

# KISMİ KALINLIKLI DERİ GREFTİ DONÖR ALAN AĞRISI KONTROLÜNDE EMLA KULLANIMININ ETKİNLİĞİ

\*Mehmet İlker BİLGİÇ, \*Mithat AKAN, \*Gaye Taylan ÇALIKAPAN, \*Tayfun AKÖZ

\*Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

Greft donör sahasının iyileşmesi ve komplikasyonlarına ait güncel literatürde oldukça çok sayıda çalışma mevcutken, bu bölgedeki ağrıya yönelik yeterli araştırma bulunmamaktadır. Halbuki, greft donör sahasındaki ağrı, ameliyat sonrası dönemde hastaların birincil şikayetlerinden biri olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu çalışma, ağrının azaltılması için, kısmi kalınlıklı deri grefti donör alanında EMLA kullanımının etkilerini değerlendirmek amacıyla planlandı. Çalışmamızda, çeşitli nedenlerle kısmi kalınlıklı deri grefti ile onarım yapılan hastaların donör alanlarına pansuman olarak antibiyotik ve lidokain-prilokain içeren (Eutectic Mixture Of Local Anesthetics –EMLA) krem emdirilmiş yapışmayan pansuman uygulandı ve pansumanın üzeri şeffaf örtü ile kapatıldı. Bu çalışma, 33.8 yaş ortalamasına sahip 40 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalar, EMLA uygulanan I. grup ve kontrol grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. EMLA uygulaması, operasyon sonunda ve operasyonu takip eden 24. saatte gerçekleştirildi.

Hastaların ağrı değerlendirmesinde görsel ağrı ölçeği (GAÖ) kullanıldı. Buna ek olarak, enfeksiyon, yara sızıntısı, iyileşme süresi ve lokal reaksiyonlar da takip edildi. Yapılan istatistiksel analizler, EMLA kremi ile yapılan pansumanın greft donör sahasının ağrı yönetiminde ameliyat sonrası 1. günden sonra oldukça etkili olduğunu ortaya koydu.

**Anahtar Kelimeler:** EMLA, donör alan ağrısı.

## EFFECTIVENESS OF EMLA IN SPLIT THICKNESS SKIN GRAFT DONOR SITE PAIN MANAGEMENT

### ABSTRACT

Although there are many studies on split thickness donor site healing and complications, studies on donor site pain are inadequate. In plastic surgery, donor site pain may be the primary concern of the patient. This study was conducted to evaluate the effects of the use of EMLA on the skin graft donor site to reduce pain.

In our study, we applied antibiotic and EMLA cream soaked non adherent dressings which were covered with adherent transparent drape to the split thickness skin graft donor site of the patients. Forty patients with a median age of 33,8 were included in this study. The patients were divided into two groups, with 20 patients in group I to whom EMLA were applied and 20 patients in group II, which was specified as the control group. EMLA was applied on patients at the end of the operation and at the 24th hour postoperatively.

Visual analogue scale was used to evaluate the pain of the patients. Additionally, infection, fluid loss, healing time and local reactions were also followed. The statistical analysis showed that dressings with EMLA cream were more effective in reducing the donor site pain after the postoperative 24 hours.

**Keywords:** EMLA, Donor site pain.

## GİRİŞ

Plastik cerrahide kısmi kalınlıklı greftin donör alan ağrısı kuşkusuz belirgin bir problemdir. Ameliyat sonrasında çoğu kişi greft alınan bölgede, operasyon alanından daha çok ağrı hisseder. Farklı donör saha tedavi yöntemleri, sıvı kaybı, aşırı ağrı, uzun iyileşme süresi, harekette gecikme, hipertrofik yara, istenmeyen pigmentasyon, kötü estetik görünüm ve günlük travmalara dirençsizlik gibi komplikasyonlara neden olabilir.<sup>1-3</sup> Greft donör sahasındaki ağrı, ameliyat sonrası dönemdeki hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur ve kimi zaman bu problem hastanın birincil yakınması haline gelmektedir.

Bu ağrının azaltılması için birçok yöntem kullanılsa da henüz eksiksiz bir çözüm bulunamamıştır.

