

Factors Associated with Disease Severity in Rheumatoid Arthritis Patients at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

*Rungkan Ruksasakul, M.D.**

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis is the most common chronic arthritis. Effective treatment requires a timely and accurate diagnosis, and administration of anti-rheumatic drugs to modulate the disease. Therefore, it is important to validate associated factors in order to monitor the rapid progression and reduce the complications of the disease.

Methodology: This research is a cross-sectional study, based on data from medical records involving patients with rheumatoid arthritis in Phra Nakhon Si Ayutthaya hospital during 2018-2020. The outcomes were evaluated by the Disease Activity Score with 28 joint counts (DAS28) criteria to categorize patients into two groups as: (a) patients with extremely severe conditions which indicated a severe disease activity (b) patients with inactive, mildly or moderately severe disease which denotes a better disease activity and then analyze the factors influencing the severity of rheumatoid arthritis.

Result: 88 patients were enrolled in this study. There were 32 patients (36.36%) in severe disease activity and the remaining 56 patients (63.63%) were classified as having better disease activity. Baseline characteristics were not significantly different between two groups. The mean period of onset was less in the better disease activity group (3.3 months vs. 5.4 months). In the severe disease activity group, elbow inflammation was more common than another group. Extra-articular symptoms were more frequent in the severe disease activity group. Hematologic symptoms were more common in the severe disease activity group. Rheumatoid factor was positive, the joint erosion was detected more frequently and the mean ESR was higher in the severe disease activity group. In the multivariate analysis, patients with severe disease activity tended to have elbow inflammation, extra articular manifestation especially hematologic symptoms, positive rheumatoid factors, and erosive joint findings on diagnostic radiographs.

Conclusion: The factors that affect the severity of the disease include the elbow joint involvement, extra-articular symptoms, especially hematologic symptoms, positive rheumatoid factor and erosive joint findings on diagnostic radiographs.

Keyword: Rheumatoid arthritis; Factor; DAS28; Disability

*Department of medicine, Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

Received: December 29, 2021; Revised: March 23, 2022; Accepted: April 30, 2022

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

รุ่งกานต์ รักษาสกุล, พ.บ.*

บทคัดย่อ

ที่มา: โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุด ถ้าไม่สามารถชะลอการดำเนินของโรคได้จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นหากแพทย์ผู้รักษารู้ถึงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคจะทำให้สามารถเฝ้าระวังการดำเนินโรคที่รวดเร็วรุนแรงและลดภาวะแทรกซ้อนของโรค

วิธีการวิจัย: งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวาง (cross sectional study) เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องที่ระหว่างปี พ.ศ.2561-2563 โดยศึกษาข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย และประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายโดยใช้คะแนนตามเกณฑ์ Disease Activity Score with 28 joint counts (DAS28) เพื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะรุนแรงมากและกลุ่มรุนแรงปานกลางลงไป และคำนวณหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บข้อมูลมีทั้งหมด 88 คนผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงมากมีจำนวน 32 คน และผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะโรครุนแรงปานกลางลงไป มีจำนวน 56 คน ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งเพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่รับประทานประจำ การสูบบุหรี่ การดื่มเหล้า ดัชนีมวลกาย และรอบเอว แต่ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เร็วจะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าโดยผู้ป่วยกลุ่มโรครุนแรงปานกลางลงไปมีระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ 3.3 เดือนก่อนมาพบแพทย์ เทียบกับกลุ่มที่มีภาวะโรครุนแรงมากที่มีระยะเวลา 5.4 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่มีโรครุนแรงมาก พบการอักเสบตำแหน่งข้อศอกมากกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลางลงไป เช่นเดียวกับอาการแสดงนอกข้อ พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่โรครุนแรงมาก โดยเฉพาะอาการทางระบบโลหิต นอกจากนี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคนานยังพบผลบวกของ Rheumatoid factor และการกัดเซาะของข้อจากภาพรังสีวินิจฉัย (erosion) ได้บ่อยกว่า และค่า ESR สูงกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางลงไป จากการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคนานเมื่อได้รับการวินิจฉัยมักมีการอักเสบของข้อศอก อาการแสดงนอกข้อ (extra articular manifestation) โดยเฉพาะอาการทางระบบโลหิต การพบผลบวกของ Rheumatoid factor และ การกัดเซาะของข้อจากผลรังสีวินิจฉัย

สรุป: ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคได้แก่ ผู้ป่วยมีการอักเสบของข้อศอก มีอาการแสดงนอกข้อโดยเฉพาะอาการทางระบบโลหิต การพบผลบวกของ Rheumatoid factor และการกัดเซาะของข้อจากผลรังสีวินิจฉัย

คำสำคัญ : โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์; ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์; DAS28; ทุพพลภาพ; ภาวะโรครุนแรงมาก

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ได้รับต้นฉบับ 29 ธันวาคม 2564; แก้ไขบทความ: 23 มีนาคม 2565; รับลงตีพิมพ์: 30 เมษายน 2565

