

Bebeklik döneminde ağır kanama bulguları ile getirilen, K vitamini eksikliği ile karışabilen faktör X eksikliği: Üç vaka takdimi

Zeynep Canan Özdemir¹, Mahmut Yıldız², Mustafa Akçalı², Ahmet Koç³

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Özdemir ZC, Yıldız M, Akçalı M, Koç A. (Department of Pediatrics, Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa, Turkey). Factor X deficiency presented with severe bleeding symptoms and misdiagnosed as vitamin K deficiency in the early infancy period: report of three cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 36-41.

Factor X plays an important role in the coagulation cascade, and factor X deficiency can affect both the intrinsic and extrinsic systems. Congenital factor X deficiency is a rare inherited coagulation disorder and is characterized by prolongation of prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT). Therefore, it may be misdiagnosed as vitamin K deficiency in the early infancy period. Bleeding manifestations have been usually mild to moderate. In this article, three cases with severe bleeding symptoms due to severe factor X deficiency are reported. All patients had a mild factor VII deficiency, and two cases had intracranial hemorrhage.

Key words: factor X deficiency, factor VII deficiency, intracranial hemorrhage, vitamin K deficiency, early infancy period.

ÖZET: Faktör X pıhtılaşma sisteminde önemli bir yer tutar ve eksikliğinde hem ekstresek hem de intrensek sistem etkilenir. Faktör X eksikliği, faktör bozuklukları içinde eksik görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir pıhtılaşma bozukluğudur. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı uzadığından bebeklik döneminde yanlışlıkla K vitamini eksikliği tanısı konulabilir. Kanama semptomları genellikle hafif ve orta derecededir. Bu yazıda, birlikte hafif düzeyde faktör VII eksikliği de bulunan ve ikisinde kafa içi kanamalar olmak üzere ağır kanamalarla seyreden üç tane faktör X eksikliği vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: faktör X eksikliği, faktör VII eksikliği, kafa içi kanama, K vitamini eksikliği, bebeklik dönemi.

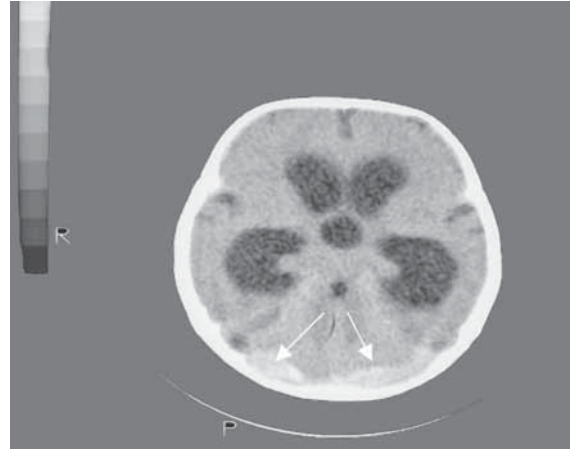
Faktör X, aktivitesi K vitaminine bağımlı bir plazma proteini olup, pıhtılaşma sisteminde çok önemli bir fonksiyonu vardır^{1,2}. Faktör VII tarafından aktive edildikten sonra faktör X'un kendisi faktör VII'nin aktivitesini daha da arttırması nedeniyle eksikliğinde pıhtılaşma sisteminin hem intrensek hem de ekstresek sistemi etkilenir^{1,3}. Faktör X eksikliği oldukça seyrek görülür, toplumda görülme sıklığı konusunda değişik bilgiler vardır. Bugüne kadar yapılan yayınlarda sıklığı 1:500.000-1:1.000.000 olarak bildirmiştir⁴⁻⁶. Semptomların ağırlığı faktör düzeyine göre değişir. Kolay morarma, mukoz membran kanamaları, menoraji, hemartroz şeklinde olabildiği gibi, küçük çocuklarda gastrointestinal sistem kanaması ve

intrakranial kanama şeklinde de olabilir. Faktör X eksikliğine bağlı intrakranial kanama çok az hastada bildirilmiştir⁷⁻¹². Bu yazıda, dört aylık iken başlayan tekrarlayan kafa içi kanamaları olan ve nörolojik sekeli kalan bir vaka, beş aylık iken travma sonrası ortaya çıkan kafa içi kanama ile kaybedilen bir vaka ve ilk kanama bulguları 11 aylık iken başlayan ve tekrarlayan mukozal, gastrointestinal sistem ve eklem içi kanamaları olan bir vaka sunulmuştur.

