فعالیت کلاژناز (به وسیله کاهش تولید یا ترشح آن یا هر دو مورد)، افزایش رسوب کلاژن و دیگر اجزای بافت همبند، کاهش آلودگی میکروبی و کاهش ایجاد آگزودای زخم، برخی از راه هایی هستند که طی آن، فنی توئین موضعی موجب تسریع در فرایند التیام زخم می گردد (۱۳). بیوپسی زخم های باز درمان شده با فنی توئین، نشان دهنده ایجاد عروق جدید و کلاژنیزاسیون بوده است (۲۰). اگر چه فنی توئین نتوانست میزان بروز سروما را تغییر دهد، اما توانست موجب کاهش معنی دار حجم سروما نسبت به گروه شاهد گردد. بررسی های هیستوپاتولوژیک نیز نشان دهنده ادم و احتقان کم تر و فیروز بیش تر در گروه فنی توئین بود.

در مطالعه Eser و همکاران، فنی توئین توانست اثرات ضد التهاب و ضد آتزیوژنز قوی تری را نسبت به گروه شاهد ایجاد نموده و فیروز را هم چون مطالعه حاضر، افزایش دهد (۱۷). در مطالعه ما نیز فنی توئین توانست اثرات ضد التهاب و ضد آتزیوژنز بیش تری اعمال نماید، اما این تاثیر معنی دار نبود. شاید علت عدم بروز کم تر سروما در گروه مداخله همین عدم اختلاف معنی دار در زمینه التهاب و آتزیوژنز باشد. تجمع بیش از حد مایع در منطقه ترومای جراحی ممکن است ناشی از التهاب بیش از حد جراحات در این ناحیه باشد. این فرضیه در مطالعه Watt-Boolsen و همکارانش تایید شده است. آن ها در مطالعه خود نشان دادند که سروما نوعی از آگزودای التهابی است و این که ایجاد سروما منعکس کننده طولانی شدن و شدت فاز التهابی ترمیم زخم می باشد (۳). در مطالعه الیاسی نیا و همکاران، ۸۴ زن مبتلا به سرطان پستان که کاندید برداشت کامل پستان بودند، وارد مطالعه شدند و تحت درمان پس از جراحی با فنی توئین ۱ درصد موضعی یا نرمال سالین قرار گرفتند (۱۸). نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از فنی توئین موضعی نتوانست موجب کاهش موارد بروز سروما در پستان یا آگزیرلا گردد، اما توانست به طور معنی داری موجب کاهش درناز زخم و برداشتن سریع تر درن از محل گردد. در مطالعه Eser و همکارانش نیز ۲ گروه شامل هشت رت، تحت ماستکتومی و برداشتن گره های لنفاوی آگزیرلاری قرار گرفتند. در این مطالعه، میانگین حجم سرومای تشکیل شده در گروه فنی توئین به طور قابل توجهی کم تر از گروه شاهد بود (۱۷) که همسو با مطالعه حاضر می باشد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که فنی توئین دارویی است که می تواند میزان ادم و احتقان را در محل زخم کاهش داده و نیز با افزایش فیروز، موجب ترمیم زودتر آن ناحیه گردد. استفاده موضعی از فنی توئین موجب دسترسی مستقیم دارو به محل هدف و جلوگیری از خطر ایجاد عوارض جانبی سیستمیک می گردد.

سپاسگزاری

علوم پزشکی اراک انجام شده است. محققین این مطالعه کمال تشکر را از معاونت مذکور اعلام می دارند.

این مطالعه در قالب پایان نامه دکترای تخصصی جراحی عمومی و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه

References

1. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso SM, Iacobone M, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(5): 526-530.
2. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(10): 2764-2772.
3. Watt-Boolsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. *Dan Med Bull* 1989; 36(5): 487-489.
4. Daltrey I, Thomson H, Hussien M, Krishna K, Rayter Z, Winters ZE. Randomized clinical trial of the effect of quilting latissimus dorsi flap donor site on seroma formation. *Br J Surg* 2006; 93(7): 825-830.
5. Rice DC, Morris SM, Sarr MG, Farnell MB, van Heerden JA, Grant CS, et al. Intraoperative topical tetracycline sclerotherapy following mastectomy: a prospective, randomized trial. *J Surg Oncol* 2000; 73(4): 224-227.
6. Moore M, Burak WE, Jr., Nelson E, Kearney T, Simmons R, Mayers L, et al. Fibrin sealant reduces the duration and amount of fluid drainage after axillary dissection: a randomized prospective clinical trial. *J Am Coll Surg* 2001; 192(5): 591-599.
7. Liu CD, McFadden DW. Overnight closed suction drainage after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1997; 63(10): 868-870.
8. Wiener M, Mackie I, Ralston DR. Drainage of large or symptomatic seromas: let the vacuum do the work. *J Plast Reconstr Aesthet Surg (JPRAS)* 2007; 60(5): 573-574.
9. Widgerow AD, Song C, Ritz M, Potgieter E. Wound modulation via sclerotherapy and tissue adhesion. Observations and discussion. *S Afr Jf Surg* 1997; 35(2): 88-92.
10. Taghizadeh R, Shoaib T, Hart AM, Weiler-Mithoff EM. Triamcinolone reduces seroma re-accumulation in the extended latissimus dorsi donor site. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61(6): 636-642.
11. Butler CE. Treatment of refractory donor-site seromas with percutaneous instillation of fibrin sealant. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(3): 976-985.
12. Stanczyk M, Grala B, Zwierowicz T, Maruszynski M. Surgical resection for persistent seroma, following modified radical mastectomy. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 104.
13. Rhodes RS, Heyneman CA, Culbertson VL, Wilson SE, Phatak HM. Topical phenytoin treatment of stage II decubitus ulcers in the elderly. *Ann Pharmacother* 2001; 35(6): 675-681.

14. Pendse AK, Sharma A, Sodani A, Hada S. Topical phenytoin in wound healing. *Int J Dermatol* 1993; 32(3): 214-217.
15. Pai MR, Sitaraman N, Kotian MS. Topical phenytoin in diabetic ulcers: a double blind controlled trial. *Indian J Med Sci* 2001; 55(11): 593-599.
16. Steinstrasser I, Merkle HP. Dermal metabolism of topically applied drugs: pathways and models reconsidered. *Pharm Acta Helv* 1995; 70(1): 3-24.
17. Eser M, Tatal F, Kement M, Goktas S, Kaptanoglu L, Gokceimam M, et al. Effects of local phenytoin on seroma formation after mastectomy and axillary lymph node dissection: an experimental study on mice. *BMC Surg* 2012; 12: 25.
18. Elyasinia F. Effects of wound irrigation with topical phenytoin solution during modified radical mastectomy on postoperative seroma formation. *Arch Breast Cancer* 2015; 2(3): 79-84.
19. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, et al. Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast Cancer* 2006; 13(3): 260-265.
20. Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatology Online Journal* 2004; 10(1): 5.