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคชัดเจน แต่จากหลักฐานปัจจุบันพบว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบได้จากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม พันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม (epigenetics) และสิ่งแวดล้อม ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ร่วมกันทำให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติทั้งระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ (adaptive immunity) ความผิดปกติในปฏิกิริยาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่อาศัยแอนติบอดี (humoral immune response) และปฏิกิริยาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ (cellular immune response) ความผิดปกตินี้กระตุ้นให้เกิดการสร้างออโตแอนติบอดี ได้แก่ สารรูมาตอยด์ (rheumatoid factor) และ anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเคลื่อนตัวเข้าไปในเยื่อข้อเป็นจำนวนมาก ทำให้เกิดเยื่อข้ออักเสบเรื้อรัง และมีการทำลายข้อและกระดูกตามมา⁽¹⁾ นอกจากนี้การที่มีกระบวนการอักเสบในร่างกายยังส่งผลให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าคนทั่วไป⁽²⁾ ลักษณะเด่นทางข้อในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือข้ออักเสบเรื้อรังหลายข้อ โดยมักมีอาการเริ่มต้นแบบค่อยเป็นค่อยไป (Insidious onset)⁽³⁾ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมผู้ป่วยมักมีข้ออักเสบจำนวนมากขึ้นและสมมาตร ตำแหน่งที่พบเป็นได้ทั้ง

ข้อกระดูกสันหลังและข้อระยะยาค์ ข้ออักเสบที่พบบ่อย ได้แก่ ข้อมือ (wrist) ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal joint) ข้อเข่า (knee) และข้อเท้า (ankle)⁽⁴⁾ ซึ่งนอกจากการอักเสบเรื้อรังที่เยื่อข้อแล้วผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแสดงในระบบอื่นนอกข้อ (Extra-articular manifestations) ร่วมด้วย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ภาวะซีด ปุ่มรูมาตอยด์ (Rheumatoid nodule) ความผิดปกติของปอด เยื่อหุ้มหัวใจและเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (Serositis) หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis) และ ส่วนตาขาวอักเสบ (conjunctivitis)⁽⁵⁾ เป็นต้น

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบได้บ่อยที่สุด จากฐานข้อมูล Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factor study (GBD) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่รวบรวมสถิติจาก 195 ประเทศทั่วโลกระหว่างปี ค.ศ.1990 ถึง 2017 รายงานว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความชุก 246.6 ต่อประชากร 100,000 คน (ร้อยละ 0.25) โดยมีอัตราชุกเพิ่มขึ้นในปีหลังๆ สำหรับประเทศไทยพบว่าในปี ค.ศ. 2017 ความชุก 90-125 คนต่อประชากร 100,000 ราย (ร้อยละ 0.09-0.125) และอุบัติการณ์ 5-7.5 คนต่อประชากร 100,000 ราย (ร้อยละ 0.005-0.0075)⁽⁶⁾ โดยพบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย 2.7 เท่า⁽⁷⁾ ช่วงอายุที่มีความชุกมากที่สุดคืออายุ 60-64 ปี โดยอุบัติการณ์สูงที่สุดอยู่ในช่วงอายุ 50-54 ปี⁽⁶⁾

หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและเหมาะสมนอกจากทำให้เกิดข้อพิการผิดรูปและเกิดภาวะทุพพลภาพแล้ว ยังทำให้ผู้ป่วยมี

คุณภาพชีวิตที่ถดถอยรวมถึงเพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดจนถึงเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนเวลาอันควร^(2, 8, 9) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอัตราตาย (standardized mortality rate ; SMR) สูงกว่าประชากรทั่วไปเฉลี่ยประมาณ 1.44 เท่า⁽¹⁰⁾

แนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการพัฒนาต่อเนื่องทั้งยาที่ใช้ในการรักษาและเครื่องมือที่ใช้ประเมินผลการรักษาและติดตามการรักษา ปัจจุบันมีเกณฑ์การวัดภาวะการอักเสบและความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นเกณฑ์มาตรฐานและเป็นที่ยอมรับหลายเกณฑ์ แต่ Disease Activity Score with 28 joint counts (DAS28)^(11, 12) เป็นเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับที่สุดเนื่องจากมีการประเมินครอบคลุมทั้งจากความเจ็บปวดของผู้ป่วย (patient global assessment of disease activity) โดยใช้มาตรวัดด้วยสายตาดูจาก 0-10 เซนติเมตร การประเมินจำนวนข้อที่บวมและข้อที่กดเจ็บโดยที่มีการตรวจนับข้อโดยแพทย์ผู้รักษา และใช้การตรวจค่าการอักเสบ ESR หรือ CRP แล้วนำข้อมูลเหล่านี้มาคำนวณตามสูตร แล้วแบ่งเป็น 4 ระดับตามลำดับคะแนน คือ โรคสงบ ≤ 2.6 , รุนแรงน้อย ≤ 3.2 , รุนแรงปานกลาง ≤ 5.1 และรุนแรงมาก > 5.1

หลักการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ประกอบด้วย การให้วินิจฉัยโรคได้รวดเร็วตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม ประเมินปัจจัยที่บ่งชี้ว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะรุนแรงให้การรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอย่างรวดเร็วทันทีที่วินิจฉัยได้ ติดตามการรักษาและประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและปรับยาอย่างใกล้ชิด

รวมถึงให้ความรู้ความเข้าใจโรคแก่ผู้ป่วยเพื่อประสิทธิภาพที่สมบูรณ์ที่สุดในการรักษา^(12, 13) โดยจุดมุ่งหมาย คือ บรรเทาอาการปวดและลดข้ออักเสบ ป้องกันข้อถูกทำลายและภาวะทุพพลภาพถาวร ฟื้นฟูสมรรถภาพการทำงานของข้อและยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

จึงเป็นที่มาของการวิจัยในครั้งนี้ เพื่อให้แพทย์ผู้รักษาทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ทำให้สามารถเฝ้าระวังความรุนแรง และลดภาวะแทรกซ้อนของโรคในผู้ป่วยได้ต่อไป

วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาปี พ.ศ.2561-2563
2. เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน อาการ อาการแสดง โรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รักษาในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาในปี พ.ศ.2561-2563

วิธีการดำเนินงานวิจัย

งานวิจัยภาคตัดขวาง (cross sectional study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์การจำแนกโรค (classification criteria) ของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (American College of Rheumatology) ปี ค.ศ.1987⁽¹⁴⁾ หรือเกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่ม

แห่งประเทศอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและ
รูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป (American College
of Rheumatology/European League of
Association for Rheumatology) ปี ค.ศ.2010⁽¹⁵⁾

ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาล
พระนครศรีอยุธยาในระหว่างปี พ.ศ.2561-2563
โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เศรษฐฐานะ
การศึกษา การวินิจฉัย อาการ อาการแสดง
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลตรวจรังสี การรักษา
รวมถึงการรักษาประเมินผลการรักษาของผู้ป่วย
แต่ละรายโดยใช้คะแนนตามเกณฑ์ Disease
Activity Score with 28 joint counts (DAS28)⁽¹²⁾
ผู้ป่วยที่มีคะแนน DAS28 มากกว่า 5.1 จัดอยู่ใน
กลุ่มที่มีภาวะการอักเสบมาก (high disease
activity)

ผู้ป่วยทุกคนหลังได้รับการรักษาจะ
ได้รับการประเมินความรุนแรงของโรคโดย DAS28
ต่อเนื่อง 4 ครั้ง ข้อมูลที่ได้จะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น
2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีคะแนน DAS28 มากกว่า 5.1
ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโรค
รุนแรงมาก ส่วนผู้ป่วยที่เหลือจะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม
ภาวะโรครุนแรงปานกลางลงไป หลังจากนั้นมีการ
เปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มทั้งข้อมูลพื้นฐาน อาการ
และอาการแสดง ผลทางห้องปฏิบัติการ และ
ผลรังสีวินิจฉัย และนำปัจจัยเหล่านั้นวิเคราะห์เพื่อ
หาปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคข้ออักเสบ
รูมาตอยด์

ผู้ป่วยที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาอย่าง
สม่ำเสมอ และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการประเมิน DAS28
ครบ 4 ครั้ง จะถูกคัดออกจากงานวิจัย

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS

version 18 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA) ใน
กรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณใช้คำนวณ ค่าร้อยละ
ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์
ความสัมพันธ์ของข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์
ความแตกต่างของตัวแปร 2 กลุ่ม ใช้ t-test หรือ
non parametric Mann-Whitney U test ขึ้นกับ
การกระจายตัวของข้อมูล และ Chi-square test
สำหรับในการศึกษาปัจจัยที่บ่งชี้ว่าโรคข้ออักเสบ
รูมาตอยด์จะรุนแรง หลังจากนั้นใช้การวิเคราะห์
พหุตัวแปร (Multivariate Analysis) โดยกำหนด
ค่าความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$
ความเชื่อมั่น 95%

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ ผ่านการพิจารณาและได้
รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมเกี่ยวกับการ
วิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา
เลขที่ 025/2563 ลงวันที่ 14 ตุลาคม พ.ศ.2563

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้า
รับการรักษาที่โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา
ในปีพ.ศ.2561-2563 มี 342 คน แต่ผู้ป่วยที่ครบ
ตามคุณลักษณะการวินิจฉัย ติดตามต่อเนื่องและ
สามารถเก็บข้อมูลได้มีทั้งหมด 88 คนโดยเป็น
เพศหญิง 78 คน (ร้อยละ 88.63) เพศชาย 10 คน
(ร้อยละ 11.36) อายุผู้ป่วย ณ วันที่เก็บข้อมูล
20.08 -79.67 (เฉลี่ย 57.64) ปีอายุผู้ป่วย ณ วันที่
ได้รับการวินิจฉัย 19-79 (เฉลี่ย 52.34) ปี อาชีพ
ที่พบบ่อยสามอันดับแรก ได้แก่ พ่อบ้าน แม่บ้าน
21 คน (ร้อยละ 23.86) รับจ้าง 17 คน (ร้อยละ