Vakaların Takdimi

Vaka 1: Beş aylık erkek hasta, dört gün önce başlayan ishal ve kusma nedeni ile götürüldüğü başka bir merkezde enterit tedavisi verildiği, tedaviden fayda görmeyen hastanın giderek

hareketlerinin ve ağlamasının azalması, gözlerini bir noktaya dikerek bakması ve sesli uyarılara tepki vermemesi üzerine kliniğimize getirildiği öğrenildi. Aralarında birinci dereceden akrabalık olan anne ve babanın birinci çocukları olduğu, doğumda K vitamini yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, bilinci kapalı, deri ve mukozaları soluktu. Ön fontanel 3x2 cm olarak açıktı ve bombeliği artmıştı, derin tendon refleksleri alınamadı. Laboratuvar incelemelerinde; protrombin zamanı (PT) ölçülemeyecek kadar uzun, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) 170 sn, fibrinojen 393 mg/dl idi. Vakanın diğer klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir. Çocuk yoğun bakım servisine alınan hastanın hemoglobinin düşük, PT ve PTT değerlerinin uzun olması nedeni ile intrakranial kanama düşünüldü. Beyin tomografisinde (BT) interhemisferik fissür ve tentorium serebellide kan, üçüncü ve lateral ventriküllerde dilatasyon izlendi (Şekil 1). Ön tanı olarak yenidoğanın geç hemorajik hastalığı düşünüldü; 3 mg K vitamini yapılarak eritrosit



Şekil 1. Birinci vakanın beyin tomografisinde triventriküler hidrosefali, posterior interhemisferik fissür ve tentorium serebellide kan.

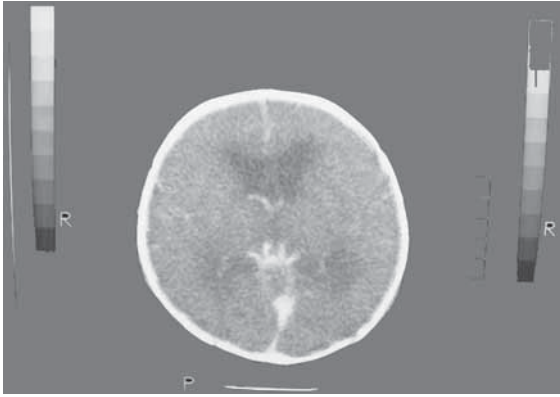
süspansiyonu ve taze donmuş plazma (TDP) verildi. Öyküsü tekrar sorgulandığında yirmi gün önce kanepeden kafasının üzerine düşme öyküsünün olduğu öğrenildi. Yatışının birinci günü solunum arresti gelişen hasta entübe

Tablo I. Vakalarımızın bazı klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3
İlk başvuru anındaki yaşı	5 ay	4 ay	11 ay
İlk başvuru şekli	Travma sonrası kafa içi kanama	Kafa içi kanama	Enjeksiyon yerinde hematoma
Ailede kanama hastalığı öyküsü	Yok	Yok	İki kardeş kanama nedeni ile kaybedilmiş
Akraba evliliği	1. dereceden	1. dereceden	1. dereceden
Pıhtılaşma testleri	PT ölçülemeyecek kadar uzun, PTT 170 sn	PT ölçülemeyecek kadar uzun, PTT 166 sn	PT ölçülemeyecek kadar uzun, PTT 177 sn
Kan sayımı	Hb 7.5 gr/dl BKS 10.000/mm ³ trombosit 628.000/mm ³ Periferik yayma trombosit yeterli kümeli.	Hb 3.8 gr/dl BKS 9500 /mm ³ trombosit 502.000/mm ³ Periferik yayma trombosit yeterli kümeli.	Hb 7.6 gr/dl BKS 19,200 /mm ³ trombosit 464.000/mm ³ Periferik yayma trombosit yeterli kümeli
Faktör düzeyleri	Faktör X %2'den az Faktör VII %40	Faktör X %2 Faktör VII %43	Faktör X %0.7 Faktör VII %47
Tedavi şekli	K vitamini ve TDP	K vitamini ve TDP	K vitamini, TDP, faktör VIIa (operasyon öncesi ve sonrasında)
Klinik gidiş	Kaybedildi	Tekrarlayan mukozal, gastrointestinal sistem, kafa içi kanama ve eklem içi kanama	Tekrarlayan mukozal, gastrointestinal sistem kanaması ve eklem içi kanama

Hb hemoglobin, BKS beyaz küre sayısı, PT protrombin zamanı, PTT parsiyel tromboplastin zamanı, TDP taze donmuş plazma.

