

Pemberian Kombinasi Krim Estesia dan Infiltrasi Lidokain 2% Untuk Mengurangi Nyeri Suntikan Jarum Anestesi Epidural

Administration of Estesia Cream and 2% Lidocaine Infiltration Combination to Reduce Pain from Epidural Anesthesia Needle Injection

Bahtiar Ahmad^{✉*}, Ardana Tri Arianto^{*}, Nancy Margarita Rehatta^{**}

*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

**Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

✉Korespondensi: bahhyamor27@gmail.com

ABSTRACT

Background: Epidural anesthesia is a neuraxial block technique. Pain during injection is a complication of epidural anesthesia requires effective management. Estesia cream (a eutectic mixture of lignocaine/prilocaine 5%) presents a potential noninvasive alternative for inducing analgesia. Nevertheless, no specific studies have compared the efficacy of estesia cream to lidocaine infiltration in the context of epidural anesthesia.

Objective: The objective was to compare the effectiveness of estesia cream and 2% lidocaine infiltration versus placebo cream and 2% lidocaine infiltration in mitigating pain during epidural injections.

Methods: This research is a double-blind, randomized controlled trial (RCT) employing a parallel design. It was conducted at Dr. Moewardi Surakarta Hospital from July to December 2020. The total sample was 50 participants, divided equally into two groups: the 2% lidocaine and estesia cream (EMLA) group and the 2% lidocaine and placebo cream group. The effectiveness of anesthesia was evaluated based on the absence of pain during epidural injection by numeric rating scale (NRS). The difference in mean NRS values, a numeric variable, was assessed using unpaired T-tests or Mann-Whitney test.

Result: Among the participants, 26 (52.0%) were female, and 24 (48.0%) were male. The average age was 42.36±13.03. The overall pain scores had a mean of 1.92±0.92 (the lowest vs highest score; 1.00 vs 4.00). Subjects received EMLA cream 60 minutes before epidural insertion and 2% lidocaine infiltration reported lower pain scores compared to those received placebo cream and 2% lidocaine infiltration. The application of EMLA patches also led to decreased patient anxiety concerning pain during spinal anesthesia procedures. No adverse effects were observed from the use of topical anesthesia with EMLA cream, placebo cream, or 2% lidocaine infiltration.

Conclusion: Combining estesia cream with 2% lidocaine infiltration can effectively reduce pain during epidural anesthetic needle injections.

Keywords: anaesthesia; EMLA; epidural injection; estesia cream; pain

ABSTRAK

Latar Belakang: Anestesi epidural adalah teknik blok neuraksial. Nyeri selama penyuntikan merupakan komplikasi anestesi epidural yang memerlukan pengelolaan efektif. Krim estesia (campuran eutektik lignokain/prilokain 5%) merupakan alternatif noninvasif yang potensial untuk menginduksi analgesia. Namun, belum ada studi khusus yang membandingkan efektivitas krim estesia dengan infiltrasi lidokain dalam konteks anestesi epidural.

Tujuan: Membandingkan efektivitas krim estesia dan infiltrasi lidokain 2% dengan krim *placebo* dan infiltrasi lidokain 2% dalam mengurangi nyeri selama penyuntikan epidural.

Metode: Penelitian ini adalah uji acak terkontrol (RCT) ganda buta dengan desain paralel. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta (RSUD Dr. Moewardi Surakarta) dari Juli hingga Desember 2020. Total sampel 50 subjek, dibagi menjadi dua kelompok sama besar: kelompok lidokain 2% dan krim estesia (EMLA), serta kelompok lidokain 2% dan krim *placebo*. Efektivitas anestesi dievaluasi berdasarkan absennya nyeri selama penyuntikan epidural dengan menggunakan skala rating numerik (NRS). Perbedaan nilai rata-rata NRS, yang merupakan variabel numerik, dievaluasi dengan menggunakan uji T tidak berpasangan atau uji *Mann-Whitney*.