Bu çalışmada, donör saha ağrı yönetiminde EMLA krem kullanımının etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma yaş ortalaması 33,8 (20-42) olan, 28 erkek 12 kadın toplam 40 hasta ile yapıldı. Anafilaksi, mental retardasyon, demans, immun-süpresyon ve hamilelik hikayesi olanlar ve yirmi yaşından küçükler

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
6. saat	34,75 ± 20,74	39,5 ± 25,64	185,5	<b>0,69</b>
12. saat	41,5 ± 19,81	39 ± 21,74	182	<b>0,622</b>
18. saat	36,5 ± 20,59	33,5 ± 22,07	171	<b>0,423</b>
24. saat	33,5 ± 20,07	32,5 ± 22,45	181,5	<b>0,612</b>
30. saat	17,5 ± 16,82	53,5 ± 26,21	49,5	0,0001
36. saat	13,75 ± 11,57	44 ± 24,58	46	0,0001
42. saat	13 ± 9,51	30,5 ± 22,35	96,5	0,004
48. saat	7 ± 9,23	27,5 ± 25,11	93	0,003
FR	98,32	33,81		
P(1)	0,0001	0,0001		

MW: Mann – Whitney U testi sonuçları ve bu teste ait P değerleri

FR: Friedman testi.

P(1): Friedman testine ait P Değerleri

**Tablo 1:** Çalışma ve kontrol gruplarının 6 ve 48. saat arasındaki ortalama görsel ağrı ölçeği değerleri ve istatistiksel sonuçları.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	MW	P
<b>24 – 48 saat</b>	26,5 ± 18,43	5 ± 25,44	87,5182	<b>0.002</b>
<b>6 – 30 saat</b>	17,25 ± 15,85	-14 ± 21,86	50	<b>0.0001</b>
<b>12 – 30 saat</b>	-6,75 ± 13,98	0,5 ± 10,99	135.5	0.072
<b>18 – 30 saat</b>	-1,75 ± 17,11	6 ± 19,03	155.5	0.22
<b>24 – 30 saat</b>	17,25 ± 15,85	-14 ± 21,86	50	<b>0.0001</b>

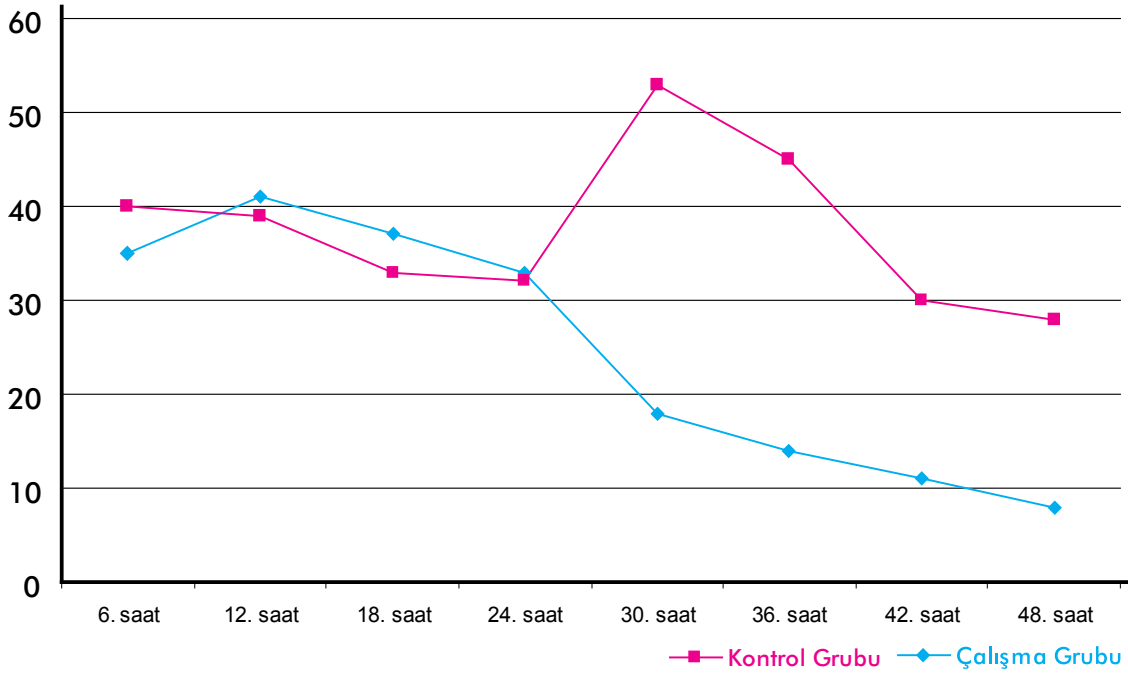
MW: Mann Whitney U testi sonuçları ve P değerleri

**Tablo 2:** Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında görsel ağrı ölçeği değerleri açısından belirli saatlerdeki farklılıklar

çalışmanın dışında tutuldu. Hastalar, EMLA uygulanan I. grup ve kontrol grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Tüm greftler 0.012-0.016 inç kalınlığında, posterolateral uyluk bölgesinden elektrikli dermatom kullanılarak elde edildi. En geniş deri grefti donör bölge alanı 100 cm<sup>2</sup> olarak ölçüldü. I. grupta donör bölgelerin pansumanı rifamisin sodyum ve EMLA kremi emdirilmiş yapışmayan yara bakım ürünü (Inadine – J&J) ile yapıldı. Her yapışmayan yara örtüsü için bir tüp (5gr) EMLA kullanıldı. Pansumanın üzeri yapışkan şeffaf örtü (Opsite Flexigrid – Smith&Nephew) ile kapatıldı. II. grupta sadece antibiyotik emdirilmiş yapışmayan yara bakım ürünü ve şeffaf örtü kullanıldı. Her iki gruptaki hastalara ameliyat sonrası dönemde oral diklofenak sodyum preparatı (2x25 mg) verildi.

Ağrı şiddeti ölçülmesinde, kullanım kolaylığı ve geçmiş çalışmalardaki başarısı nedeniyle GAÖ kullanıldı. Hastalara 0-100 arası bir ağrı skalası verildi ve hastalardan ağrı derecelerini, ağrı olmaması durumu için 0 ve en şiddetli ağrı için 100 olmak üzere, ölçek

üzerinde belirlemeleri istendi. GAÖ değerleri her iki grup için de ameliyattan hemen sonra ve sonraki her 6 saat için kaydedildi. Operasyondan sonraki birinci günde (24.saat) deri grefti donör alanı açıldı ve spatula ile yapışmayan yara örtüsünün üzerine EMLA kremi tekrar uygulandı. Uygulama sonrası pansuman yapışkan şeffaf örtü ile kapatıldı. 48. saatin sonunda pansuman açıldı ve yara yüzeyinde sadece yapışmayan yara bakım ürünü bırakıldı. GAÖ sonuçları 48 saat boyunca kaydedildi. İkinci grupta da GAÖ 6 saatlik aralıklarla ölçüldü. Bu grupta pansuman, ilk 24. saatte açıldı ve yapışmayan yara bakım ürünü EMLA krem uygulanmaksızın, gruplar arasında oluşabilecek farklılıkları engellemek için şeffaf örtü ile tekrar kapatıldı. Ameliyat sonrası ikinci günde şeffaf örtü açıldı, alta kalan yapışmayan yara bakım ürünü yerinde bırakılarak yara takip edildi. Günlük değişimler ve alt gruplar arasındaki karşılaştırmalar Friedman testi ve Dunn'un çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak, gruplar arasındaki değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm yaralar operasyondan



Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama GAÖ değerleri

sonraki 9-13 günde tamamen iyileşti. İki grupta da yara iyileşme komplikasyonlarına rastlanmadı.

### SONUÇLAR

Her iki grupta da ağrı skalası, iyileşme süresi, enfeksiyon, sızıntı ve lokal reaksiyonlar kaydedildi.

İyileşme süresi: İyileşme, I. gruptaki hastalarda 9-13 günde, II. grupta ise 9-12 günde tamamlandı.

Sızıntı: Hiçbir hastada donör alandaki sızıntı nedeniyle pansumanın erken değiştirilmesi gerekmedi

Enfeksiyon: Her iki gruba da ampisilin sulbaktam antibiyotik tedavisi uygulandı ve grupların hiçbirinde enfeksiyon kaydedilmedi.

Lokal reaksiyonlar: 1. grupta 1, 2. grupta 2 hastada kaşıntı benzeri bir lokal reaksiyon, 1. grupta 2, ikinci grupta ise 3 hastada donör alanda gerginlik gözlemlendi. Ağrı: Greft donör alanındaki ağrı skalası 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42. ve 48. saatlerde kaydedildi. Pansumanlar 24. saatte değiştirildi ve I. gruba tekrar EMLA uygulandı. İstatistiksel analizler, ikinci uygulamadan sonra 30, 36, 42 ve 48. saatlerdeki sonuçların belirgin derecede düşük olduğunu gösterdi ( $p < 0.0001$ ). Ayrıca 24. ve 48.; 6. ve 30.; 24. ve 30. saatler arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1,2,3).