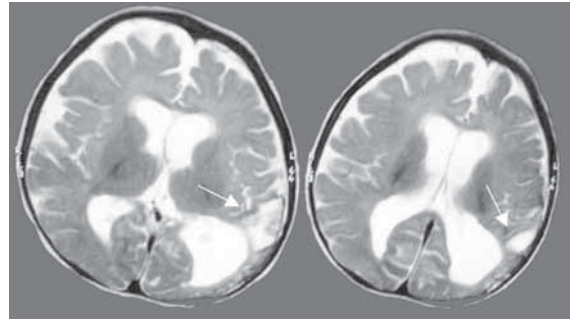
edildi. Dört gün sonra çekilen kontrol BT'de hemisferik kortikal sulkusları, sisternleri ve fissürleri dolduran hiperdens kan değerleri ve hemisferik kortikal sulkuslarda ödem izlendi (Şekil 2). Beyin ödemi tedavisi uygulandı. TDP başlanmadan önce bakılan faktör VIII ve IX düzeyleri normal bulundu. İleri yaşam desteği verilen hastada günde iki kez TDP verildiği halde koagülasyon testleri tam olarak düzellemediğinden erken dönemde cerrahi girişim yapılamadı. TDP kesildikten bir hafta sonra yapılan faktör ölçümlerinde faktör X aktivitesi %2, faktör VII aktivitesi %40 bulundu. Geçirilmiş travma olması ise kanamayı başlatan faktör olarak değerlendirildi. Yattığı süre içerisinde ventilatörden ayrılamayan hasta iki ay sonunda kaybedildi.



Şekil 2. Birinci vakanın dört gün sonra çekilen kontrol beyin tomografisinde hemisferik kortikal sulkusları, sisternleri ve fissürleri dolduran hiperdens kan değerleri ve hemisferik kortikal sulkuslarda ödem.

Vaka 2: Dört aylık kız hasta, solukluk ve havale geçirme nedeni ile kliniğimize getirildi. Hastanın iki gündür ağızdan beslenemediği, giderek yüzünün soluklaştığı ve başvurduğu gün vücudun sağ tarafında tonik klonik konvülsiyon geçirmeye başladığı öğrenildi. Anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, doğumdan sonra K vitamini yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, huzursuz, apatik görünümde, deri ve mukozalar soluktu. Laboratuvar incelemelerinde; PT ölçülemeyecek kadar uzun, PTT 166 sn olarak ölçüldü. Vakanın diğer klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir. Derin anemisinin olması, PT, PTT değerinin uzun olması ve sağ fokal konvülsiyonları olması nedeni ile intrakranial kanama düşünüldü. BT'de sol temporoparietal bölgede 2x1 cm

büyükliğünde intraparakranial kanama saptandı. Ön tanı olarak yenidoğanın geç hemorajik hastalığı düşünüldü; 3 mg K vitamini yapıldı, eritrosit süspansiyonu ve TDP verildi. PT ve PTT değeri normale dönmedi. Klinik olarak düzelen hasta bir hafta sonra taburcu edildi. Üç hafta sonra poliklinik kontrollerinde PT ve PTT uzunluğu devam ettiği için bakılan faktör X aktivitesi %2'den az, faktör VII aktivitesi %43.8 olarak bulundu. Beş aylık iken tekrar aynı bölgede intrakranial kanama, 16 aylıkken ağız içi kanama, iki yaşında burun kanaması, 26 aylıkken sol diz ve sağ dirsekte hematoma nedeni ile yatırıldı. Kanamaları TDP ile kontrol altına alındı (Tablo I). Geçirilmiş intrakranial kanama nedeni ile sağ kol ve bacakta hemiparezisi devam eden hastanın geçirilmiş kanamaya bağlı gelişen sekel değişiklikleri Şekil 3'de görülmektedir. Son olarak 30 aylıkken akut gastroenterit nedeni ile yatırıldı. izlemleri sırasında gastrointestinal sistem kanaması gelişti, hemoglobin 4 gr/dl'ye kadar düştü. Eritrosit süspansiyonu ve TDP verildi. Gastroenterite yönelik uygun antibiyotik tedavisi verildi. Klinik düzelmeye sağlandıktan sonra taburcu edildi.



