

Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanama semptomlarının ve Faktör VII aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of bleeding symptoms of the patients with factor VII deficiency and its association with factor VII activity

Yeşim OYMAK, Ayşen TÜREDİ YILDIRIM, Yöntem YAMAN, Gülcihan ÖZEK, Özgür CARTI, Burçak TATLI GÜNEŞ, Esin ALBUDAK, Muhittin DAĞ

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Faktör VII (FVII) eksikliği otozomal resesif kalımlı olup, ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu yerlerde önemi artmaktadır. Klinik heterojenite bu koagülasyon bozukluğunun belirleyici özelliği olmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen FVII eksikliği olan hastaların klinik özellikleri ile faktör düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1997'den beri takip edilen 14 hastanın dosya bilgilerine ulaşıldı. Demografik özellikleri, tam yaşları, başvuru bulguları, protrombin zamanı (PZ) ve FVII düzeyleri kaydedildi. Tam yaşı, FVII düzeyi ve PZ arasındaki ilişki nonparametrik pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tam yaşları ortalama değeri $8,29 \pm 4,86$ yıl idi. Ortalama PZ değeri ve FVII düzeyi sırasıyla $24 (13,2-82,0)$ sn ve $\%22,3 (2,32-45,0)$ bulundu. Altı hasta intrakraniyal kanama ($\%14,2$), travma sonrası dalakta hematoma ($\%7,1$), menoreji ($\%7,1$), ekimoz ($\%7,1$) burun kanaması ($\%7,1$) gibi farklı bulgular ile başvurdu. Sekiz hasta ise ameliyat öncesi PZ uzunluğu nedeniyle başvurdu. Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=0,62$, $p=0,02$), FVII düzeyi ile tam yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r=0,27$, $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tam yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$, $p=0,03$).

Sonuç: FVII eksikliğinde geniş ve faktör düzeyi ile ilişkisi olmayan klinik heterojenite bizim çalışmamızda da görülmektedir. Tam yaşı ile PZ arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak, FVII düzeyinin tam yaşı ile ilişkili değildir. Faktör düzeyinden bağımsız klinik bulguların olması ve birçok olgunun da asemptomatik seyretmesi ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Faktör VII eksikliği, intrakraniyal kanama, profilaksi, klinik heterojenlik

ABSTRACT

Objective: Factor VII (FVII) deficiency has autosomal recessive inheritance and become increasingly important in areas where consanguineous marriages are common as is in our country. Clinical heterogeneity is the hallmark of this hemorrhagic disorder. In this study we aimed to assess the relationship between the clinical characteristics and levels of FVII of the patients with FVII deficiencies followed-up in our center.

Materials and Methods: Medical files of 14 patients who were followed in Dr. Behçet Uz Children's Hospital since 1997 were retrieved. Demographic characteristics, age, initial findings, prothrombin time (PT) and FVII levels were obtained from patients' files. Age at diagnosis, the relationship between FVII levels and PT was evaluated with a nonparametric Pearson correlation test.

Results: Mean age at the time of diagnosis was 8.29 ± 4.86 years. The mean values of PZ and FVII were found as $24 (13.2-82.0)$ sec and $22.3\% (2.32-45.0)$ respectively. Six patients were presented with different symptoms as intracranial hemorrhage (14.2%), post-traumatic splenic hematoma (7.1%), menorrhagia (7.1%), ecchymosis (7.1%) and epistaxis (7.1%). Eight patients admitted to the pre-operative prolonged PT. The patients' prolonged PT values were associated with decreased FVII levels ($r=0.62$, $p=0.02$). However no relationship was found between FVII levels and age at diagnosis ($r=0.27$, $p=0.34$). PT values were correlated with age of the patients at diagnosis ($r=-0.59$, $p=0.03$).

Conclusions: Clinical heterogeneity and its independence to the levels of FVII were also observed in our study. A significant correlation was found between PT and age at diagnosis. However, the level of FVII is not associated with age at diagnosis. This finding can be explained by independence of clinic findings from FVII level and some patients' asymptomatic clinical course.

