

# Romatoid Artritte Romatoid Faktör, Fonksiyonel Durum ve Hastalık Aktivitesinin Kemik Kaybı Üzerine Etkisi

## The Effects of Rheumatoid Factor, Functional Status and Disease Activity on Bone Loss in Rheumatoid Arthritis

Selda SARIKAYA\*, Şenay ÖZDOLAP\*, İshak Özel TEKİN\*\*, Beyza AKDAĞ\*\*\*

\*Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Zonguldak

\*\*Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

\*\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

### Özet

**Amaç:** Jeneralize ve periartiküler osteoporoz romatoid artritte (RA) görülen bir bulgudur. RA'lı hastalarda osteoporoz gelişimi multifaktöriyeldir ve bu konuda kesin bir sonuç henüz elde edilmemiştir. Bu çalışma RA'da kemik kaybına etki eden faktörleri araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya RA tanısı almış 30 hasta (20 kadın, 10 erkek) dahil edildi. Hastaların lomber omurga, sol femur ve önkol kemik mineral yoğunlukları (KMY) dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) cihazı kullanılarak ölçüldü. KMY ile total romatoid faktör (RF) ve RF subgrupları, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Larsen skoru ve Kietel Fonksiyonel İndeksi (KFI) arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Ölçüm yapılan tüm bölgelerde hastaların yaklaşık %50'sinde osteopeni ve osteoporoz saptandı. RF ile femur T skoru arasında negatif korelasyon ( $r=-0,363$ ,  $p=0,049$ ) saptanırken, diğer bölgelerle RF arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastalık süresi ile lomber omurga ve ultradistal radius T skorları arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla;  $r=-0,393$ ,  $p=0,032$ ,  $r=-0,382$ ,  $p=0,045$ ). önkol total ve 1/3 distal radius T skorları ile KFI arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla,  $r=-0,398$ ;  $p=0,036$ ,  $r=-0,412$ ;  $p=0,029$ ).

**Sonuç:** Yüksek RF titresi hastalık progresyonu yanında osteoporoz gelişimi için de bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. RA'da kemik kaybı erken dönemde başlasa da hastalık süresi arttıkça ve fonksiyonel kısıtlılık geliştikçe daha belirgin hale gelmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(4):123-126*

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, kemik mineral yoğunluğu, romatoid faktör, Kietel Fonksiyonel İndeksi

### Summary

**Objective:** Generalized and periarticular osteoporosis are well-known phenomena in rheumatoid arthritis (RA). The pathogenesis of this bone mass loss in RA patients is not fully understood and considered as multifactorial. This study was designed to investigate the factors that effect bone loss in patients with RA.

**Materials and Methods:** Thirty patients with RA were included in this study. Bone mineral density (BMD) was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Association between BMD and total and isotype of rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Larsen's score, Ritchie articular index (RAI) and Keitel functional index (KFI) were examined.

**Results:** Approximately 50% of patients had osteoporosis and osteopenia. While there was a negative correlation between RF and femur T score ( $r=-0,363$ ,  $p=0,049$ ), T scores at the other measured sites were not significantly related to RF. We detected negative correlation between lumbar spine and ultradistal radius T score and disease duration ( $r=-0,393$ ;  $p=0,032$ ,  $r=-0,382$ ;  $p=0,045$  respectively). Correlation analyses revealed that forearm total and 1/3 distal radius t scores were negative correlated with KFI ( $r=-0,398$ ;  $p=0,036$ ,  $r=-0,412$ ;  $p=0,029$  respectively).

**Conclusion:** Higher titers of RF in RA patients may be accepted as a risk factor for progression of osteoporosis. Although bone loss starts in the early stage of the disease, it becomes worse with the duration and functional impairment of RA. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(4):123-126*

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, bone mineral density, rheumatoid factor, Kietel Functional Index

### Giriş

RA'lı hastaların normal bireylere göre daha düşük kemik kütlelerine sahip oldukları bilinmektedir (1,2). Ayrıca bu hastaların fraktür risklerinin yüksek olduğu birçok araştırmacı tarafından

bildirilmiştir (1,3,4). RA'da bu kemik kütle kaybının patogenezi tam olarak açıklanamamıştır ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Hastanın yaşı, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, fonksiyonel kayıba bağlı olarak azalmış mobilite ve tedavide kullanılan ilaçlar kemik kaybindan sorumlu tutulmaktadır (1,4-6). DXA

günümüzde KMY'nin ölçümü ve osteoporozun saptanmasında sağladığı birçok avantaj nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (7). Biz bu çalışmada RA'lı hastalarda lomber omurga, femur ve ön kol KMY değerleri ile yaş, fonksiyonel durum (KFI), hastalık süresi, radyolojik hasar (Larsen skoru), CRP, RF ve ESH arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya American College of Rheumatology kriterlerine (8) göre RA tanısı almış 30 hasta dahil edildi. Karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, metabolik kemik hastalığı, malignitesi olan veya kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanan hastalar ve fraktür öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların boy ve kiloları kaydedildi ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm kadın hastalar menstrüel düzensizlik ve menopoz yönünden sorgulandı. Hassas eklem sayısı RAİ (9) ile belirlendi ve toplam skor hesaplandı. Hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek amacıyla KFI uygulandı. KFI'de gözleme dayalı performans ile ekstremiteelerin ve omurganın fonksiyonel kapasitesi 24 standart egzersizle ölçüldü. Hastanın her egzersizi ne kadar düzgün ve tam olarak yaptığı gözlenip KFI'deki skalaya göre puanlandırıldı. Yirmi dört hareketin puanları toplanıp fonksiyonel test skoru bulundu (10,11). CRP ve RF düzeyleri nefelometrik yöntemle (BN prospec, DadeBehring Marburg, Germany) ölçüldü. ESH Westergreen yöntemi kullanılarak hesaplandı. IgG, IgA ve IgM RF alt grupları ELISA yöntemi (IMTEC Immunodiagnosticka GmbH Berlin, Germany) ile ölçüldü.

Hastaların el bileği-el radyografilerindeki değişiklikler Larsen Yöntemi ile skorlandı. Her bir el için 1-5. metakarpofalangeal eklemler, 2-5. proksimal interfalangeal eklemler ve el bileği değerlendirildi. Her eklemdaki erozyon 0 ile 5 arasında skorlandı, el bileği skoru 5 ile çarpıldı ve her iki el toplanarak toplam skor elde edildi.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DXA yöntemi ile Hologic QDR 4500W cihazı (Hologic, Inc Bedford, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçümler lomber omurga, sol femur ve non-dominant ön kol bölgelerinden yapıldı. Hastaların KMY ( $g/cm^2$ ) değerleri ve T skorları alındı. Kemik kaybı WHO kriterleri kullanılarak (13), T skorlarına göre değerlendirildi.

Elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Ölçülen tüm parametrelerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. KMY ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edildiklerinde 12 hasta metotreksat, 9 hasta sülfasalazin, 2 hasta hidroklorokin, 1 hasta leflunomid, 5 hasta metotreksat+sülfasalazin kullanıyordu. Beş hasta 7,5 mg/gün dozunda steroid almaktaydı. Hastaların KMY değerleri, T skorları ve normal/osteopeni/osteopo-

roz yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir. RF ile femur T skoru arasında negatif korelasyon saptanırken ( $r=-0,363$ ,  $p=0,049$ ), diğer bölgelerin KMY değerleri ile RF arasında bir ilişki gözlenmedi. Ayrıca RF alt grupları, CRP ve ESH ile KMY ölçümleri arasında ilişki bulunmadı. Hastalık süresi ile lomber vertebra T skoru ve ultradistal radius T skoru arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla;  $r=-0,393$ ;  $p=0,029$ ,  $r=-0,382$ ,  $p=0,045$ ). Önkol total T skoru ve 1/3 distal radius T skoru KFI ile negatif ilişki göstermekteydi (sırasıyla;  $r=-0,398$ ;  $p=0,036$ ,  $r=-0,412$ ,  $p=0,029$ ). Larsen skoru, sabah tutukluğu, RAİ ve VKİ ile KMY arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 24 hastada IgA RF, 21 hastada IgG RF pozitif ölçüldü. RF tüm alt grupları pozitif olan hastaların total RF titreleri daha yüksek bulundu. RF düzeyi ile RAİ arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,409$ ;  $p=0,025$ ).

## Tartışma

Periartiküler ve jeneralize osteoporoz sağlıklı bireylere göre RA popülasyonunda daha yüksek oranda saptanmıştır (1,3,7-9,14). El bileği ve elde periartiküler osteopeni RA'nın en erken saptanan radyolojik değişikliklerinden biridir ve tanı kriterlerinde yer alan radyolojik bulguların bir tanesidir (8). Yaygın osteoporoz sıklıkla inflamasyon, immobilizasyon ve steroid tedavisi gibi etkenlere primer risk faktörlerinin de eklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. RA'da IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi kemik rezorpsiyonuna neden olan sitokinlerin artmış olması periartiküler osteoporozdan sorumlu tutulmaktadır (15). Son yıllarda yapılan araştırmalar, hem kemik erozyonu hem de osteoporozdan osteoklastik aktivite artışının sorumlu olduğunu desteklemektedir (16). RA'da kemik

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri.

	Ortalama $\pm$ SS
Yaş (yıl)	52,43 $\pm$ 13,44
Cinsiyet (kadın/erkek)	20/10
VKİ ( $kg/cm^2$ )	26,24 $\pm$ 3,56
Menopozal durum (pre/post)	7/13
Menopoz yaşı (yıl)	46,53 $\pm$ 6,00
Sabah tutukluğu (dakika)	46,66 $\pm$ 76,16
Hastalık süresi (yıl)	7,98 $\pm$ 5,75
Ritchie Artiküler İndeksi	10,66 $\pm$ 9,11
Keitel Fonksiyonel İndeksi	26,73 $\pm$ 18,02
Larsen skoru	48,23 $\pm$ 40,00
ESH (mm/s)	39,26 $\pm$ 27,49
CRP (0-5 mg/L)	24,57 $\pm$ 32,03
RF (total)	197,00 $\pm$ 231,44
RF IgA (n=24)	8,17 $\pm$ 11,32
RF IgM (n=21)	146,77 $\pm$ 204,07
RF IgG (n=30)	35,18 $\pm$ 59,09

Tablo 2: Hastaların ortalama T skorları ve osteoporoz, osteopeni ve normal yüzdeleri.

	T skoru (Ortalama $\pm$ SS)	Normal n (%)	Osteopenik n (%)	Osteoporotik n (%)
Lomber omurga	-1,13 $\pm$ 1,34	14 (%46,7)	12 (%40)	4 (%13,3)
Femur	-0,97 $\pm$ 1,21	15 (%50)	12 (%40)	3 (%10)
Ön kol total	-1,59 $\pm$ 1,52	14 (%50)	6 (%21,4)	8 (%28,6)
Ultradistal radius	-0,70 $\pm$ 1,46	9 (%32,1)	12 (%42,9)	7 (%25)
1/3 distal radius	-1,87 $\pm$ 1,55	18 (%64,3)	5 (%17,9)	5 (%17,9)

kaybının özellikle ön kol ve elde hastalığın erken döneminde başladığı ve bu dönemde daha hızlı seyrettiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (17-19). Hastalık süresi ile kemik kaybı arasındaki ilişkiyi araştırarak birçok çalışma bulunmaktadır. Ito ve arkadaşları (20), geç hastalık döneminde lomber omurgadaki spondiloz nedeniyle lomber KMY ölçümü ile hastalık süresi arasındaki ilişkinin sağlıklı olmayacağını bildirmiştir. Bununla birlikte, bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak bazı çalışmalarda hastalık süresi ile lomber omurga KMY değerleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (18,21,22). Bizim hasta grubumuzun büyük bölümünü kadın hastaların oluşturması ve kadınların da büyük oranda (13 hasta) postmenopozal dönemde olması lomber omurgada düşük KMY değerlerinin elde edilmesine ile ilişkili olabilir. Hastalık süresi uzadıkça menopozdaki kadın hasta sayısının da artması, çalışmamızda saptadığımız lomber KMY ile hastalık süresi arasındaki negatif ilişkiye etki etmiş olabilir. Daha önce yapılan iki çalışmada RA'lı postmenopozal kadınlarda kontrol grubuna göre lomber omurga KMY değerleri daha düşük bulunmuştur (22,23).

RA'lı hastalarda el bileği ve elde gelişen periartiküler osteoporozun göstergesi olan distal önkol KMY değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (5,22,24). Biz de çalışmamızdaki hastaların %50'sinde ön kolda osteopeni ve osteoporoz saptadık. Ayrıca önkol ultradistal radius T skoru hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermekteydi. Bu sonuç hastalık progresyonu ve aktivitesinin devam ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

RF, IgG'nin Fc bölümüne karşı gelişen Ig yapısında bir antikorudur (25). Yüksek RF titresi RA'da hastalık ciddiyeti ve ekstraartiküler tutulum ile ilişkilidir (25). Uzun hastalık süresi olan RA'lı hastalarda IgG veya IgA RF pozitifliği sistemik tutulumun iyi bir göstergesidir (26). Osteoporozun da sistemik bir hastalık olduğunu düşünerek RF alt grupları ile KMY değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdık fakat anlamlı bir sonuç elde edemedik. Bu sonuç hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlanabilir. Yine de çalışmamızda saptadığımız total RF düzeyi ile femur T skoru arasındaki negatif korelasyon sistemik hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabilir. Bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar Haugeberg ve ark. (14) ile Keller ve ark. (18) tarafından da daha önce bildirilmiştir. RA'da hastalık aktivitesini gösteren laboratuvar bulguları olan CRP ve ESH ile KMY ölçümleri arasında bir ilişki saptamadık. Fakat yapılan başka çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer olarak akut faz belirteçleri ile KMY arasında ilişki gösterilmemiştir (27,28).

Çalışmamızda hastaların steroid kullanım öyküleri ve kümülatif steroid dozları hesaplanamamıştır. Bu nedenle steroid kullanımı ile KMY arasındaki ilişkiye bakılamamıştır ve çalışmanın eksik yönü olarak kabul edilebilir.

RA'da fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla HAQ ve AIMS en sık kullanılan ölçeklerdir. KFI özellikle üst ekstremité ve el fonksiyonlarını ayrıntılı olarak değerlendiren fakat sık kullanılan bir indekstir. Ceceli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HAQ ile KFI arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (31). RA'da hastalık aktivitesi ve radyolojik erozyon ile KFI arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (30). Yaptığımız literatür taraması verilerine göre KFI ile KMY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ön kol KMY ölçümleri ile KFI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. KFI'nin üst ekstremitéyi değerlendiren bölümü hand function indeks olarak da kullanılmaktadır. Bu sonuç KFI'nin özellikle üst ekstremitéde hastalığın progresyonu ile anlamlı ilişki gösterdiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak; yüksek RF düzeyi RA'da prognozda belirleyici olmak yanında düşük kemik yoğunluğunun da göstergesi olabilir. RA'da osteoporoz hastalığın erken dönemlerinde başlasa da hastalık süresi ve fonksiyonel bozukluk arttıkça daha belirgin hale gelmektedir.

## Kaynaklar

1. Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Z Rheumatol* 2000;59 (Supp 1):33-8.
2. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21(2):50-8.
3. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1993;306(6877):558.
4. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(10):801-6.
5. Kelly C, Bartholomew P, Lapworth A, Basu A, Hamilton J, Heycock C. Peripheral bone density in patients with rheumatoid arthritis and factors which influence it. *Eur J Intern Med* 2002;13(7):423.
6. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):721-8.
7. O'Malley M, Kenrick AJ, Sartoris DJ, Hochberg AM, Weisman MH, Ramos E, et al. Axial bone density in rheumatoid arthritis: comparison of dual-energy projection radiography and dual-photon absorptiometry. *Radiology* 1989;170(2):501-5.
8. 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.
9. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieverson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406.
10. Kalla AA, Smith PR, Brown GM, Meyers OL, Chalton D. Responsiveness of Keitel functional index compared with laboratory measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(2):141-9.
11. Keitel W, Hoffmann H, Weber G, Krieger U. [Evaluation of the percentage of functional decrease of the joints using a motor function test in rheumatology] *Dtsch Gesundheitsw* 1971;26(40):1901-3.
12. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977;18(4):481-91.
13. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137-41.
14. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):522-30.
15. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;2(8613):706-9.
16. Goldring SR, Gravalles EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000;2(1):33-7.
17. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):685-90.
18. Keller C, Hafstrom I, Svensson B; BARFOT study group. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):213-20.
19. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, Scott DL, Woolf AD. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):767-70.
20. Ito M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in men. *Radiology* 1993;189(2):497-502.
21. Tengstrand B, Hafstrom I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol* 2002;29(11):2299-305.
22. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rhe-

- umatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):617-23.
23. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring F, et al. Bone mineral density in nonsteroid treated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):681-4.
  24. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2002;70(1):1-8.
  25. Williams DG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In Klippel JH, Dieppe PA editors. *Rheumatology*, 2nd ed.; Mosby, 1998. p.5.9.1-3.
  26. Jonsson T, Valdimarsson H. Is measurement of rheumatoid factor isotypes clinically useful? *Ann Rheum Dis*. 1993;52(2):161-4.
  27. Hansen M, Florescu A, Stoltenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zbinden B, Horslev-Petersen K, et al. Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment. *Scand J Rheumatol* 1996;25(6):367-76.
  28. Eggelmeijer F, Camps JA, Valkema R, Papapoulos SE, Pauwels EK, Dijkmans BA, et al. Bone mineral density in ambulant, non-steroid treated female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):381-5.
  29. Hakala M, Nieminen P, Manelius J. Joint impairment is strongly correlated with disability measured by self-report questionnaires. Functional status assessment of individuals with rheumatoid arthritis in a population based series. *J Rheumatol* 1994;21(1):64-9.
  30. Keysser M, Keysser C, Keitel W, Keysser G. Loss of functional capacity caused by a delayed onset of DMARD therapy in rheumatoid arthritis. Long-term follow-up results of the Keitel function test. Brief definite report. *Z Rheumatol* 2001;60(2):69-73.
  31. Ceceli E, Öken Ö, Kısaoğlu S, Yorgancıoğlu R. Romatoid Artritte Keitel Fonksiyonel İndeksi. *Fiziksel Tıp* 2000; 3(2-3):131-4.