Şekil 3. İkinci vakanın kranial MR'sinde solda temporoparietal alanda kortikal ve subkortikal alanı etkileyen sol lateral ventrikül posterior hornunda genişlemeye yol açan esefalomalazik alan.

Vaka 3: İlk kez 11 aylıkken enjeksiyon yerinde şişlik yakınması ile getirilen hastada PT, PTT uzunluğu saptandı (Tablo I). K vitamini ve TDP ile tedavi edildi. Soygeçmişinden anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Bir ay sonra kanlı dışkı yapma şikâyeti ile getirildi. Kanama zamanı normaldi, PT ve PTT değeri yine uzamış olarak bulundu ve TDP ile kanaması kontrol altına alındı. Faktör eksiklikleri açısından değerlendirildi. Faktör VIII, IX, XI aktiviteleri normal, faktör X aktivitesi %0.7, VII aktivitesi %41 olarak saptandı. Kombine faktör

eksikliği olarak değerlendirildi. Bir ay sonra sağ ayakta şişlik yakınması ve değişik zamanlarda, üç defa gastrointestinal sistem kanaması, bir defa batin içine kanama, bir defa sağ ayak eklemine hemartroz ve mukoz membran kanamaları ile getirildi. Vakanın klinik özellikleri ve diğer laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir. Son olarak dört buçuk yaşında şiddetli karın ağrısı yakınması ile hastanemize getirilen hastada akut apandisit saptandı ve cerrahi müdahale yapıldı. Kanama profilaksisi için operasyon öncesi 90 µg/kg, operasyon sonrası 30 µg/kg'dan üç saat ara ile dört defa faktör VIIa konsantresi (Novoseven®) uygulandı. Kanama sorunu olmayan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Faktör X pıhtılaşma mekanizmasında ortak yolda çok önemli fonksiyon gören bir glikoproteindir. Biyolojik olarak aktif olabilmesi için K vitaminine ihtiyaç duyar^{1,2}. Plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak 10 µg/ml'dir, dolaşımdaki yarı ömrü ise yaklaşık kırk saattir¹³. Kalıtsal faktör eksikliği faktörün tam yokluğu, fonksiyonunun olmaması veya fonksiyonel olan faktör düzeyinin düşük olması şeklinde olabilir¹⁴. Antikoagülan kullanımına veya karaciğer hastalığına bağlı, endojen inhibitör oluşması da kazanılmış faktör eksikliğine neden olabilir¹⁵. Faktör X eksikliğinde kanama bulguları her yaşta ortaya çıkabilir. En sık görülen semptom mukokutanöz (kolay morarma, burun kanaması gibi) kanamalardır. Şiddetli faktör X eksikliği olan kadınlarda menoraji sıklığı %10-75 olarak bildirilmiştir^{2,16}. Faktör X aktivitesi %10'un altında olan hastalarında hemartroz sıklığı %69 olarak bildirilmiştir. İntrakranial kanama %9-26 arasında olup en sık yenidoğan döneminde görülür. Yine yenidoğan döneminde göbük kordonu kanaması yaygın görülen bir kanama semptomu olup faktör X aktivitesi, %10'un altında olan hastalarda sıklık %28 olarak bildirilmiştir⁸. İki vakamızın ortak özelliği ilk başvuru şekillerinin intrakranial kanama şeklinde olması idi. Bir vakamızda kanamanın 20 gün önce geçirilmiş travmaya bağlı olduğu düşünülürken, diğer vakamızda spontan gelişmişti. Her iki vakamızda başvuru anındaki yaşları altı aydan küçüktü, PT ve PTT değerleri uzundu. Bu nedenle ön tanıda K vitamini eksikliğine bağlı yenidoğanın geç hemorajik hastalığı düşünülürdü. Kafa içi kanama olması ve bunun hayati tehlike yaratması

nedeni ile K vitamini ile birlikte TDP verildi. Tekrarlanan ölçümlerde PT ve PTT değerlerinin uzamış bulunması nedeniyle K vitamini eksikliği tanısından uzaklaşıldı. Faktör eksiklikleri açısından değerlendirildiler. Üç vakamızda da kombine faktör X ve VII eksikliği bulundu.