### TARTIŞMA

Donör alan bakımı ile ilgili çok geniş çaplı araştırmalar olmasına rağmen, donör alan ağrısını ön plana çıkartan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Donör alana uygulanan pansuman yöntemlerini araştıran çalışmalar, bu bölgedeki ağrıyı genellikle ek bilgi olarak sunarak, çalışmanın ana unsuru olarak ele almamaktadır. Bu nedenle pansuman yöntemlerinin incelenmesi ile dolaylı yoldan da olsa ağrı kontrolüne yönelik değerlendirmeler yapılabilecektir.<sup>1-11</sup>

Donör alan pansumanlarını açık, yarı açık,

oklüzif, yarı oklüzif ve biyolojik pansumanlar olmak üzere beş gruba ayırmak mümkündür.<sup>12</sup>

Oklüzif ve hidrofilik bir pansuman olan Duoderm, dış yüzeyi poliüretan köpük ve iç yüzeyi hidrokolloid polimer kompleksinden oluşur.<sup>12,13,14,15</sup> Yeniden epitelizasyon oranı ve kollajen sentezi oranını arttırmasına<sup>3,12,16</sup> rağmen geniş donör alanlara uygulanması halinde eksüda kontrolü azalır ve pansuman değişim sıklığı artar.<sup>3,14,15,16</sup> Sentetik Yapışkan Nem Örtüleri (SYN – Synthetic Adhesive Moisture- SAM Dressings) - yarı oklüzif pansumanlar grubunda kabul edilirler ve başta anaeroplolar olmak üzere bakteriyel geçişi engellerler.<sup>3,12</sup> Bu pansumanlarda da eksüda kontrolü zayıftır. Donör alan bakımında en ideal pansuman metodu şüphesiz biyolojik pansumandır. Alınan greftin “mesh” ile 1,5/1 oranında genişletilmesi ile yapılabildiğini belirten çalışmalar olmakla beraber<sup>1</sup>, küçük ve orta büyüklükteki defektler için alınan kısmi kalınlıklı greftin donör alanının tam kalınlıklı hale dönüştürülmesi ve primer onarımı ile ilgili literatür bilgileri de mevcuttur.<sup>17,18,19</sup> Bu yöntemlerle hızlı epitelizasyon, daha az ağrılı ve konforlu bir donör alan iyileşmesi elde etmek mümkün olabilmektedir.

Donör alana günde 3-4 kez lignokain uygulanmasının, kardiyak aritmi ve hipotansiyon gibi yan etki olmaksızın oldukça tatmin edici sonuçlar verdiği belirtilmiştir.<sup>8,10,20,21</sup> Bununla beraber benzer uygulama şekli ile bupivakainin de bu bölgenin ağrı kontrolünde etkinliği gösterilmiştir.<sup>9,22</sup> Sinir ileti hızını azalttığı bilinen buz, kullanımı kolay, ucuz ve pratik bir çözümdür.<sup>23,24</sup> Akan ve ark. donör alan ağrı çözümüne alternatif bir method tanımlamış ve eleve edilen flep üzerinden alınan kısmi kalınlıklı greftin donör alan ağrısına neden olmadığını belirtmişlerdir.<sup>2</sup>

İyileşmeyi hızlandırarak dolaylı yoldan ağrı kontrolüne yardımcı olan çalışmalar arasında epitel büyüme faktörlerinin kullanımı<sup>7,11</sup> ve keratinosit kültürü

ile elde edilen örtünün donör alanda kullanılması<sup>25,26</sup> tanımlanmışsa da bu çözümler zor elde edilebilir olmaları ve yüksek maliyetleri nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