Key words: FVII deficiency, intracranial hemorrhage, prophylaxis, clinical heterogeneity

Alındığı tarih: 24.07.2012

Kabul tarihi: 24.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yeşim Oymak, Kazım Dirik Mah. 234 Sok. Efes Apt. No:14 D:14, 35040-İzmir
e-mail: yesimoymak@hotmail.com

GİRİŞ

Faktör (F) VII (prokonvertin, stabil faktör, serum protrombin dönüşümünü sağlayan hızlandırıcı) doku faktörü (DF) ile birleşerek etki gösterir. Normal şartlarda plazmada çok düşük konsantrasyonda bulunan FVII'nin (Zimojen FVII) ancak % 1-2'si aktiftir (FVIIa). Aktif formunun doku faktörüne afinitesi zimojen formdan çok daha yüksektir. DF ile FVII kompleksi aktive FVII (FVIIa) oluşumunu sağlar⁽¹⁾. FVIIa ise FXa ile FIXa ve sonuç olarak fibrin oluşumunu sağlar.

FVII eksikliği ilk olarak 1951'de Alexander ve ark. tarafından bildirilmiştir daha sonra seri çalışmaları ilk olarak 1980'li yıllarda yapılmıştır^(2,3). Laboratuvar tanısı izole olarak protrombin zamanı (PZ) uzamasıyla konulmaktadır. Toplumda 1/500 000 sıklıkla ender görülen kalıtsal kanama bozuklukları arasında en sık görülendir⁽⁴⁾. FVII geni 13. kromozomun uzun kolunda bulunmakta olup, 130'dan fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların %70-80'ini missense mutasyonlar oluşturmaktadır^(5,6). Homozigot ya da çift heterozigotluk olgularında bile FVII'nin tamamen yokluğu söz konusu değildir. Tamamen yokluğu durumu yaşamla bağdaşmadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir^(4,5). Aynı mutasyona sahip bireylerde bile aynı ağırlıkta kliniğe sahip olmayabilirler⁽⁷⁾. Bu durum hastalık fenotipinin oldukça heterojen olmasına ve hangi yaşta ortaya çıkacağına öngörülememesine neden olmaktadır. Aynı mutasyonun farklı klinik verme nedeni koagülasyon işlemi kontrol eden genetik mekanizmaların farklılığı ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır^(8,9).

Bu çalışmada, ender görülmesi ve heterojen klinik seyri nedeniyle merkezimizde tanı alan ve takip edilmekte olan FVII eksikliği tanı hastaların klinik özellikleri ve faktör düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 1997 yılından beri F VII eksikliği tanısı

ile takip edilen 14 hasta çalışmaya alındı. Çalışma, çocuk hematoloji poliklinik dosyalarından bilgilerine ulaşılarak retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, faktör düzeyleri ile tanı yaşları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Merkezimizde FVII düzeyini çalışmak üzere hastalardan aç karnına tercihen antekübital bölgeden, 9 birim kan, 1 birim %3,8'lik Na-Sitrat oranında kan alınmaktadır. İki bin g'de 10 dk. santrifüje edilerek trombositten fakir plazma elde edilir. Faktör VII koagülant aktivitesine, tek basamaklı (one-stage) FVII'den yoksun plazma ile bakılmaktadır. Kullanılan kit, STA-Deficient VII (Immundepleted Plasma, Diagnostica Stago, USA) olup, %70-130 arası değerler normal olarak kabul edilmektedir. Faktör VII aktivitesini ölçmek üzere "STAGO STA Compact" koagülometre cihazı kullanılmaktadır.

PZ ölçümü de aynı cihazla Neoplastine Cl Plus (Diagnostica Stago, USA) ticari kiti kullanılarak yapılmıştır.

İstatistik Yöntem

Hastaların faktör düzeyleri ile PZ değerleri ve tanı yaşı arasındaki ilişki nonparametrik pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Merkezimizde takip edilen yaşları 3,58-20,08 arasında değişen (ortalama± Std. Deviasyon 12,85±4,96) sekizi erkek altısı kız olmak üzere toplam 14 FVII eksikliği tanı hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama tanı yaşları, şimdiki yaşları, izlem süreleri, faktör düzeyleri ve PZ değerleri Tablo 1'de, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların ortalama tanı yaşları, şimdiki yaşları izlem süreleri, faktör düzeyleri ve PZ değerleri.