ละ 19.31) และค้าขาย 13 คน (ร้อยละ 14.77) ส่วนมากผู้ป่วยจบการศึกษา ประถมปลาย 54 คน (ร้อยละ 61.37) ปริญญาตรี 9 คน (ร้อยละ 10.23) มัธยมศึกษา 7 คน (ร้อยละ 7.95) และ มัธยมปลาย (ร้อยละ 6.81) สหิการรักษา กองทุนหลักประกัน สุขภาพถ้วนหน้า 66 คน (ร้อยละ 75.00) ประกัน สังคม 14 คน (ร้อยละ 15.91) สวัสดิการข้าราชการ 7 คน (ร้อยละ 7.95) และเงินสด 1 คน (ร้อยละ 1.14)

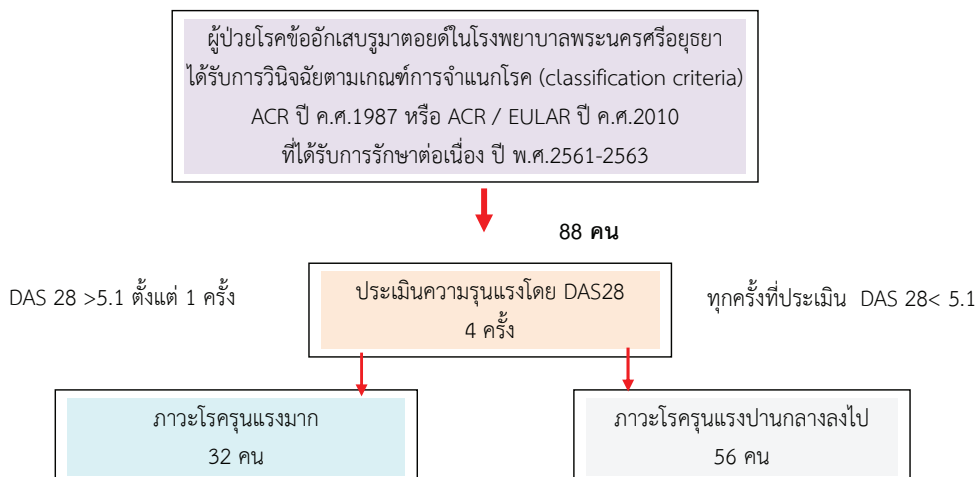
ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนได้รับการ วินิจฉัย 0.5-12 (เฉลี่ย 3.66) เดือน โดยผู้ป่วยได้ รับการวินิจฉัยโดย แพทย์อายุรศาสตร์โรคข้อและ รูมาตัสซึม 27 คน (ร้อยละ 30.68) อายุรแพทย์ 23 คน (ร้อยละ 26.14) แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป 14 คน (ร้อยละ 15.91) แพทย์โรงพยาบาลชุมชน 10 คน (ร้อยละ 11.36) แพทย์ศัลยกรรมกระดูก 8 คน (ร้อยละ 9.09) แพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว 6 คน (ร้อยละ 6.81)

อาการที่พบหลักคืออาการปวดข้อที่มักมี อาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (Insidious onset) ข้อที่ พบบ่อย ได้แก่ ข้อมือ (wrist) 76 คน (ร้อยละ 86.36)

ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal; MCP) 54 คน (ร้อยละ 61.36) ข้อนิ้วมือนิ้วส่วนต้น (proximal interphalangeal; PIP) 50 คน (ร้อยละ 56.82) ข้อศอก (elbow) 29 คน (ร้อยละ 29.55) และ ข้อไหล่ (shoulder) 16 คน (ร้อยละ 18.18) พบ ผู้ป่วย 43 คนที่มีอาการและอาการแสดงนอก ข้อร่วมด้วย (Extraarticular manifestation) คิดเป็นร้อยละ 48.86 จำแนกได้เป็น อาการ ทางตา (Ocular) 19 คน (ร้อยละ 21.59) อาการ ทางระบบโลหิต (Hematology) 9 คน (ร้อยละ 10.23) อาการทางปอด (Pulmonary) 7 คน (ร้อยละ 7.95) ปุ่มรูมาตอยด์ (Rheumatoid nodule) 6 คน (ร้อยละ 6.81) และอาการทาง กระดูก (Bone) 2 คน (ร้อยละ 2.27)

หลังจากคำนวณ DAS28 ในผู้ป่วยแต่ละ รายต่อเนื่อง 4 ครั้งผู้ป่วยที่มีคะแนน DAS28 มากกว่า 5.1 ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป จัดอยู่ในกลุ่ม ผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงมาก มีจำนวน 32 คน (ร้อยละ 36.36) ส่วนผู้ป่วยที่เฉลี่ยจะถูกจัดอยู่ใน กลุ่มโรครุนแรงปานกลางลงไป มีจำนวน 56 คน (ร้อยละ 63.63)