Faktör eksikliğinin derecesine göre kanama semptomları farklılık gösterir. Faktör X için; hafif eksiklikte (%5 den fazla) kolay morarma ve menoraji, orta derecede eksiklikte (%1-5) travma ve cerrahi girişimlerden sonra kanama, şiddetli eksiklikte (%1'den az) neonatal dönemde kanama, iç organlarda, eklem içi, zar boşluklarına ve göbük kordonundan şiddetli kanamalar olur¹⁷. Sunduğumuz üç vakadan birinde travma sonrası kanama tablosu gelişmişti. Kaybettiğimiz bu vakanın travma öyküsünün olması kanamayı başlatan ve klinik tabloyu ağırlaştıran etken olarak düşünüldü.

Faktör II, V ve X eksiklikleri laboratuvar ve kanama özellikleri açısından benzerlik gösteren pıhtılaşma sistemi bozukluklarıdır. Hepsinin ortak özelliği, PT ve PTT'nin uzun olması, mukoz membran, yumuşak doku, iç organ kanamaları ve intrakranial kanamadır. Faktör VII eksikliği ise kanama özellikleri açısından benzerlik göstermekte olup, PT'nin uzun olması, PTT değerinin normal olması ile ayırt edilir. Faktör V düzeyi %20'nin altında, faktör VII düzeyi ise %5'in altında olduğunda şiddetli kanama semptomları verir¹⁸. Faktör X eksikliği diğer faktör eksiklikleri (VII, VIII, XII) ile birlikte görülebilir. Bunlar içerisinde en sık görüleni faktör VII eksikliğidir. Faktör X ve VII eksikliğin tanısını koymak güçtür, çünkü izole faktör X eksikliğinde de PT ve PTT uzamış olarak bulunur¹⁹. Üç olgumuzda da faktör VII düzeyi %40-50 civarlarında olduğundan kanama nedeni olarak düşünülmedi. Üç vakamızda da iki faktörün birden eksik olması ise aynı gen tarafından eksprese edildikleri bilgisini doğrular nitelikte idi. Faktör X geninin 13. kromozomda bulunduğunu gösterilmiş²⁰, Diğer taraftan Gilgenkrantz ve arkadaşları²¹ faktör X ve VII'nin kromozom 13q34 üzerinde haritası çıkarılmış, bu segmentte trizomisi olanlarda bu faktör düzeylerinin yüksek, monozomi olanlarda ise düşük olduğunu gösterilmiştir. Faktör X ve VII eksikliği saptanan bir hastada "ring" kromozom 13 anomalisi saptanmıştır²². Yine delesyon ve translokasyonlarda benzer klinik tablolara neden olabilmektedir²³. Diğer taraftan faktör X aktivitesini bozan çeşitli mutasyonların

intrensek veya ekstresek sistemi etkileyerek değiştirebildiği, bu hastalarda kanamanın hafif veya orta derecede olduğunu veya kanama olmayabileceğini bildirilmiş, ağır kanmalar için hem ekstresek hem de intrensek sistemin etkilenmesi gerektiğini belirtmişlerdir²⁴. Bizim hastalarımızda mutasyon analizi yapılamamış olmakla birlikte, özellikle iki vakamızda ağır kafa içi kanama olması nedeniyle, her iki sistemi de etkileyen mutasyonların olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan vakalarımızda kanama bulgularının ağır olmasının faktör VII aktivitesinin de düşük olması nedeniyle faktör X'un direk ve indirek yoldan faktör VII aracılığı ile aktifleştirilmesinin azalmış olması ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz^{25,26}.