	Ortalama (minimum-maksimum)
Tanı yaşı (yıl)	8,29 (0,08-15,75)
Şimdiki yaş (yıl)	12,85 (3,58-20,08)
İzlem süresi (yıl)	3,98 (80,58-15,08)
Ortalama faktör VII düzeyi (%)	22,3 (2,32-45,00)
PZ değeri (sn)	24 (13,2- 82,0)

PZ: Protrombin zamanı

Tablo 2. Hastaların klinik bulguları, FVII düzeyleri ve PZ değerleri, mortalite durumu.

Hastalar	Cinsiyet	Tam Yaşı	FVIIa (%)	PZ (sn)	Başvuru semptomu	Mortalite
AB	E	0,08	2.32	82.00	İKK	Yaşıyor
BS	K	5,0	44.00	23.20	İnsidental	Yaşıyor
DÇ	K	11,58	39.30	17.00	İnsidental	Yaşıyor
ES	K	9,58	7.00	21.80	İnsidental	Yaşıyor
ECE	E	15,75	24.00	17.60	İnsidental	Yaşıyor
ET	E	7,08	26.80	16.40	İnsidental	Yaşıyor
EşS	E	13,00	19.00	15.90	İnsidental	Yaşıyor
HaY	E	8,42	3.00	28.20	Burun kanaması	Yaşıyor
HY	K	12,3	16.00	20.90	Menoraji	Yaşıyor
OG	E	5,33	20.00	16.50	İnsidental	Yaşıyor
OE	E	8,25	45.20	16.10	İnsidental	Yaşıyor
SA	K	4,17	31.80	17.00	Yaygın ekimoz	Yaşıyor
ŞÇ	K	0,17	3.00	40.90	İKK	Eksitus
VS	E	14,67	31.00	16.80	Dalakta hematom	Yaşıyor

İKK: İntrakraniyal kanama PZ: Protrombin zamanı FVII: Faktör VII

Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=-0,62$ $p=0,02$), FVII düzeyi ile tanı yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r=0,27$ $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tanı yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$ $p=0,03$).

Bir hastada %29 FX düzeyi ile kombine eksiklik tespit edilmiştir. Major kanama olarak travma sonrası dalakta hematoma nedeniyle akut karın tablosu ile başvuran hastanın FVII düzeyi %31 olarak ölçülmüştür. Down sendromu olan bir hastanın hafif düzeyde eksikliği olup, major kanama gözlenmemiştir. Faktör düzeyi %3 olan bir hasta da burun kanaması ile başvurmuştur.

TARTIŞMA

Ender görülen faktör eksikliklerinden FVII eksikliğin görülme olasılığı OR kalıtılması nedeniyle akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik bulgular ile faktör düzeyi arasındaki uyumsuzluk ön planda olup klinik heterojenite bu hastalığın belirleyici özelliğini oluşturmaktadır⁽⁷⁾. FVII eksikliği ciddi etkilenmiş olgularda spontan kanama epizotları ile hafif olgularda ise travma ya da cerrahi sırasında kanama

gözlenir. Ağır eksiklik olarak tanımlanan faktör düzeyinin $<1\%$ olması durumunda santral sinir sistemi kanamaları görülme sıklığı %4-17'dir^(10,11,12). Santral sinir sistemi kanamaları esas olarak bebeklik döneminde görülmektedir⁽⁷⁾. Çalışmamızda da intrakraniyal kanama geçiren 2 (%14,2) hasta olup, daha önceki verilerle uyumludur. İntrakraniyal kanama geçiren hastalarımızdan biri 20 günlükken tekrarlayan göbük kanaması ve kanlı kusma semptomları ile araştırıldığında izole PZ uzunluğu ile birlikte FVII düzeyi %3 bulunmuştur. Hasta iki aylık olduğu dönemde intrakraniyal kanama sırasında uygulanan FVII tedavisi ve cerrahi müdahaleye rağmen, intrakraniyal kanama ile kaybedilmiştir. Henüz 28 günlükken hemoglobin düzeyi 4.2 g/dl gelen hastada kanama odağına yönelik yapılan tetkiklerinden kraniyal ultrasonografide intrakraniyal kanama saptanmıştır. İzole olarak PZ uzunluğu (82 sn) ile birlikte FVII aktivitesi %2,3 bulunmuştur. Hastaya akut kanama olan dönemde müdahale edildikten sonra haftada bir kez 30 mikrogram/kg/doz FVII profilaksisi başlandı. Faktör VII sağlamadığı dönemde ikinci kez intrakraniyal kanama geçiren hastada profilaksiye devam edildiğinde intrakraniyal kanama gözlenmedi. FVII eksikliği olan hastalarda FVII'nin dolaşımında çok kısa süre kalabilmesi nedeniyle sekonder profilaksi tartışmalı