Hasil: Hasil didapatkan 26 (52,0%) adalah perempuan, dan 24 (48,0%) adalah laki-laki. Rata-rata usia adalah $42,36 \pm 13,03$. Skor nyeri secara keseluruhan memiliki rata-rata $1,92 \pm 0,92$ (skor terendah vs tertinggi; 1,00 vs 4,00). Subjek yang menerima krim estesia 60 menit sebelum insersi epidural dan infiltrasi lidokain 2% melaporkan skor nyeri yang lebih rendah dibandingkan dengan yang menerima krim *placebo* dan infiltrasi lidokain 2%. Penerapan plester estesia juga mengarah pada penurunan kecemasan pasien terkait nyeri selama prosedur anestesi spinal. Tidak ada efek samping yang diamati dari penggunaan anestesi topikal dengan krim estesia, krim *placebo*, atau infiltrasi lidokain 2%.

Kesimpulan: Menggabungkan krim estesia dengan infiltrasi lidokain 2% dapat secara efektif mengurangi nyeri selama penyuntikan jarum anestesi epidural.

Kata Kunci: anestesia; EMLA; injeksi epidural; krim estesia; nyeri

PENDAHULUAN

Anestesi epidural merupakan salah satu bentuk teknik blok neuroaksial, dimana penggunaannya lebih luas daripada anestesi spinal. Blok epidural dapat dilakukan melalui pendekatan lumbal, torakal, servikal atau *sacral* (yang lazim disebut blok kaudal).¹ Dari beberapa komplikasi yang ditimbulkan anestesi epidural, nyeri atau rasa sakit saat penyuntikan merupakan salah satu kerugian yang perlu penanganan. Persepsi pasien terhadap rasa nyeri sering mempengaruhi keputusan tentang

kapan harus menggunakan obat, respons pengobatan dan kepuasan terhadap pengobatan.²

Krim estesia (eutektik campuran, lignokain/prilokain 5%) merupakan aplikasi analgesia dermal pada pasien dewasa. Analgesia menggunakan krim estesia akan mencapai kedalaman 5-6 mm. Aplikasi krim estesia pada punggung belakang menghasilkan analgesia lebih cepat dibanding area lain.^{3,4}

Suatu penelitian membandingkan efek lidokain prilokain krim *eutetic mixture of local anesthesia* (EMLA) dan injeksi lidokain untuk reduksi nyeri perineal saat penjahitan perineum pada persalinan normal. Dari total 46 pasien primipara tidak ada perbedaan dalam durasi episiotomi, penggunaan analgesia tambahan, skala nyeri *visual analog scale* (VAS) dan kepuasan pasien. 97% pasien puas dengan penggunaan EMLA.⁵

Sementara itu, penelitian sebelumnya tahun 2011 mencatat bahwa krim 5% prilokain-lidokain dioleskan 30 menit sebelum anestesi epidural dengan metode noninvasif dapat menjadi metode alternatif selain lidokain infiltrasi untuk mencegah nyeri akibat suntikan jarum epidural.⁶

Namun demikian, dari beberapa penelitian tersebut belum ada penelitian spesifik yang membandingkan penggunaan krim estesia dibandingkan dengan infiltrasi lidokain pada anestesi epidural. Oleh karena itu, peneliti terdorong untuk melakukan penelitian dengan membandingkan kombinasi krim estesia dan infiltrasi lidokain 2% dengan krim *placebo* dan infiltrasi lidokain 2% untuk mengurangi rasa sakit atau nyeri pada suntikan jarum epidural.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol secara paralel (*double-blind randomized controlled trial* (RCT) *with parallel design*), telah mendapat persetujuan Kelayakan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta (RSUD Dr. Moewardi Surakarta) dengan nomor 1.213/X/HREC/2020. Penelitian dilakukan di kamar instalasi bedah sentral RSUD Dr. Moewardi Surakarta