EMLA Anestezik Disk (%2.5 lidokain ve %2.5 prilokain) topikal yapışkan sistemi ve EMLA Kremi (%2.5 lidokain ve %2.5 prilokain), normal sağlam deride lokal anestezik olarak kullanılan topikal anestezikler olarak tanımlanmışlardır.<sup>2</sup> EMLA'nın mukozal membranlarda ve açık yaralarda artmış emilim nedeni ile toksik etki yapabileceği düşünülmüşse de venöz bacak ülserlerinin cerrahi debridmanı sonrasında oldukça yüksek dozlarda (10 gram) kullanımının, herhangi bir toksik etki göstermeksizin başarılı sonuçlar verdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur.<sup>27,28</sup> EMLA 37 ya da daha fazla haftalık gestasyondaki bebekler için kullanılabilir<sup>5</sup> bununla beraber prematür yenidoğanlarda bile günde 4 kez EMLA uygulanmasının methemoglobinemiye yol açmadığı belirtilmiştir.<sup>26,29</sup> EMLA uygulanma süresinin araştırıldığı bir çalışma, minimum 20 dakikalık bir uygulama süresinin ağrıyı önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir.<sup>30</sup> Kan konsantrasyonlarına yönelik yapılan bir çalışmada 31-80 cm<sup>2</sup>'lik alana 60 dakikalık 8-10 gram EMLA uygulamasının ardından lidokain ile prilokainin kan değerleri ölçülmüş ve değerlerin toksik miktardan 20 kat daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Sünnet edilen yenidoğanlarda ağlama, huzursuzluk ve kan methemoglobinemi seviyeleri değerlendirilmiştir. Ağlama ve huzursuzluğun EMLA grubunda belirgin olarak daha az olduğunu, bununla beraber kan methemoglobinemi seviyesinin kontrol ve EMLA grubunda farklı olmadığı belirtilmiştir.<sup>32</sup>

EMLA'nın sağlam ve hasarlı deriye uygulanması ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada, emilimin hasarlı deriden daha yüksek ve hızlı olduğu belirtilmekle beraber, kan konsantrasyonlarına yönelik yapılan incelemede toksik dozun çok altında değerler ölçülmüştür.<sup>33</sup> Bupivakain ve ketoprofenin donör alana uygulanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, her ikisinin de uygulama sonrası plazma dozunun, toksik etki dozlarının oldukça altında olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Klinik çalışmalarda EMLA uygulanan hastaların %37'sinde deride solukluk, %30'unda kızarıklık, %7'sinde sıcak ve soğuğu algılamada değişiklik, %6'sında şişme, %2'sinde kaşıntı ve %1'inden az bir kısmında döküntü kaydedilmiştir. Bu yan etkiler genellikle 1 veya 2 saat içinde kendiliğinden geçmiştir.<sup>5</sup>

Bizim çalışmamızda, EMLA ilk olarak operasyonun bitiminde, sonra 24. saatte pansuman açıldıktan sonra uygulandı. Özellikle ilk 12 saatlik sürede hastaların ağrıyı tam olarak tanımlayabilecek ölçüde ayılmamış oldukları gözlemlendi. Ayrıca ağrının genellikle pansuman açıldıktan sonra arttığı bir gerçektir. EMLA kremin pansuman açıldıktan sonra uygulandığında GAÖ değerleri kontrol grubundan daha düşüktü. 30, 36, 42 ve 48. saatlerde iki grup arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.0001). (Tablo 1,2,3). Bu çalışmada, 20 – 42 yaşlar arasında, greft donör alanı 100 cm<sup>2</sup> yi geçmeyen ve başka herhangi bir sağlık problemi olmayan hastalar uygulama için tercih edildi. Hastalar klinik olarak toksisite açısından takip edildi, ancak hastalarda herhangi bir toksisite reaksiyonu gözlenmedi.

## SONUÇ

Bu çalışmada, iki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında, donör alanda EMLA kullanımının ağrıyı belirli ölçülerde azalttığı, iyileşme süresini geciktirmediği ve enfeksiyona neden olmadığı gösterildi. Sonuç olarak, EMLA, uygulama kolaylığı ve donör alan ağrısını azaltması gibi avantajları nedeni ile donör alan ağrısının birincil endişe olduğu hastalarda ve sınırlı büyüklükteki defektlerde güvenle kullanılabilir. Daha büyük defektlerde ve çocuk hasta popülasyonunda kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