bir konudur. Ancak, yapılan çalışmalarda FVIIa dolaşımından hızla kaybolurken, ekstrasvasküler alanda perisitlere bağlandığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Doz için en uygun rejimi oluşturmak üzere çalışmalara gereksinim vardır. Ancak, akut kanamalarda hemostatik seviyenin 15-30 mikrogram/kg/doz'larla sağlanabiliyor olması ve PZ-INR değerini normale getiren dozun 20 mikrogram/kg⁽¹⁴⁾ olmasından yola çıkılarak haftada bir kez 30 mikrogram/kg/doz kullanılması hastamızın tekrar intrakraniyal kanama geçirmesine engel olmuştur.

Ayrıca ağır eksiklik durumunda yumuşak doku ve eklem içine kanama gibi hemofiliye benzer bulgular görülebilir^(15,16). Çalışmamızda FVII düzeyi %1'in altında olan olgu bulunmamakla birlikte, spontan intrakraniyal kanama ile giden iki olguda ya da diğerlerinde eklem içine kanama gözlenmemiştir. Faktör düzeyi %5 ve üzerinde olan kişilerde menoraji, epistaksis ve ekimoz gibi daha hafif kanamalar görülür. Burun kanaması yakınması ile başvuran hastamızın FVII düzeyi %3 idi. Benzer şekilde yineleyen burun kanaması olan bir olgu sunumunda da FVII düzeyi %3 bulunmuş olup tanı öncesi kanama olmadan ameliyat olabilmıştır⁽¹⁷⁾. Faktör düzeyi % 10-15 arasında daha çok hafif kanamalar gözlenirse de spontan ve ciddi kanamalar da olabilmektedir⁽³⁾. Menoraji bir çalışmada %63 olguda görülürken⁽¹⁹⁾, bu oran çalışmamızda %7'de kalmıştır. Erişkin yaş grubunun da katılacağı bir çalışmada bu oranın daha artması beklenmektedir.

İki yüz on dört hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kanama kliniği nedeniyle tanı alanlarda median yaşı 7,7 iken, yalnızca PZ uzunluğu nedeniyle tanı alanların median yaşı 11,8 bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Hasta sayımız az olmasına karşın semptomatik olduğu için kanama diyatezi için tetkik edilerek tanı alan 6 hastanın median yaşı 6,6 iken PZ değeri uzun olduğu için tanı alan 8 hastanın median yaşı 8,9 bulunmuştur. Bu çalışmada kanama bulgusu ile gelen hastaların median yaşı 214 hastanın alındığı çalışmadakiyle⁽¹⁹⁾ benzerdir. Aynı çalışmada ilk altı ayda tanı alan hasta oranı %51,4⁽¹⁹⁾ bulunurken bizim çalışmamızda bu

oran %7'de kalmıştır. Bu farkın hasta sayısındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülebilir.

Ailesel çoklu faktör eksikliği vakaları izole FVII eksikliğine göre daha az sıklıkta görülmekte olup FVII ile birlikte FX gibi ortak yola ait faktörlerin eksik olması nedeniyle aPTT uzunluğu da eşlik etmektedir. FX eksikliği ile birlikteliğin bu genin de 13. kromozomda FVII geni ile yakın yerleşimli olması nedeniyle geniş bir delesyondan kaynaklanmasıyla açıklanmaktadır⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda da bir hasta da FVII ve FX kombine eksikliği tanısını aPTT ve PT uzunluğu nedeniyle almıştır.

Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=-0,62$ $p=0,02$), ve FVII düzeyi ile tanı yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r= 0,27$ $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tanı yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$ $p=0,03$). Bu sonuçlar FVII düzeyindeki düşüklüğün klinik verdiği durumların aynı zamanda PT değerini de uzatması ile açıklanabilir. Çalışmamız da şimdiye kadar FVII eksikliğinde görülen faktör düzeyi ile ilişkisi olmayan geniş klinik yelpaze⁽⁷⁾ ile uyumludur.

Ender görülen bu kogülasyon defektinde hastaların önemli bir kısmı klinik bulgu vermeyip rastlantısal olarak tanı almıştır. Kanama diyatezi öyküsü ile gelen her yaş grubunda hangi klinik bulgu ön planda olursa olsun özellikle izole PT uzunluğu olması FVII eksikliğini düşündürmelidir. Ayrıca erken bebeklik dönemindeki intrakraniyal kanamalara da neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Morissey JH, Mutch N. Tissue factor structure and function. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;91.
2. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD J. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *Clin Invest* 1951;30:596-608. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI102477> PMID:14841260 PMCID:436294
3. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by

- combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985;66:1284-7.
PMid:4063521
4. Rosen ED, Xu H, Liang Z, Martin JA, Suckow M, Castellino FJ. Generation of genetically-altered mice producing very low levels of coagulation factor VII. *Thromb Haemost* 2005; 94:493-7.
PMid:16268461
 5. Castoldi E, Govers-Riemslog JW, Pinotti M, Bindini D, Tans G, Berrettini M et al. Coinheritance of factor V (FV) Leiden enhances thrombin formation and is associated with a mild bleeding phenotype in patients homozygous for the FVII 9726+5G>A (FVII Lazio) mutation. *Blood* 2003;102:4014-20.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-04-1199>
PMid:12881304
 6. McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kembal-Cook G, Tuddenham EG. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat* 2001;17:3-17.
[http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004\(2001\)17:1<3::AID-HUMU2>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004(2001)17:1<3::AID-HUMU2>3.0.CO;2-V)
 7. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-7.
PMid:15735798
 8. Kario K, Narita N, Matsuo T, Kayaba K, Tsutsumi A, Matsuo M, et al. Genetic determinants of plasma factor VII activity in the Japanese. *Thromb Haemost* 1995;73:617-22.
PMid:7495068
 9. Cutler JA, Patel R, Mitchell MJ, Savidge GF. The significance of published polymorphisms in 14 cases of mild factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinol* 2005;16:91.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mbc.0000161561.51517.31>
 10. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2003.t01-1-00553.x>
PMid:14995986
 11. Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, et al. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997;3:242.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.1997.00137.x>
 12. Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Factor VII deficiency. *Am J Hematol* 1981;10:79.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830100112>
PMid:7258184
 13. Hoffman M, Colina CM, McDonald AG, Arepally GM, Pedersen L, Monroe DM. Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1403-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02576.x>
PMid:17425666
 14. Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, Molskov Bech R, Hedner U. Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang*. 1999;77:131-6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1423-0410.1999.7730131.x>
PMid:10545848
 15. Marder VJ, Shulman NR. Clinical aspects of congenital factor VII deficiency. *Am J Med* 1964;37:182.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90004-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(64)90004-X)
 16. Mariani G, Mazzucconi MG. Factor VII congenital deficiency. Clinical picture and classification of the variants. *Haemostasis* 1983;13:169.
PMid:6350122
 17. Göktaş U, Katı İ, Tekin M, Çeğin MB, Korkut M. Faktör VII Eksikliği ve Anestezi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008;36: 258-60.
 18. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;31(9101):485-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08248-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08248-2)
 19. Lee AC, Berntorp EE, Hoots WK. Textbook of Hemophilia 2th edn. Wiley-Blackwell 2010; 344-345
 20. Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Allemand E, Vettore S. Congenital combined defects of factor VI: a critical review. *Ata Haematol* 2007; 117:51-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000096789>
PMid:17095860