Yapılan çalışmalara göre en iyi replasman tedavisi faktör X konsantrisinin verilmesidir, ancak elde edilmesi ve maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca ülkemizde de henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavide önerilen TDP tedavisidir. Önerilen doz kanama olduğu dönemde 15-20 ml/kg yükleme, 3-6 ml/kg günde iki defa idame şeklinde faktör düzeyinin %10-20 arasında tutacak şekilde devam etmektedir^{17,18}. Diğer bir tedavi seçeneği ise protrombin kompleks konsantreleridir^{14,28}. Faktör X eksikliğinde taze donmuş plazma tedavisinin etkinliği ile ilgili literatürde değişik çalışmalar söz konusudur. Taze donmuş plazma infüzyonu ile faktör düzeyini %9-17 arasında tutulmasının kendiliğinden kanamaları önlemek için yeterli olduğu belirtilmiştir²⁹. Bir başka çalışmada faktör düzeyi %1'in altında olan iki hastada yapılan taze donmuş plazma transfüzyonları klinik fayda sağlamamıştır³⁰. Biz vakalarımızda TDP tedavisi uyguladık, iki vakamızda tam klinik ve laboratuvar düzelme gözlendi, birinci vakamızda yeterli yanıt alamadık. Üçüncü vakamızda cerrahi girişim öncesi ve sonrası profilaksi olarak faktör VIIa konsantrisi (Novoseven ®) uyguladık ve kanama olayı gözlemedik. Bu sonuç faktör X eksikliği vakalarında operasyon öncesinde ve sonrasında kanamayı önlemek için faktör VIIa konsantrisinin güvenle kullanılabilirliğini düşündürmüştür.

Dikkat çekmek istediğimiz bir başka nokta ise, iki yıl içinde tek merkezde bir yaşından küçük üç faktör X eksikliği vakasının görülmesi, toplumumuzda faktör X eksikliği sıklığının literatürde bildirilenden daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak faktör X eksikliğinin şiddetli intrakranial kanamaya yol açabileceği ve K vitamini eksikliği ile karışabileceği akılda tutulmalıdır. Faktör X ile birlikte faktör VII eksikliği olabileceği göz önünde tutulmalı, kanama semptomlarının çok değişik şekillerde karşımıza çıkabileceği hatırlanmalıdır. Tedavide ilk seçenek olarak, faktör X konsantrisi kullanılabilir hale gelene kadar taze donmuş plazma kullanılabilir, ancak tedaviye yanıt alınamayan durumlarda protrombin kompleks konsantrisi ve faktör VIIa konsantrisi gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Hemophilia* 2008; 14: 1176-1182.
2. Herrman FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, et al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor X gene. *Hemophilia* 2006; 12: 479-489.
3. Adapted by King MW. The Medical Biochemistry page http://www.instate.edu/theme/mw_king/bloodcoagulation.html
4. Auerswald G. Prophylaxis in rare coagulation disorders - factor X deficiency. *Thromb Res* 2006; 118: 29-31.
5. Ramdas J, Ode D, Warriar RP. Factor X deficiency: an unusual case of spontaneous intracranial bleeding. *Indian Pediatr* 2000; 37: 656-659.
6. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1207-1214.
7. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002; 16: 97-110.
8. Peyvandi F, Mannucci PM, Abdoullahi M, et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 102: 626-628.
9. Sumer T, Ahmad M, Sumer NK, Al-Mouzan MI. Severe congenital factor X deficiency with intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 119-120.
10. Kala SE, Menon NS. Neonatal congenital Factor X deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 347-354.
11. Fujimoto Y, Aguiar PH, Carneiro JD, et al. Spontaneous epidural hematoma following a shunt in an infant with congenital factor X deficiency. Case report and literature review. *Neurosurg Rev* 1999; 22: 226-229.
12. Citak A, Utsel R, Karabocuoğlu M, Unuvar A, Uzel N. A rare cause of intracranial hemorrhage: factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 349-350.
13. Esmon CT. Blood coagulation. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood* (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1478-1479.
14. Bauer KA. Rare hereditary coagulation factor abnormalities: factor X deficiency. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood* (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1579-1580.

15. Lankiewicz E, Bell W. Circulating inhibitor with factor X specificity. *Am J Med* 1992; 93: 343-345.
16. Razzari C, Martinelli I, Bucciarelli P, Viscardi Y, Biguzzi E. Polymorphisms of the protein Z-dependent protease inhibitor gene and the risk of thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 909-910.
17. Perry DJ. Factor X and factor X deficiency. In: Christine AL, Erik EB, Hoots WK (eds). *Textbook of Hemophilia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005: 315-320.
18. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ. Hemostasis and thrombosis. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (eds). *Hoffman Hematology, Basic Principles and Practice* (4th ed). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
19. Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Scapin M, Scarparo P. Congenital factor X deficiency combined with other clotting defects or with other abnormalities: a critical evaluation of the literature. *Hemophilia* 2008; 14: 323-328.
20. Royle NJ, Fung MR, MacGillivray RT, Hamerton JL. The gene for clotting factor 10 is mapped to 13q32-qtter. *Cytogenet Cell Genet* 1986; 41: 185-188.
21. