

แบบประเมินบทความ/งานวิจัย สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา

ชื่อบทความ (ภาษาไทย) : การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบสูตรผสมโดย แฟรคชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ร่วมกับ 5% ลิกเคอร์ คาร์บอนิส ดี เทอร์เจน ครีม กับแฟรคชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์อย่างเดียวในการรักษาโรคต่างขาชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

(ภาษาอังกฤษ) : A comparative study between a combination of fractional carbon dioxide laser and 5% liquor carbonis detergents cream with fractional carbon dioxide laser alone in the treatment of stable type, resistant vitiligo

หัวข้อการพิจารณา

หัวข้อ	คะแนนประเมิน					ข้อแก้ไข / ข้อเสนอแนะ
	1	2	3	4	5	
1. บทคัดย่อ					/	แก้ตัวเลขให้ $\bar{x} \pm SD$ ให้เป็นได้ตรงกับหัวข้อบทคัดย่อ
2. Abstract					/	
3. บทนำ					/	
4. วัตถุประสงค์การวิจัย/การศึกษา					/	
5. วิธีการวิจัย/วิธีการศึกษา					/	→ 95% เกณฑ์ตัดสินว่ากลุ่มตัวอย่าง ผลวิจัย EC code ที่พิจารณาให้ทำ การวิจัย
6. ผลการวิจัย/ผลการศึกษา					/	
7. สรุปผลการวิจัย/สรุปผลการศึกษา				/		
8. อภิปรายผล/ข้อเสนอแนะ				/		→ การทบทวนงานวิจัยพบว่า 5% ลิกเคอร์ คาร์บอนิส ดี เทอร์เจน ครีม มีประสิทธิภาพลดรอยต่างขา และเพิ่มเม็ดสีในผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นควรนำผล การวิจัยมาพิจารณา
9. เอกสารอ้างอิง				/		→ ตรวจสอบให้ตรงกับรูปแบบงานวิจัย
10. ความใหม่และคุณค่าทางวิชาการ				/		งานวิจัยนี้มีคุณค่าทางวิชาการสูง สามารถนำผลไปใช้ในการพัฒนา การแพทย์ แต่ควรศึกษาเพิ่มเติมผลข้างเคียงของยา และยาอื่น

(อาจมีเอกสารแนบหรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม - ถ้ามี)

**การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบสูตรผสมโดย
แฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ร่วมกับ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม
กับแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์อย่างเดียว
ในการรักษาโรคต่างขาตชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา**

ศิรดา จันทนาสุภาภรณ์^{1*} เทพ เฉลิมชัย¹

¹สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

Email*: friendfindborough@outlook.com

บทคัดย่อ

โรคต่างขาตเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนังที่มีลักษณะเป็นผื่นราบ สีขาว ขอบเขตชัดเจน การรักษายังคงท้าทาย เนื่องจากการพยากรณ์โรคที่ไม่แน่นอนและการไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลายชนิด แนวทางการรักษาใหม่จึงมีความจำเป็น การรักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ 10,600 นาโนเมตร (Fr:CO₂) ร่วมกับ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม (5% LCD) มีแนวโน้มในการให้ผลการรักษาที่ดีและเป็นที่น่าสนใจ งานวิจัยนี้ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ ร่วมกับ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม (กลุ่มทดลอง) กับแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์อย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) ในโรคต่างขาตชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา งานวิจัยนี้ทำในผู้ป่วยโรคต่างขาตที่มีรอยโรคอย่างน้อยสองตำแหน่งในคนเดียวกัน ผู้เข้าร่วมทุกคนได้ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ ร่วมกับ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีมบริเวณรอยโรคหนึ่งตำแหน่ง และแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์อย่างเดียวบริเวณอีกตำแหน่งในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยเปรียบเทียบในคนเดียวกัน รักษาโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ทั้งหมด 3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์ อาสาสมัคร 17 คนเข้าร่วมงานวิจัย กลุ่มที่รักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ ร่วมกับ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม มีการลดลงของเปอร์เซ็นต์ของขนาดพื้นที่ที่ทำการรักษาดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาโดยเลเซอร์อย่างเดียว ($16.6\% \pm 1.3$ และ $10.1\% \pm 0.8$, $p \text{ value} = 0.0003$ ตามลำดับ) นอกจากนี้กลุ่มที่รักษาแบบสูตรผสมมีการเพิ่มขึ้นของค่าเมลานินอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 มากกว่ากลุ่มควบคุม ($79.3\% \pm 30.6$ และ 43.3 ± 14.4 , $p \text{ value} < 0.0001$ ตามลำดับ) การประเมินระดับคุณภาพชีวิตและระดับพึงพอใจของผู้ป่วยแสดงผลที่ดีขึ้นในทั้งสองกลุ่มโดยไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ไม่มีภาวะแทรกซ้อน โดยสรุปการรักษาร่วมกันของ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม กับแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์แสดงประสิทธิผลการรักษาดีกว่าการรักษาโดยแฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์อย่างเดียวร่วมกับมีความปลอดภัยอย่างมากในโรคต่างขาต ผลการรักษานี้สามารถนำไปประยุกต์เป็นการรักษาทางเลือกในการรักษาโรคต่างขาตที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

คำสำคัญ: แฟรกชันแนลคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ 5% ลิดเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ครีม โรคต่างขาตที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

A comparative study between a combination of fractional carbon dioxide laser and 5% liquor carbonis detergens cream with fractional carbon dioxide laser alone in the treatment of stable type, resistant vitiligo

Sirada Chanthanasupaporn^{1*}, Thep Chalermchai¹

¹School of Anti-aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University

Email*: friendfindborough@outlook.com

Abstract

Vitiligo is an autoimmune disease of the skin characterized by well-circumscribed, depigmented macules and patches. The treatment is still challenging due to unpredictable clinical course and resistance to various kinds of approaches. New therapeutic modalities are required. The combined treatment of fractional 10,600 nm, carbon dioxide laser (Fr:CO₂) and 5% liquor carbonis detergens cream (5% LCD) tends to be promising and interesting. This study aimed to compare clinical efficacy and safety of Fr:CO₂ laser and 5% LCD treatment (experimental group) with Fr:CO₂ laser alone (control group) in stable type, resistant vitiligo. This study enrolled those vitiligo patients who had at least 2 lesions of vitiligo on the same person. All subjects were randomly assigned to receive a combined Fr:CO₂ and 5% LCD cream on one lesional site and only Fr:CO₂ laser alone on the other lesional site in the same person as intra-individual comparison. The treatment of Fr:CO₂ laser were assigned for 3 sessions with 4-week interval. There were 17 subjects being enrolled. The combined treatment of Fr:CO₂ laser with 5% LCD cream group had significantly better percent reduction of treated area measurement at 12th week visit than laser treatment alone group ($16.6\% \pm 1.3$ and $10.1\% \pm 0.8$, p value=0.0003 respectively). Moreover, the combined treatment group had significantly greater percent increment of Mexameter melanin index on treated site at 12th week visit than the control group ($79.3\% \pm 30.6$ and 43.3 ± 14.4 , p value < 0.0001, respectively). An assessments of daily living quality of life index and patients' satisfaction score showed the improvement in both groups without significant difference between the two groups. There was no adverse effect. In conclusion, an addition of 5%LCD cream to Fr:CO₂ laser treatment demonstrate better clinical efficacy than Fr:CO₂ laser alone with high safety profile in vitiligo. This result can be applied as an alternate treatment approach in resistant vitiligo.

Keywords: fractional carbon dioxide laser, 5% LCD cream, stable type, resistant vitiligo

บทนำ

โรคต่างขาว (vitiligo) เป็นโรคที่ผิวหนังเปลี่ยนสีเป็นสีขาว เกิดจากการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีโดยระบบภูมิคุ้มกัน โรคต่างขาวสามารถพบได้ร้อยละ 0.5 ถึง 2 ของผู้ป่วยทั่วไป และพบได้ทุกเพศ ทุกเชื้อชาติในอัตราส่วนที่เท่า รอยโรคต่างขาวจะเป็นผื่นราบ สีขาว ขอบเขตชัดเจน ไม่มีขุย ไม่มีอาการ มักพบรอยโรคบริเวณใบหน้า คอ แขนขา ข้อศอก ข้อมือ และข้อเท้า รอยโรคมักขึ้นแบบสมมาตรเท่ากันทั้งสองข้างของร่างกาย และรอยโรคมักค่อยๆกระจายตัวเป็นมากขึ้น โรคต่างขาวสามารถแบ่งออกกว้างๆได้เป็น 2 ชนิดคือ ชนิดเฉพาะที่ และชนิดทั่วร่างกาย โดยชนิดทั่วร่างกายคือการที่มีรอยโรคมมากกว่าร้อยละ 80 ของพื้นที่ผิว (Rodrigues et al., 2017b), (Alikhan, Felsten, Daly, & Petronic-Rosic, 2011) โรคต่างขาวสามารถรักษาได้หลายวิธี เช่น การรักษาโดยการฉายแสง เช่น ทายาชนิดสเตียรอยด์ ยาทาที่มีส่วนผสมของวิตามินดี ยาทาที่มีส่วนผสมของถ่าน เช่น ลิคเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน ซึ่งมีคุณสมบัติในการลดการอักเสบ นอกจากนี้ยังมีการรักษาโดยการฉายแสง เช่น แอร์โร่ แบนด์ ยูวีบี การรักษาโดยเลเซอร์ การรักษาโดยการผ่าตัด การรักษาทางเลือก การทำลายผิวหนังปกติ และการปกปิดรอยขาว การเลือกวิธีการรักษาโรคต่างขาวจะคำนึงถึงขนาดของรอยโรค การลุกลามและการกระจายตัวของรอยโรค ระยะเวลาการเกิดโรค และประวัติการรักษาเดิม โดยในรอยโรคที่อยู่ในระยะลุกลาม จะรักษาโดยยารับประทานร่วมกับการฉายแสง ในรอยโรคที่มีการกระจายตัวน้อยกว่าร้อยละ 5 ถึง 10 ของพื้นที่ผิว สามารถรักษาโดยยาทา และในรอยโรคที่มีการกระจายตัวมากกว่าร้อยละ 5 ถึง 10 ของพื้นที่ผิว จะพิจารณาการรักษาโดยการฉายแสง (Felsten, Alikhan, & Petronic-Rosic, 2011), (Rahman & Hasija, 2018), (Rodrigues et al., 2017a), (Nahhas, Braunberger, & Hamzavi, 2019)

อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคต่างขาวมักต้องรักษาร่วมกันหลายวิธี และตัวโรคมีแนวโน้มไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาทั้งต่อบริเวณรอยโรคและผิวหนังปกติ เช่น การรักษาด้วยยาทาชนิดสเตียรอยด์สามารถก่อให้เกิดผิวหนังบาง เส้นเลือดขยาย รอยแตกตามผิวหนัง ขนยาวขึ้น ตุ่มพุ่มขนอักเสบคล้ายสิว และเกิดผลข้างเคียงจากการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ในขณะที่การรักษาโดยการฉายแสงสามารถทำให้ผิวหนังปกติ บวม แดงไหม้ และเปลี่ยนเป็นสีคล้ำขึ้นได้ ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาแนวทางการรักษาโรคต่างขาวใหม่ๆ ที่สามารถรักษารอยโรคได้โดยตรง โดยไม่ส่งผลกระทบต่อผิวหนังปกติ และรักษาโรคต่างขาวที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั่วไปได้ (Felsten et al., 2011), (Rahman & Hasija, 2018)

แฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตรถูกนำมาใช้รักษาโรคต่างขาวโดยแนวคิดการใช้พลังงานแสงแบบแบ่งส่วนหรือ fractional photothermolysis หลักการทำงานของ fractional photothermolysis คือการทำให้เกิดพลังงานความร้อนที่มากกว่า 100 องศาเซลเซียส ไปยังเนื้อเยื่อเป้าหมายเป็นจุดเล็กๆ แบบเฉพาะส่วน เรียกว่า microscopic treatment zones (MTZs) โดยพลังงานความร้อนที่เกิดขึ้นจะทำให้เนื้อเยื่อเป้าหมายเกิดการระเหยและหลุดหายไปทันที เกิดเป็นช่องว่างในแนวตั้งลงไปตั้งแต่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าจนถึงชั้นหนังแท้ ในระดับความลึกที่เฉพาะเจาะจง การรักษาโดยแนวคิดพลังงานแสงแบบแบ่งส่วนนี้จะทำให้บาดเจ็บแผลหายเร็วขึ้น ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนลดลง และช่วยให้การดูดซึมยาที่ดีขึ้น (Aslam & Alster, 2014)

มีการศึกษาวิจัยมากมายที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการใช้แฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ในการรักษาโรคต่างขาว โดยพลังงานความร้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยเครื่องเลเซอร์จะกระตุ้นการสร้างสารไฮโดรคิน และ โกรทแฟกเตอร์หลายชนิด เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor (TGF) และ matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีจากรากผมและเนื้อเยื่อใกล้เคียงมายังบริเวณรอยโรค ทำให้สีผิวกลับมาเป็นปกติ นอกจากนี้การรักษาโดยเลเซอร์ชนิดนี้ยังทำให้เนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคหดตัวทันที เป็นผลให้ขนาดของรอยโรคลดลง และยังช่วยในการดูดซึมยาจากผิวหนังด้านบนสู่ผิวหนังที่ลึกกว่าได้ดีขึ้น (Kim, Hong, Cho, Lee, & Kim, 2018), (Bae & Hann, 2016)

จากการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้มพบว่าการการรักษาร่วมระหว่างแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตรกับการรักษาอื่นๆให้ผลดีกว่าการรักษาโดยเลเซอร์อย่างเดียว และยังไม่มีการศึกษาถึงการนำครีม 5% ลิดเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจนมารักษาร่วมกับการใช้เลเซอร์ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิดเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน กับการรักษาโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียวในการรักษาโรคต่าง ๆ ขาวชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เพื่อให้ขนาดของรอยโรคลดลง การกลับคืนของเม็ดสีมากขึ้น และเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีต่อผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรควัดโดยวิธีการวัดพื้นที่ (point counting method) การกลับคืนของเม็ดสี วัดโดยวิธีการวัดค่าเม็ดสี (Mexameter melanin index) ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยวัดโดยการตอบแบบสอบถาม Dermatology Life Quality Index ความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการรักษา และ ผลข้างเคียงของการรักษา ระหว่างการรักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิดเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน กับการรักษาโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว ในการรักษาโรคต่าง ๆ ขาวชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ระเบียบวิธีการวิจัย

วิธีดำเนินงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า ชนิดมีการสุ่มเลือกและกลุ่มควบคุม โดยปกปิดผู้ประเมินฝ่ายเดียว (prospective, randomized-controlled, single-blinded, experimental study) ผู้วิจัยเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยจากกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุระหว่าง 18-50 ปี เพศชายหรือเพศหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่าง ๆ ขาวชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการฉายแสงแนวิโรว์ แบนด์ ยูวีบีอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพฯ ที่ผ่านตามเกณฑ์คัดเลือกและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 17 คน โดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยการเปรียบเทียบอัตราส่วน และใช้ข้อมูลอ้างอิงจากการศึกษาของ Noha N Doghaim และคณะ (Doghaim, Gheida, El-Tatawy, & Mohammed Ali, 2019) โดยตั้งค่า α เท่ากับ 0.05 และ β เท่ากับ 0.20 จะได้จำนวนขนาดของตัวอย่างเท่ากับ 14 คน และกำหนดเพิ่มอาสาสมัครอีกร้อยละ 20 กรณีที่มีการออกจากโครงการวิจัย (dropout rate)

ผู้วิจัยสุ่มเลือก 2 รอยโรคที่มีขนาดและตำแหน่งใกล้เคียงกันของอาสาสมัครแต่ละคนเพื่อทำการวิจัย โดยใช้วิธีการสุ่มอย่างง่าย (simple random sampling) และเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง 2 กลุ่มในคนเดียว (intra-individual comparison) โดยใช้วิธีสุ่มอย่างง่ายให้รอยโรคหนึ่งได้รับการรักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิดเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน (กลุ่มศึกษา) และอีกรอยโรคจะรักษาโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ โดยค่าพารามิเตอร์เลเซอร์ที่ใช้คือ ขนาดพลังงานที่ 70-80 mJ ความหนาแน่นที่ 75-100 spots/cm² และทำทั้งหมด 2 แนวคือแนวตั้งและแนวนอน

ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องเข้ารับการตรวจติดตามอาการ และประเมินผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยผู้วิจัยจะประเมินขนาดรอยโรคโดยวิธี point counting number โดยจะใช้ปากกาวาดบริเวณขอบของรอยโรค หลังจากนั้นใช้แผ่นใสที่มีจุดแสดงพื้นที่ห่างกันจุดละ 1 มิลลิเมตรวางบนรอยโรค และถ่ายภาพพร้อมระบุรหัสอาสาสมัคร หลังจากนั้นจะแปลผลโดยแพทย์อิสระ 2 ท่าน โดยนับจุดที่อยู่ในบริเวณรอยโรคแล้วนำไปคูณ 0.1 จะได้พื้นที่ของรอยโรคเป็นหน่วยตารางเซนติเมตร นอกจากนี้จะประเมินการกลับคืนของเม็ดสี โดยการวัด melanin index โดยใช้เครื่อง Mexameter MX18® และประเมิน

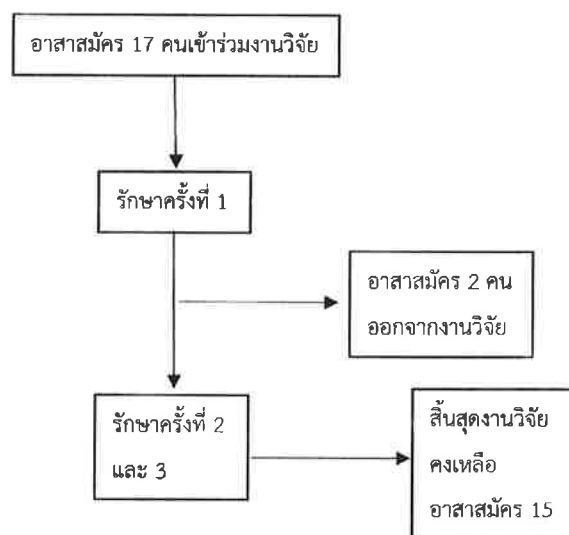
ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยอาสาสมัครจะทำแบบประเมินตนเองโดยใช้ Dermatology Life Quality Index Thai version และประเมินความพึงพอใจจากแบบสอบถามแสดงคะแนนระดับความพึงพอใจ และผู้วิจัยจะประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย กรณีข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) เช่น เพศ Fitzpatrick's skin type และอาชีพ จะรายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (Percentage) ข้อมูลเชิงต่อเนื่อง (Continuous data) เช่น อายุ และระยะเวลาที่เป็นโรค จะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)
2. ใช้สถิติ Two-way, Repeated measure Analysis of variance, ANOVA ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของรอยโรค ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสี และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Dermatology Life Quality Index ระหว่างก่อนการรักษา ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ระหว่างกลุ่มศึกษา กับกลุ่มควบคุม
3. ใช้สถิติ Mc Nemar's Chi square test ในการเปรียบเทียบความพึงพอใจของการรักษา ระดับ 4 และ 5 รวมกัน และผลข้างเคียงของการรักษา ระดับน้อย และปานกลาง ระหว่างกลุ่มศึกษา กับกลุ่มควบคุม
4. กำหนดให้ p value ≤ 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)
5. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the social Sciences (SPSS) version 21.0 for windows

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย



ภาพที่ 1 อาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย และการดำเนินงานวิจัย

จากอาสาสมัครทั้งหมด 17 คนที่เข้าร่วมวิจัย หลังทำการรักษาครั้งที่ 1 มีอาสาสมัคร 2 คนออกจากโครงการวิจัย เนื่องจากภาวะการแพ้ระบอบของโควิด 19 และเหลืออาสาสมัครจำนวน 15 คนรักษาจนสิ้นสุดงานวิจัย (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

คุณลักษณะทั่วไป	ผลการศึกษา
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	
ชาย	10(58.8)
หญิง	7(41.2)
อายุ(ปี)	
Mean $\pm$ SD	42.1 $\pm$ 8
Min-max	23-49
Fitzpatrick's skin type, จำนวน (ร้อยละ)	
3	10(58.8)
4	7(41.2)
ระยะเวลาที่เป็นโรค, ค่าเฉลี่ย (ปี)	
Mean $\pm$ SD	9.29 $\pm$ 3.93
Min-max	5-17
อาชีพ, จำนวน (ร้อยละ)	
วิศวกร	5(29.41)
ครู	1(5.88)
พนักงานบริษัท	7(41.18)
ธุรกิจส่วนตัว	2(11.76)
แม่บ้าน	2(11.76)

จากตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 17 คน เป็นเพศชายจำนวน 10 คน (ร้อยละ 58.8) และเพศหญิงจำนวน 7 คน (ร้อยละ 41.2) มีค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 42.1 $\pm$ 8 ปี โดยอายุน้อยที่สุดคือ 23 ปี และอายุมากที่สุดคือ 49 ปี นอกจากนี้ชนิดของผิวหนังคือ Fitzpatrick's skin type ชนิดที่ 3 จำนวน 10 คน (ร้อยละ 58.8) และชนิดที่ 4 จำนวน 7 คน (ร้อยละ 41.2) ระยะเวลาที่เป็นโรคคือ 5-17 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 9.29 $\pm$ 3.93 ปี และอาชีพของอาสาสมัครคือ วิศวกร 5 คน (ร้อยละ 29.41) ครู 1 คน (ร้อยละ 5.88) พนักงานบริษัท 7 คน (ร้อยละ 41.18) ธุรกิจส่วนตัว 2 คน (ร้อยละ 11.76) และแม่บ้าน 2 คน (ร้อยละ 11.76)

ผลการวิจัยหลัก (Primary outcome)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เทียบกับก่อนรักษาโดยการวัดด้วย point counting method

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เทียบกับที่ก่อนการรักษา

ค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรค (cm ²)	Fr:CO ₂ with 5%LCD** mean $\pm$ SD	Fr:CO ₂ *** mean $\pm$ SD
ก่อนการรักษา	8.0 $\pm$ 6.5	8.8 $\pm$ 6.4
สัปดาห์ที่ 4	7.9 $\pm$ 6.2	8.8 $\pm$ 6.6
สัปดาห์ที่ 8	7.4 $\pm$ 5.7	8.5 $\pm$ 6.4
สัปดาห์ที่ 12	7.1 $\pm$ 5.6	8.2 $\pm$ 6.2
<i>p</i> value*	<0.001	<0.001

* ทดสอบโดยใช้สถิติ Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

**Fr:CO₂ with 5%LCD = แพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน

***Fr:CO₂ = แพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร

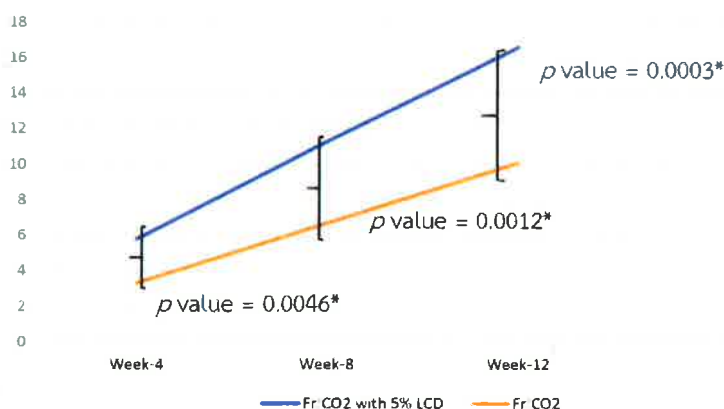
จากตารางที่ 2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เทียบกับที่ก่อนการรักษา ในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรผสมโดยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน (กลุ่มศึกษา) พบว่า ค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 นั้นลดลงต่อเนื่องเทียบกับที่ก่อนการรักษา และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และในกลุ่มที่รักษาโดยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) พบว่า ค่าเฉลี่ยพื้นที่ขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 นั้นลดลงต่อเนื่องเทียบกับที่ก่อนการรักษา และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกัน

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาระหว่างสองกลุ่ม

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรคระหว่างก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรคระหว่างก่อนการรักษากับสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 (ร้อยละ)	Fr:CO ₂ with 5% LCD mean±SD	Fr:CO ₂ mean±SD	p value*
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 4	5.8±2.9	3.3±1.1	0.0046
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 8	11.3±4.5	6.7±0.5	0.0012
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 12	16.6±1.3	10.1±0.8	0.0003

*ใช้สถิติ Paired t test



ภาพที่ 2 ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาระหว่างสองกลุ่ม

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาระหว่างสองกลุ่ม

จากตารางที่ 3 และภาพที่ 2 พบว่า ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรค เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ของกลุ่มที่รักษาแบบสูตรผสมด้วยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาโดยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.0046, 0.0012, 0.0003$, ตามลำดับ)

ผลการวิจัยรอง (Secondary outcomes)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) ที่ก่อนก่อนรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) ของสองกลุ่มศึกษา ที่ก่อนการรักษา สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index)	Fr:CO2 with 5% LCD**, mean±SD	Fr:CO2*** mean±SD
ก่อนรักษา	56.0±15.0	62.5±18.1
สัปดาห์ที่ 4	71.9±16.9	71.6±21.1
สัปดาห์ที่ 8	84.5±17.5	79.6±21.5
สัปดาห์ที่ 12	98.0±17.3	88.6±22.6
p value*	< 0.001	< 0.001

* ทดสอบโดยใช้สถิติ Repeated measure Analysis of variance, ANOVA

**Fr:CO2 with 5%LCD = แพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิคเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน

***Fr:CO2 = แพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร

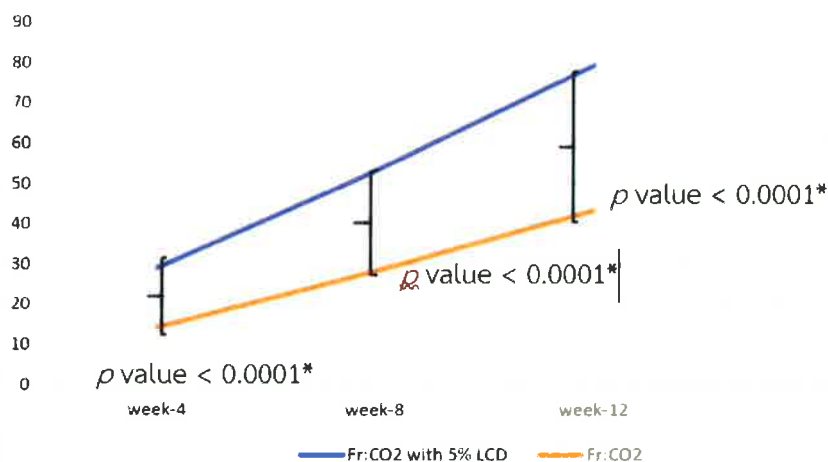
จากตารางที่ 4 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เทียบกับที่ก่อนการรักษา ในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรผสมโดยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิคเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน พบว่า ค่าเฉลี่ยค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 นั้นเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องเทียบกับที่ก่อนการรักษา และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และในกลุ่มที่รักษาโดยแพรกชั้นแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) พบว่า ค่าเฉลี่ยค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 นั้นเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องเทียบกับที่ก่อนการรักษา และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกัน

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดสี melanin index หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา และ เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดสี melanin index หลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา

ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดสีเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (ร้อยละ)	Fr:CO2 with 5% LCD, mean±SD	Fr:CO2 , mean±SD	p value*
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 4	29.0(14.2)	14.3(6.8)	<0.0001
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 8	53.1(21.5)	28.2(11.3)	<0.0001
ก่อนรักษา-สัปดาห์ที่ 12	79.3(30.6)	43.3(14.4)	<0.0001

*ใช้สถิติ Paired t test



ภาพที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดสีเทียบกับก่อนรักษาที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

จากตารางที่ 5 และภาพที่ 3 พบว่า ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดสี melanin index เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาของกลุ่มที่รักษาแบบสูตรผสมด้วยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจน เพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว และแตกต่างอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p < 0.0001$, < 0.0001 , < 0.0001 , ตามลำดับ)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต ด้วย Dermatology Life Quality Index, DLQI

พบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต DLQI ที่สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา เท่ากับ 2.7 ± 2.4 คะแนน และ 3.0 ± 2.7 คะแนน ตามลำดับ และ ไม่แตกต่างกัน ($p \text{ value} = 0.762$)

เปรียบเทียบคะแนนความพึงพอใจต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์

ตารางที่ 6 คะแนนความพึงพอใจต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์

Patient's satisfaction n(%)	Fr:CO2 with 5%LCD	Fr:CO2	P value*
3 ค่อนข้างพอใจ	3(20)	3(20)	1.00
4 พอใจ	8(53.3)	8(53.3)	
5 พอใจมาก	4(26.7)	4(26.7)	

ค่าคะแนนความพึงพอใจของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p=1.00$) โดย อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีระดับความพอใจระดับ 3 ค่อนข้างพอใจ เท่ากับร้อยละ 20, ระดับ 4 พอใจ เท่ากับร้อยละ 53.3 และ ระดับ 5 พอใจมาก เท่ากับ ร้อยละ 26.7 (ตารางที่ 6)

ผลข้างเคียงจากการรักษา

พบ ผื่นแดงในบริเวณที่ทำการรักษา ระดับน้อย ร้อยละ 80 และระดับปานกลาง ร้อยละ 20 ในกลุ่มที่รักษาแบบสูตรผสมด้วยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์

เจน และ พบ ผื่นแดงในบริเวณที่ทำการรักษา ระดับน้อย ร้อยละ 86.7 และระดับปานกลาง ร้อยละ 13.3 ในกลุ่มที่รักษาด้วยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียว โดยไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ (p value = 0.624)

สรุปและอภิปรายผล

ในปัจจุบันการรักษาโรคต่างขาลูกถือว่ามีความท้าทาย เนื่องจากโอกาสการไม่ตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 10-30 (Chiu, Perng, & Ma, 2018) อีกทั้งรอยโรคยังสามารถมองเห็นได้ชัดเจนจึงมีผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยสูง งานวิจัยนี้ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาแบบสูตรผสมโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร ร่วมกับการทายาครีม 5% ลิคเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน กับการรักษาโดยแฟรกชันแนล คาร์บอนไดออกไซด์ เลเซอร์ 10600 นาโนเมตร อย่างเดียวในการรักษาโรคต่างขาลูกชนิดไม่ลุกลามที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยอาศัยหลักการที่พลังงานความร้อนจากเลเซอร์จะกระตุ้นการสร้างสารไฮโดรคิน และ โกรทแฟกเตอร์หลายชนิดที่สามารถกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีได้ และยังช่วยในการดูดซึมยาทาจากผิวหนังด้านบนสู่ผิวหนังที่ลึกกว่าได้ดีขึ้น นอกจากนี้ 5% ลิคเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจนครีมยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเม็ดสีได้ โดยผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบสองรอยโรคในตำแหน่ง และขนาดใกล้เคียงกันในอาสาสมัครคนเดียวกัน (intra-individual comparison) และได้ทำการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ ผลการวิจัยพบว่าในด้านการเปลี่ยนแปลงขนาดรอยโรค ที่ก่อนทำการรักษาขนาดรอยโรคของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อทำการรักษาไปพบว่าขนาดของรอยโรคของกลุ่มสังเกตลดลงอย่างมีนัยสำคัญมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยขนาดรอยโรคของกลุ่มสังเกตมีการลดลงมากที่สุดที่สัปดาห์ที่ 4 และการลดลงของขนาดรอยโรคค่อยๆ ลดน้อยลงที่สัปดาห์ที่ 8 และ 12 ในขณะที่การลดลงของรอยโรคในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและมากที่สุดที่สัปดาห์ที่ 8 และ 12 และพบว่าอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick's skin ชนิด 4 มีการลดลงของขนาดรอยโรคมากกว่า Fitzpatrick's skin ชนิด 3 ในทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบร้อยละการลดลงของรอยโรคพบว่าขนาดรอยโรคของกลุ่มสังเกตลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

ในด้านปริมาณเม็ดสี (mean melanin index) การรักษาของทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดสีเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยพบว่ากลุ่มสังเกตมีปริมาณเม็ดสีเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าอัตราการลดลงของรอยโรคจะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ ซึ่งเป็นผลมาจากงานวิจัยนี้ใช้ขนาดพลังงาน และความถี่ที่น้อยกว่า แต่ผลของงานวิจัยนี้ได้ชี้ให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมากของปริมาณเม็ดสี ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมการรักษาโดยวิธีอื่นต่อไปให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

นอกจากนี้ การรักษาของทั้งสองกลุ่มนี้ทำให้คะแนน DLQI ลดลงทุกครั้ง แสดงว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ ในทั้งสองกลุ่ม รวมถึงมีระดับความพึงพอใจในการรักษาที่มากขึ้นเท่าๆกัน ในทั้งสองกลุ่ม และเมื่อประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่า การเพิ่มการรักษาโดยครีม 5% ลิคเคอร์ คาร์โบนิส ดีเทอร์เจน ไม่มีผลข้างเคียงแตกต่างจากการรักษาโดยเลเซอร์ อย่างเดียว

ข้อจำกัดของงานวิจัย

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดในด้านการระบาดของไวรัสโควิด 19 เป็นผลให้มีอาสาสมัครออกจากงานวิจัย นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในด้านพารามิเตอร์ของเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษา โดยใช้พลังงานที่น้อยเมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นที่ผ่านมา เนื่องด้วยอาการเจ็บระหว่างการทำเลเซอร์ และระยะเวลาในการรักษา จำนวนครั้งในการรักษาที่จำกัด เป็นผลให้ไม่สามารถศึกษาประสิทธิผลของการรักษาในระยะยาวได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้ค่าพารามิเตอร์ของเลเซอร์ที่ต่างกัน รวมถึงการใช้ความเข้มข้นของครีม 5% ลิกเคอร์ คาร์บอนิส ดีเทอร์เจนที่เพิ่มขึ้น หรือใช้การรักษาอื่นเพิ่มเติมในการรักษา และควรมีการตรวจติดตามที่ระยะเวลานานขึ้น เนื่องจากผลการรักษามีปริมาณเม็ดสีที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก จึงอาจมีผลทำให้ขนาดรอยโรคลดลงได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Alikhan, Ali, Felsten, Lesley M, Daly, Meaghan, & Petronic-Rosic, Vesna. (2011). Vitiligo: a comprehensive overview: part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(3), 473-491.
- Aslam, Arif, & Alster, Tina S. (2014). Evolution of laser skin resurfacing: from scanning to fractional technology. *Dermatologic Surgery*, 40(11), 1163-1172.
- Bae, Jung Min, & Hann, Seung-Kyung. (2016). Laser treatments for vitiligo. *Medical Lasers*, 5(2), 63-70.
- Chiu, Yu-Jen, Perng, Cherng-Kang, & Ma, Hsu. (2018). Fractional CO₂ laser contributes to the treatment of non-segmental vitiligo as an adjunct therapy: a systemic review and meta-analysis. *Lasers in medical science*, 33(7), 1549-1556.
- Doghaim, Noha Nabil, Gheida, Shereen Farouk, El-Tatawy, Rania Ahmed, & Mohammed Ali, Dareen Abdelaziz. (2019). Combination of fractional carbon dioxide laser with narrow band ultraviolet B to induce repigmentation in stable vitiligo: a comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(1), 142-149.
- Felsten, Lesley M, Alikhan, Ali, & Petronic-Rosic, Vesna. (2011). Vitiligo: A comprehensive overview: Part II: Treatment options and approach to treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(3), 493-514.
- Kim, Hyun Jung, Hong, Eun Sun, Cho, Sang Hyun, Lee, Jeong Deuk, & Kim, Hei Sung. (2018). Fractional Carbon Dioxide Laser as an. *Acta dermato-venereologica*, 98(1-2), 180-184.
- Nahhas, Amanda F, Braunberger, Taylor L, & Hamzavi, Iltefat H. (2019). Update on the Management of Vitiligo. *Skin Therapy Lett*, 24(3), 1-6.
- Rahman, Razia, & Hasija, Yasha. (2018). Exploring vitiligo susceptibility and management: a brief review. *Biomedical Dermatology*, 2(1), 1-13.
- Rodrigues, Michelle, Ezzedine, Khaled, Hamzavi, Iltefat, Pandya, Amit G, Harris, John E, & Group, Vitiligo Working. (2017a). Current and emerging treatments for vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 17-29.
- Rodrigues, Michelle, Ezzedine, Khaled, Hamzavi, Iltefat, Pandya, Amit G, Harris, John E, & Group, Vitiligo Working. (2017b). New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), 1-13.