แผนภูมิ 1 แสดงผังการวิจัยเบื้องต้น



จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด มีผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 78 คน คิดเป็นร้อยละ 88.6 โดยลักษณะเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ เพศ (เพศหญิง 50 คน คิดเป็นร้อยละ 89.3 เทียบกับ 28 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5) อายุเมื่อได้รับการวินิจฉัย

และอายุในวันเก็บข้อมูล (52.1 ปีเทียบกับ 52.8 ปี) ดัชนีมวลกาย (23.1 กก./ม^2 เทียบกับ 21.8 กก./ม^2) และ รอบเอว (31.1 นิ้ว เทียบกับ 30.4 นิ้ว)

รวมถึงไม่พบความแตกต่างทางสถิติในลักษณะข้อมูลส่วนตัวด้านอื่นๆ ดังแสดงในตาราง 1

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไป เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มภาวะโรครุนแรงมากและภาวะโรครุนแรงปานกลางลงไป

	ผู้ป่วยทั้งหมด (88)	โรครุนแรง ปานกลางลงไป (56)	โรครุนแรงมาก (32)	p-value
เพศหญิง (ราย/ร้อยละ)	78(88.6%)	50(89.3%)	28(87.5%)	0.80
อายุเมื่อที่ได้รับการวินิจฉัยปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	52.3 $\pm$ 10.2	52.1 $\pm$ 9.9	52.8 $\pm$ 10.8	0.360
อายุวันที่เก็บข้อมูลปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	57.6 $\pm$ 10.5)	57.1 $\pm$ 9.8	58.6 $\pm$ 11.8	0.159
ดัชนีมวลกายกก./ม ² (ค่าเฉลี่ย $\pm$ เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	22.7 $\pm$ 3.7	23.1 $\pm$ 3.8	21.8 $\pm$ 3.5	0.258
รอบเอวนิ้ว (ค่าเฉลี่ย $\pm$ เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	30.8 $\pm$ 3.2	31.1 $\pm$ 3.0	30.4 $\pm$ 3.7	0.279
โรคประจำตัว (ราย/ร้อยละ)	44(52.4%)	25(48.1%)	19(59.4%)	0.31
ยาประจำ (ราย/ร้อยละ)	43(51.8%)	26(50.0%)	17(54.8%)	0.67
สูบบุหรี่ (ราย/ร้อยละ)	4(4.7%)	2(3.6%)	2(6.7%)	0.53
ดื่มแอลกอฮอล์ (ราย/ร้อยละ)	5(5.9%)	2(3.6%)	3(10.0%)	0.23

p<0.05 หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 2 แสดงอาการแสดง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มภาวะโรครุนแรงมากและภาวะโรครุนแรงปานกลางลงไป

	ผู้ป่วยทั้งหมด (88)	โรครุนแรง ปานกลางลงไป (56)	โรครุนแรงมา (32)	p-value
ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ (เดือน) (ค่าเฉลี่ย±เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.2 (0.5-12.0+3.8)	3.3 (0.5-12.0+3.0)	5.6 (1.0-12.0+4.5)	0.012
ข้อที่ตรวจพบ(ราย/ร้อยละ)				
Wrist	76(86.4%)	47(83.9%)	29(90.6%)	0.38
MCP	54(61.4%)	31(55.4%)	23(71.9%)	0.13
PIP	50(56.8%)	29(51.8%)	21(65.6%)	0.21
Elbow	26(29.5%)	11(19.6%)	15(46.9%)	<0.01
Shoulder	16(18.2%)	12(21.4%)	4(12.5%)	0.30
Ankle	10(11.4%)	5(8.9%)	5(15.6%)	0.34
Knee	7(8.0%)	5(8.9%)	2(6.3%)	0.66
Mid foot	1(1.1%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0.18
Hip	1(1.1%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0.18
อาการแสดงนอกข้อ (ราย/ร้อยละ)	36(41.4%)	17(30.4%)	19(61.3%)	<0.01
Sicca	19(21.6%)	11(19.6%)	8(25%)	0.56
Hematology	9(10.2%)	2(3.6%)	7(21.9%)	<0.01
Pulmonary	7(8.0%)	3(5.4%)	4(12.5%)	0.23
Rheumatoid Nodule	5(5.7%)	2(3.6%)	3(9.4%)	0.26
Bone	2(2.3%)	1(1.8%)	1(3.1%)	0.69
Positive Serum RF (ราย/ร้อยละ)	68(77.3%)	37(66.1%)	31(96.9%)	<0.01
Positive Serum ACPA (ราย/ร้อยละ)	16(18.2%)	11(19.6%)	5(15.6%)	0.86
Erosion (ราย/ร้อยละ)	53(60.2%)	27(48.2%)	27(84.4%)	<0.01

p<0.05 หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

PIP: proximal interphalangeal joint, MCP:metacarpochalangeal joint, RF: rheumatoid factor,