MİTHAT AKAN

MİMAR SİNAN MAH. BEŞYILDIZ SİTESİ 3. ETAP  
A-5 BLOK D23, ÇEKMEKÖY, İSTANBUL  
Faks: 0216 383 8083

## KAYNAKLAR

1. Ablaza VJ, Berlet AC, Manstein ME. An alternative treatment for the split skin graft donor site. *Aesth Plast Surg* 1997;21:207-209.
2. Akan M, Yıldırım S, Mısırlıoğlu A, et al. An alternative method to minimize pain in the split thickness skin graft donor site. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:2243-2249.
3. Alvarez OM, Mertz PM, Eaglestein WH The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and reepithelialization in superficial wounds. *J Surg Res* 1983;35:142-148.
4. Alvi R, Jones S, Burrows D, et al. The safety of topical anesthetic and analgesic agents in a gel when used to provide pain relief at split skin donor site. *Burns* 1998;24:54-57.
5. Astra Zeneca US Corporate Site. About EMLA Anesthetic Disc 1/01 Copyright 2000.
6. Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*: 2, 2000.
7. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989;321:76-79.
8. Bulmer IN, Duckett AC. Absorption of lignocain through split skin donor sites. *Anaesthesia* 1985;40:808-809.
9. Butler PE, Eadie P A, Lawlor D, et al. Bupivacaine and Kaltostat reduces post-operative donor site pain. *Br J Plast Surg* 1993;46:523-524.
10. Cenetoglu S, Ozmen S, Tuncer S, et al. Topical lignocain gel for split-thickness skin graft donor-site pain management. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2633.
11. Cohen IK, Crossland MC, Garrett A, et al. Topical application of epidermal growth factor on to partial thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:251-254.
12. Feldman DL. Which dressing for split thickness skin graft donor sites? *Ann Plast Surg* 1991;27:288-291.
13. Hyland WT,. A painless donor site dressing. *Plast*

- Reconstr Surg 1982;69:703-704
14. Tan ST, Roberts RH, Blake BO. Comparing Duoderm with Scarlet Red in the treatment of split skin graft donor sites. *Br J Plast Surg* 1993;46:79-81
  15. Tan ST, Roberts RH, Sinclair SW. Comparison of Zenoderm with Duoderm in the treatment of split skin graft donor sites. *Br J Plast Surg* 1993;46:82-84
  16. Varghese MC, Balin AK, Carter M et al. Local environment of chronic wounds under synthetic dressings. *Arch Dermatol* 1986;122:52-57
  17. Hagerty RC, Warm H. Primary closure of the split thickness donor site. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:293-294.
  18. Hallock GG. The cosmetic split thickness skin graft donor site. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:2286-2288.
  19. Wood RJ, Peltier OL, Twomey JA. Management of the difficult split thickness donor site. *Ann Plast Surg* 1989;22:80-81
  20. Owen TD, Dye D. The value of topical lignocain gel in pain relief on skin graft donor sites. *CN.Br J Plast Surg* 1990;43:480-482.
  21. Ramaswamy CN. Topical lignocain gel on skin graft donor sites. *Br J Plast Surg* 1991;44:157
  22. Morris WT, Lamb AM. Painless split donor sites: a controlled double blind trial of Opsite, Scarlet Red and Bupivacaine. *Aust N.Z.J. Surg* 1990;60:617-620
  23. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain ?. A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:56-59
  24. Akan M, Misirlioğlu A, Yildirim S et al. Ice application to minimize pain in split thickness skin graft donor site. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:305-307
  25. De Luca M, Cancedda R. Culture of human epithelium. *Burns* 1992;18:5-10
  26. Frattianne R, Papay F, Housini I et al. Keratinocyte allografts accelerate healing of thickness donor sites: applications for improved treatment of burns. *J Burn Care Rehabil* 1993;14:148-154
  27. Holm J, Andren B, Grafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine – prilocaine cream, EMLA. *Acta Derm Venereol* 1990;70:132-136
  28. Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anesthetic cream for sharp leg ulcer debridement: a review of the clinical evidence for analgesic efficacy and tolerability. *Eur J Dermatol* 2001;11:90-96
  29. Essink – Tebbes CM, Wuis EW, Liem KD et al. Safety of lidocaine – prilocaine cream application four times a day in premature neonates:a pilot study. *Eur J Pediatr* 1999;158:421-423
  30. Holst RG, Kristofferson A. Lidocaine – prilocaine cream ( EMLA cream) as a topical anesthetic for the cleansing of leg ulcers. The effect of length of application time. *Eur J Dermatol* 1998;8:245-247.
  31. Enander Malmros I, Nilsen T, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic effect of EMLA (lidocaine – prilocaine) cream for the cleansing of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990;70:227-230
  32. Taddio A, Stevens B, Craig K et al. Efficacy and safety of lidocaine – prilocaine cream for pain during circumcision. *N Engl J Med* 1997;336:1197-1201
  33. Juhlin L, Hagglund G, Evers H. Absorption of lidocaine and prilocaine after application of EMLA on normal and diseased skin. *Acta Derm Venereol* 1989;69:18-22