mulai bulan Juli – Desember 2020. Semua pasien rawat inap yang menjalani pembedahan menggunakan anestesi regional dengan teknik blok epidural, kombinasi blok epidural dan bius umum, kombinasi blok epidural dan blok spinal, berusia 18-65 tahun, *body mass index* (BMI) <30 kg/m², status fisik *American Society of Anesthesiologists* (ASA) I-II, dan menyetujui untuk menjalani prosedur penelitian ini sampai selesai diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pasien yang tidak dapat berkomunikasi dengan baik, memiliki riwayat operasi dengan *spinal anesthesia blok* (SAB) atau epidural, alergi terhadap obat anestesi lokal, pasien yang menjalani operasi *sectio caesarea* (SC) nongawat darurat, ibu menyusui, pasien dengan nyeri akut abdomen dan nyeri punggung tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Total sampel penelitian ini sebanyak 50 sampel yang dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok lidokain 2% dan krim estesia (EMLA) serta kelompok lidokain 2% dan krim *placebo*, masing-masing berjumlah 25 sampel. Lidokain 2% yaitu lidokain dengan konsentrasi 2 gram tiap 100 mL. Krim EMLA merupakan merek obat lokal anestesi berbentuk krim yang berisi lidokain 2,5% dan prilokain 2,5%. Krim *placebo* merupakan krim yang tidak mengandung obat lokal anestesi dengan bentuk dan warna yang sama seperti krim EMLA, pada penelitian ini menggunakan krim gentamisin.

Setiap subjek penelitian pada kelompok EMLA maupun kelompok *placebo* dinilai skor nyerinya setelah dilakukan anestesi regional dengan teknik epidural blok berdasarkan metode *numeric rating scale* (NRS). Skor nyeri berupa data numerik disajikan dalam nilai rerata±s.b.

Efektivitas anestesi dinilai berdasarkan hilangnya rasa nyeri saat penyuntikan jarum epidural, diukur menggunakan NRS dengan skala 1-10. Perbedaan rerata nilai NRS dengan skala variabel numerik digunakan uji *T-test* tidak berpasangan, jika data terdistribusi normal, atau uji *Mann Whitney* jika data tidak terdistribusi normal. Uji normalitas dalam penelitian ini menggunakan uji *Shapiro Wilk* dengan tingkat kemaknaan 5%.

HASIL

Karakteristik dasar secara umum pada 50 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilihat berdasarkan jenis kelamin, usia, berat badan (BB), tinggi badan (TB), status BMI, ASA, agen anestesi, dan NRS dipaparkan pada Tabel 1.

Pada penelitian ini, 26 subjek (52,0%) ialah perempuan dan 24 subjek (48,0%) laki-laki. Rerata usia seluruh subjek penelitian ini yaitu $42,36 \pm 13,03$ tahun dengan usia subjek terendah 22 tahun dan tertinggi 65 tahun. Rerata berat badan dan tinggi badan subjek penelitian

yaitu $55,18 \pm 7,35$ kg dan 1,57 m dengan rerata BMI $22,43 \pm 1,03$ kg/m². Seluruh subjek penelitian memiliki status BMI normal dan ASA level II. Skor nyeri keseluruhan dengan menggunakan metode NRS memiliki rerata $1,92 \pm 0,92$ dengan skor terendah 1,00 dan tertinggi 4,00.

Pada penelitian ini, karakteristik dasar kelompok EMLA (25 subjek) dan kelompok *placebo* (25 subjek) dilihat perbedaannya pada Tabel 2. Proporsi jenis kelamin pada kelompok EMLA dan *placebo* disamakan. Rerata usia pada kelompok *placebo* lebih besar dibandingkan kelompok EMLA ($44,40 \pm 13,12$ vs $40,32 \pm 12,88$). Rerata BB dan TB, BMI, status BMI, dan ASA pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan signifikan.