ACPA: anti-citrullinated peptide antibody

Erosion: การกัดเซาะของข้อจากรังสีวินิจฉัย โดยประเมินจากการอ่านผลรังสีโดยอายุรแพทย์โรคข้อและ
รูมาติสซั่มหรือรังสีแพทย์ที่ได้บันทึกไว้

ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมาด้วยอาการปวดข้อ โดยระยะเวลาที่เริ่มมีอาการประมาณ 4.2 เดือน โดยผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะโรครู้นแรงปานกลางลงไป มีระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ 3.3 เดือน ซึ่งน้อยกว่า กลุ่มที่มีภาวะโรครู้นแรงมาก ซึ่งมีระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ 5.4 เดือน

ข้อที่พบบ่อยสุดคือ ข้อมือ (wrist) ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal: MTP) ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal: PIP) ข้อศอก (elbow) ข้อไหล่ (shoulder) ข้อเท้า (ankle) ข้อเข่า (knee) กลางเท้า (mid foot) และ สะโพก (hip) ร้อยละ 86.4, 61.4, 56.8, 29.5, 18.2, 11.4, 8.0, 1.1 และ 1.1 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครู้นแรงมากพบการอักเสบของข้อศอกมากกว่า กลุ่มภาวะโรครู้นแรงปานกลางลงไป โดยพบ ร้อยละ 46.9 และ 19.6 ตามลำดับ ($p<0.01$)

อาการแสดงนอกข้อ พบได้ในผู้ป่วย รูมาตอยด์ ร้อยละ 41.1 ได้แก่ อาการทางตา (อาการตาแห้ง และกระจกตาอักเสบ) อาการทางระบบโลหิต : Hematology (ภาวะเลือดจางและ

เกร็ดเลือดต่ำ) อาการทางระบบปอด : Pulmonary (ปุ่มรูมาตอยด์ในปอดและพังผืดในปอด) ปุ่มรูมาตอยด์ (Rheumatoid nodule) และระบบ กระดูกและกล้ามเนื้อ โดยพบร้อยละ 21.6, 10.2, 8.0, 5.7 และ 2.3 ตามลำดับในผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครู้นแรงมากพบอาการแสดงนอกข้อร้อยละ 61.3 ซึ่งมากกว่ากลุ่มภาวะโรครู้นแรงปานกลางลงไปซึ่งพบเพียงร้อยละ 30.4 ($p<0.01$) โดยเฉพาะอาการทางระบบโลหิต ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง พบในผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครู้นแรงมาก คือ ร้อยละ 21.9 มากกว่ากลุ่มภาวะโรครู้นแรงปานกลางลงไป ที่พบได้ร้อยละ 3.6 อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$) ในผู้ป่วยกลุ่มโรครู้นแรงมาก พบผลบวกของ Rheumatoid factor ได้บ่อยกว่าอีกกลุ่ม คือ ร้อยละ 96.9 และ 66.1 อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$) และยังพบการกัดเซาะของข้อจากรังสีวินิจฉัย (erosion) ได้บ่อยกว่าในกลุ่มภาวะรู้นแรงโรคมามากกว่าคือ ร้อยละ 84.4 และ 48.2 ($p<0.01$) เช่นเดียวกัน

ตาราง 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มภาวะโรครุนแรงมาก และภาวะโรครุนแรงปานกลางลงไป

(ค่าเฉลี่ย ±เบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ผู้ป่วยทั้งหมด (88)	โรครุนแรง ปานกลางลงไป (56)	โรครุนแรงมาก (32)	p-value
Hemoglobin (g/dL)	11.7 (7.7-15.6±1.6)	11.9 (7.7-14.3±1.3)	11.3 (7.9-15.6±2.0)	0.167
White blood cell (cell/mm ³)	8,046.2 (2,680-15,260 ±2,273.4)	7,949.3 (2,680-15,260 ±2,273.4)	8,218.1 (4,950-12,360 ±1,980.2)	0.602
Platelet(10 ⁹ /L)	344.0 (126.0-857.5±111.5)	339.3 (126.0-857.5±122.4)	352.2 (165.9-547.8±90.7)	0.610
BUN (mg/dL)	13.9 (4-23±4.0)	13.8 (8-23±3.7)	14.1 (4-21±4.9)	0.420
Creatinine (mg/dL)	0.78 (0.4-1.5±0.2)	0.79 (0.4-1.5±0.2)	0.76 (0.4-1.3±0.2)	0.537
AST (U/L)	31.3 (14.0-128.0±16.6)	32.8 (14.0-128.0±19.9)	28.7 (17.0-50.0±7.7)	0.918
ALT (U/L)	26.8 (4.0-109.0±16.1)	28.9 (4.0-109.0±18.8)	23.0 (7.0-38.0±8.6)	0.256
ESR (mm/hr)	64.1 (11.0-119.0±28.9)	59.5 (11.0-119.0±29.0)	73.3 (11.0-102.0±26.6)	0.046

p<0.05 หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

BUN: Blood urea nitrogen, AST:Aspartate aminotransferase, ALT:Alanine aminotransferase,

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

จากตาราง 3 จะเห็นว่า ผลเลือดจากห้องปฏิบัติการพบว่า ผล Hemoglobin, White blood cell, platelet count, BUN, Creatinine, AST และ ALT ที่ตรวจตั้งแต่เริ่มรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครุนแรงมาก ตรวจพบค่า ESR ก่อนการรักษาสูงกว่ากลุ่มโรครุนแรงปานกลางลงไปอย่างมีนัยสำคัญกล่าวคือ 73.3 และ 59.5 mm/hr ตามลำดับ p<0.05

ตาราง 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยแสดงจากการวิเคราะห์พหุตัวแปรตามหมวดหมู่

	ผู้ป่วยทั้งหมด (88)	โรครุนแรง ปานกลางลงไป (56)	โรครุนแรงมาก (32)	Adjust Odds	95% CI	p-value
ข้อที่มีการอักเสบ ^า						
Elbow	26(29.5%)	11(19.6%)	15(46.9%)	4.2	1.3-13.8	0.017
PIP	50(56.8%)	29(51.8%)	21(65.6%)	2.7	0.9-8.0	0.068
Wrist	76(86.4%)	47(83.9%)	29(90.6%)	2.6	0.5-12.9	0.245
ข้อมูลพื้นฐาน ^บ						
อาการนอกข้อ	36(41.4%)	17(30.4%)	19(61.3%)	4.1	1.5-11.5	0.007
อาการระบบโลหิต ^ค	9(10.2%)	2(3.6%)	7(21.9%)	8.4	1.5-46.4	0.014
ผลห้องปฏิบัติการ ^ด						
Positive Serum RF	68(77.3%)	37(66.1%)	31(96.9%)	9.4	1.1-82.7	0.043
Erosion	53(60.2%)	27(48.2%)	27(84.4%)	3.8	1.2-12.5	0.026
Positive Serum ACPA	16(18.2%)	11(19.6%)	5(15.6%)	1.1	0.5-2.4	0.874

p<0.05 หมายถึงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

PIP: proximal interphalangeal joint, RF: rheumatoid factor, ACPA: anti-citrullinated peptide antibody

า: เปรียบเทียบระหว่าง PIP, MCP, Wrist, Elbow, Shoulder, Hip, Knee, Ankle และ Midfoot

บ: เปรียบเทียบระหว่าง เพศหญิง โรคประจำตัว ยาที่รับประทานประจำ สูบบุหรี่ แอลกอฮอล์ และอาการนอกข้อ

ค: เปรียบเทียบอาการแสดงนอกข้อ ระหว่าง Ocular, Rheumatoid nodule, Pulmonary, Bone และ Hematology

ด: เปรียบเทียบผลทางห้องปฏิบัติการ ระหว่าง Rheumatoid factor, Erosion และ Anti-CCP

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยใช้การวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariate analysis) ดังตาราง 4 พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงมาก มักมีการอักเสบของข้อศอก adjusted odd ratio 4.2 (1.3-13.8 , p = 0.017) อาการและอาการแสดงนอกข้อ (extra articular manifestaion) adjusted odd ratio 4.1 (1.5-11.5 , p = 0.007) โดยอาการแสดงนอกข้อที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการทางระบบโลหิต adjusted odd ratio 8.4 (1.5-46.4, p = 0.014) ได้แก่ ภาวะเลือดจาง เป็นต้น

เมื่อพิจารณาทางห้องปฏิบัติการ Rheumatoid factor, ACPA และ Erosion (การกัดเซาะของข้อจากผลรังสีวินิจฉัย) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงมาก ส่วนมากจะตรวจพบผลบวกของ Rheumatoid factor และ ตรวจทางรังสีพบการกัดเซาะของข้อ adjusted odd ratio 9.4 (1.1-82.7, p = 0.043) และ 3.8 (1.2-12.5, p = 0.026)

อภิปรายผล

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นข้ออักเสบเรื้อรัง ที่เกิดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ สามารถพบได้บ่อยในเพศหญิง พบได้ทุกช่วงอายุแต่พบมากในช่วงอายุ 35-50 ปี⁽¹⁶⁾ ซึ่งตรงกับการศึกษาในผู้ป่วยในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่พบเพศหญิงร้อยละ 88.63 และอายุที่ได้รับการวินิจฉัย 19-79 ปี อาการที่ผู้ป่วยมักมีอาการเริ่มต้นคืออาการปวดข้อหลายข้อเรื้อรังแบบค่อยเป็นค่อยไป (Insidious onset) ข้ออักเสบที่พบบ่อยที่สุดคือ wrist ร้อยละ 86.36 MCP ร้อยละ 61.36 และ PIP ร้อยละ 56.82 ตามลำดับ อาการนอกข้อที่พบร่วมด้วยพบร้อยละ 48.86 โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางตาพบร้อยละ 21.59 ได้แก่ อาการตาแห้งและตาขาวอักเสบ อาการทางระบบโลหิตพบร้อยละ 10.23 ซึ่ง ได้แก่ อาการโลหิตจาง และอาการทางปอดพบร้อยละ 7.95 ได้แก่ พังผืดในปอด ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้⁽¹⁷⁾

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครุนแรงมากและโรครุนแรงปานกลางลงมา พบว่าลักษณะข้อมูลพื้นฐานไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เร็ว จะมีความรุนแรงของโรคของโรคน้อยกว่า กล่าวคือระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนกระทั่งได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรครุนแรงปานกลางลงมาอยู่ที่ประมาณ 3.3 ($0.5-12.0 \pm 3.0$) เดือน เทียบกับกลุ่มโรครุนแรงมาก 5.6 ($1.0-12.0 \pm 4.5$) เดือน ($p = 0.012$)

ผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงมากมักมีการอักเสบของ elbow (ร้อยละ 46.9, adjusted OR 4.2)

มีอาการนอกข้อ (ร้อยละ 61.3 adjusted OR 4.1) อาการทางระบบโลหิต (ร้อยละ 21.9 adjusted OR 8.4) พบค่า rheumatoid factor เป็นบวก (ร้อยละ 96.9 adjusted OR 9.4) และพบการกัดกร่อนของข้อจากผลรังสีวินิจฉัย (erosion) (ร้อยละ 84.4 adjusted OR 3.8) นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรครุนแรงมากยังพบค่า ESR สูงกว่าอีกกลุ่ม คือ 73.3 และ 59.5 mm/hr ตามลำดับ ดังนั้นจากการศึกษาจึงสรุปได้ว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ได้แก่ การที่มีการอักเสบของข้อศอก อาการนอกข้อ โดยเฉพาะอาการทางระบบโลหิต ค่า ESR สูง ผลเลือด rheumatoid factor เป็นบวก และมีการกัดเซาะของข้อในรังสีวินิจฉัย ณ วันแรกที่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้ ที่ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักมีอาการนอกข้อ ผล rheumatoid factor หรือ ACPA และระดับค่าการอักเสบอยู่ระดับสูงเป็นผลบวก⁽¹⁸⁾ และยังพบการอักเสบของข้อศอกในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมากในการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งหมดในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ปี พ.ศ.2561-2563 โดยมีการติดตามอาการและรักษา โดยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มอย่างใกล้ชิด แต่ยังมีข้อจำกัดคือประชากรที่ศึกษายังมีขนาดเล็กและเป็นการศึกษาสถาบันเดียว แต่ก็สามารถแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เพื่อนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้นไป

สรุป

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาพบได้บ่อยในผู้หญิง (ร้อยละ 88.63) ทุกช่วงอายุ (20.08 -79.67) ปี โดยอาการมักมาด้วยมีข้ออักเสบเรื้อรังแบบค่อยเป็นค่อยไปและอาจพบอาการแสดงนอกข้อร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มมีอาการมักมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าผู้ป่วยที่เริ่มรักษาช้า นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการอักเสบของข้อศอก ผู้ป่วยที่มี

อาการนอกข้อ โดยเฉพาะอาการทางโลหิต ผู้ป่วยที่มีค่า ESR สูง มีค่า rheumatoid factor เป็นบวก และมี การกัดเซาะในภาพรังสี (erosion) ณ วันที่แรกที่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งความรุนแรงของโรคนั้นอาจจะส่งผลถึงการพยากรณ์ของโรค ดังนั้นถ้าหากแพทย์ผู้รักษาสภาพการวินิจฉัยรวดเร็วและเริ่มให้การรักษาที่ถูกต้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีปัจจัยที่ทำให้โรครุนแรงดังกล่าวและติดตามอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะทำให้สามารถยับยั้งภาวะทุพพลภาพ และลดอัตราการตายได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2011;365(23):2205-19.
2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. BMJ 2018;361:k1036.
3. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. Ann Rheum Dis 1976;35(4):357-60.
4. de Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria: is this still the same disease? Arthritis Rheum 2012;64(2):389-93.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376(9746):1094-108.
6. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. Ann Rheum Dis 2019;78(11):1463-71.
7. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014;73(7):1316-22.
8. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. BMC Rheumatol 2019;3:34.

9. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis* 2021;24(3):314-26.
10. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Prada CM, León L, Abásolo L, et al. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin* 2012;8(6):334-41.
11. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.
12. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
13. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Dechanuwong P, Mahakkanukrauh A, Kasitanon N, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis for non-rheumatologists: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *Int J Rheum Dis* 2017;20(9):1142-65.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
16. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000;27(1):94-100.
17. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician* 2010;39(9):626-8.
18. Firestein GS, Br, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editor. *Treatment of Rheumatoid Arthritis*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2017.