Perbedaan NRS di kedua kelompok ditampilkan pada Tabel 3. Rerata skor nyeri NRS pada kelompok *placebo* didapatkan lebih tinggi dari kelompok EMLA dengan perbedaan signifikan ($2,60 \pm 0,76$ vs $1,24 \pm 0,44$; $p=0.001$).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Variabel	n=50
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	24 (48,0%)
Perempuan	26 (52,0%)
Usia (tahun) (rerata \pm s.b)	$42,36 \pm 13,03$
Berat badan (kg) (rerata \pm s.b)	$55,18 \pm 7,35$
Tinggi badan (m) (rerata \pm s.b)	$1,57 \pm 0,10$
BMI (kg/m ²) (rerata \pm s.b)	$22,43 \pm 1,03$
Status BMI, n (%)	
Normal	50 (100%)
ASA, n (%)	
II	50 (100%)
Agen anestesi	
EMLA	25 (50%)
Placebo	25 (50%)
Skor nyeri dengan NRS (rerata \pm s.b)	$1,92 \pm 0,92$

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek kelompok EMLA dan kelompok *placebo*

Variabel	Kelompok		<i>p-value</i>
	EMLA	<i>Placebo</i>	
Jenis kelamin, n (%)			1,000
Laki-laki	12 (48,0%)	12 (48,0%)	
Perempuan	13 (52,0%)	13 (52,0%)	
Usia (tahun) (rerata±s.b.)	40,32±12,88	44,40±13,12	0,273
Berat badan (kg) (rerata±s.b.)	55,52 ± 5,67	54,84 ± 8,83	0,747
Tinggi badan (m) (rerata±s.b.)	1,57 ± 0,08	1,56 ± 0,12	0,503
BMI (kg/m ²) (rerata±s.b.)	22,35 ± 1,09	22,51 ± 0,97	0,580
Status BMI, n (%)			
Normal	25 (100%)	25 (100%)	1,000
ASA, n (%)			
II	25 (100%)	25 (100%)	1,000

Tabel 3. Perbedaan NRS pada kelompok EMLA dan kelompok *placebo*

Variabel	Kelompok		<i>p-value</i>
	EMLA	<i>Placebo</i>	
Skor nyeri NRS (rerata±s.b.)	1,24±0,44	2,60±0,76	0,001

Keterangan: s.b.: simpangan baku

PEMBAHASAN

Inseri kateter epidural sebagai salah satu metode anestesi regional yang bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri saat pembedahan terutama pembedahan abdomen sudah sering dilakukan. Namun, banyak pasien yang dilakukan inseri epidural menganggap prosedur tersebut tidak menyenangkan dan menimbulkan nyeri yang memicu ansietas sebelum dilakukan prosedur tersebut.⁷ EMLA ialah campuran dua anestesi lokal, lidokain 2,5% dan prilokain 2,5%, dalam emulsi minyak dan air yang dapat digunakan pada kulit normal maupun kulit yang tidak intak.⁸ Penilaian nyeri menggunakan metode NRS sesaat setelah dilakukan inseri epidural.

Karakteristik dasar subjek penelitian kedua kelompok, kelompok EMLA dan kelompok *placebo* yang meliputi data jenis kelamin, usia, BB, TB, status BMI, dan ASA tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini

berarti data pada masing-masing kelompok homogen dan dapat dibandingkan.

Perbedaan yang bermakna secara statistik dapat terlihat pada perbandingan skor nyeri antara kelompok EMLA dengan kelompok *placebo* (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian yang diberikan krim EMLA 60 menit sebelum inseri epidural dan infiltrasi lidokain 2% sesaat sebelum inseri epidural mengalami nyeri dengan skor lebih rendah dibandingkan subjek penelitian yang diberikan krim *placebo* 60 menit sebelum inseri epidural dan infiltrasi lidokain 2% sesaat sebelum inseri epidural. Hal tersebut sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Elson dan Paech⁹ dengan subjek penelitian 83 wanita hamil yang direncanakan operasi sesar dan terbagi dalam 3 grup (krim EMLA/*lignocaine* 2%, krim EMLA/*saline*, krim *placebo*/*lignocaine* 2%). Skor nyeri dinilai menggunakan *visual analog pain scales* (VAPS), skor

<15 saat infiltrasi kulit mempunyai proporsi yang lebih banyak pada subjek yang diberikan krim EMLA (71%), sedangkan skor <15 saat insersi epidural lebih banyak pada subjek yang diberikan infiltrasi *lignocaine* (54%). Pemberian krim EMLA 90 menit sebelum insersi epidural disertai infiltrasi *lignocaine* 1% mengoptimalkan kenyamanan pasien saat dilakukan insersi epidural.

Selain itu, hasil penelitian ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Koscielniak-Nielsen¹⁰ memaparkan bahwa penggunaan EMLA *patch* sebelum prosedur anestesi spinal menurunkan skor nyeri hingga 50% dan bermakna secara statistik dibandingkan dengan kelompok dengan *placebo patch* dan *lignocaine* 2%, serta *placebo patch* saja. Ansietas pasien terhadap nyeri saat prosedur anestesi spinal berkurang pada kelompok dengan EMLA *patch*.⁹ Semakin panjang durasi pemberian krim EMLA akan semakin meningkatkan efek analgesi dari krim EMLA tersebut.¹¹ Koscielniak-Nielsen¹⁰ mengemukakan efek analgesi EMLA meningkat jika diberikan dalam durasi minimal 100 menit serta pemberian krim EMLA diikuti dengan *occlusive dressing* minimal 1 jam dapat memberikan efek analgesi yang lebih efektif untuk mengurangi nyeri pada anak-anak yang akan dilakukan lumbal pungsi serta mengurangi nyeri selama prosedur *extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy* (EPSWL).⁸

Hasil penelitian ini berbeda dengan studi Qane¹² yang membandingkan efektivitas krim EMLA dengan *placebo* pada 60 pasien anak sebelum dilakukan lumbal pungsi. Nyeri yang ditimbulkan saat lumbal pungsi pada kelompok yang diberikan krim EMLA tidak berbeda bermakna dengan kelompok yang diberikan krim *placebo* 60-90 menit

sebelumnya. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan karena perbedaan subjek penelitian, Qane¹² menggunakan subjek anak-anak dengan usia 3-11 tahun, perbedaan penilaian nyeri menggunakan metode *Wong Baker Scale*, dan pemberian krim EMLA yang tidak disertai dengan infiltrasi lidokain 2%. Hasil penelitian ini juga berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Kaya¹³ yang membandingkan penggunaan krim EMLA dengan krim *placebo* disertai infiltrasi lidokain 2% pada 60 pasien yang akan dilakukan insersi epidural. Dalam studinya tidak ditemukan perbedaan signifikan dari skor nyeri yang diukur dengan VAS selama insersi jarum epidural pada pasien yang mendapatkan krim EMLA maupun krim *placebo* disertai infiltrasi lidokain 2%. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan penilaian skor nyeri dan perbedaan ambang nyeri subjek pada studi Kaya.¹³

Berbeda dengan hasil studi yang dilakukan oleh Massoth¹⁴ yang melibatkan 83 pasien dewasa dan terbagi dalam 3 kelompok (kelompok kontrol, kelompok EMLA *patch*, dan kelompok infiltrasi *prilocaine* 2 ml) sebelum lumbal pungsi memaparkan bahwa penggunaan anestesi lokal baik EMLA *patch* maupun infiltrasi *prilocaine* dapat meringankan rasa nyeri secara bermakna saat lumbal pungsi dibandingkan kelompok kontrol. Sebuah studi *systematic review* yang melibatkan 25 RCT membandingkan efek analgesi anestesi topikal dengan anestesi infiltrasi lokal mengemukakan bahwa penggunaan krim atau *patch* EMLA menguntungkan pasien karena mengurangi nyeri secara signifikan dibandingkan infiltrasi anestesi lokal. Studi tersebut menemukan setidaknya 3 anestesi topikal lain yang serupa dengan EMLA yang dapat digunakan yaitu

tetracaine, liposome-encapsulated tetracaine, dan liposome-encapsulated lidokain.¹⁵

Belum banyak studi mengenai penggunaan krim EMLA pada metode anestesi epidural, namun pada anestesi spinal telah banyak dilakukan. Pada penelitian ini tidak ditemukan efek samping penggunaan anestesi topikal krim EMLA, krim *placebo*, maupun infiltrasi lidokain 2% seperti gatal-gatal, kemerahan, syok anafilaksis, edema, maupun sianosis akibat methemoglobinemia. Keterbatasan penelitian ini ialah tidak dilakukannya *dressing occlusive* setelah pemberian krim EMLA maupun krim *placebo* serta pengukuran lokasi pemberian krim.

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi krim estesia dan infiltrasi lidokain 2% dapat mengurangi nyeri pada suntikan jarum anestesi epidural yang lebih bermakna secara statistik dibandingkan dengan pemberian krim *placebo* dan infiltrasi lidokain 2% di tempat insersi jarum epidural.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Michael J. Clinical anesthesiology. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006
2. Hwang SW, Wilkins E, Chambers C, Estrabillo E, Berends J, MacDonald A. Chronic pain among homeless persons: characteristics, treatment, and barriers to management. BMC Fam Pract [Internet]. 2011 Dec 8;12(1):73. Available from: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-12-73>
3. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and Duration of Skin Analgesia to

Needle Insertion After Topical Application of EMLA Cream. Br J Anaesth [Internet]. 1990 Feb;64(2):173–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217498990>

4. Tritrakarn T, Lertakyamanee J, Koompong P, Soontrapa S, Somprakit P, Tantiwong A, et al. Both EMLA and Placebo Cream Reduced Pain during Extracorporeal Piezoelectric Shock Wave Lithotripsy with the Piezolith 2300. Anesthesiology [Internet]. 2000 Apr 1;92(4):1049–54. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/4/1049/703/Both-EMLA-and-Placebo-Cream-Reduced-Pain-during>
5. Kargar R, Aghazadeh-Nainie A, Khoddami-Vishteh HR. Comparison of the Effects of Lidocaine Prilocaine Cream (EMLA) and Lidocaine Injection on Reduction of Perineal Pain During Perineum Repair in Normal Vaginal Delivery. J Fam Reprod Heal. 2016 Mar;10(1):21–6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385970/>
6. Nail Duman E, Karaca M. Comparison of Five Percent Prilocaine-lidocaine Cream and Intravenous Fentanyl in Reducing the Spinal Puncture Pain. Int J Pharmacol [Internet]. 2011 Nov 1;7(8):836–42. Available from: <https://www.scialert.net/abstract/?doi=ijp.2011.836.842>
7. MOGENSEN S, BERGLUND L, ERIKSSON M. Expected and experienced pain during epidural catheter insertion. Acta Anaesthesiol Scand [Internet]. 2014 Feb;58(2):214–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aas.12232>

8. Lycka BAS. EMLA. *J Dermatol Surg Oncol* [Internet]. 1992 Oct;18(10):859–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-4725.1992.tb02917.x>
9. Elson JA, Paech MJ. EMLA Cream Prior to Insertion of Elective Epidurals. *Anaesth Intensive Care*. 1995 Jun;23(3):339–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057x9502300311>
10. Koscielniak-Nielsen Z, Hesselbjerg L, Brushøj J, Britt Jensen M, Stens Pedersen H. EMLA patch for spinal puncture A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia* [Internet]. 1998 Dec;53(12):1218–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2044.1998.00608.x>
11. Wahlgren CF, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000 Apr;42(4):584–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10727302>
12. Qane M, Ghiliyan R, Hashemi A, Mirmohammadi, SJ Keshavarzi S, Yadegar Y, Shefaie S. The Efficacy of the EMLA Analgesic Cream in Compare with Placebo in Pediatric Oncology Lumbar Puncture. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;2
13. Kaya G, Turan A, Memiş D, Karamanlioglu B, Pamukçu Z, Turan N. Emla Cream Application for Epidural Puncture. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg*. 2004 Jan;32:54–8
14. Massoth C, Weidlich S, Pöpping DM, Gurlit S, Möllmann M, Wenk M. Effects of Local Skin Anaesthesia on Pain During Lumbar Puncture. *J Anaesthesiol Crit Care*. 2017;1
15. Eidelman A, Weiss JM, Lau J, Carr DB. Topical Anesthetics for Dermal Instrumentation: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2005 Oct;46(4):343–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064405001332>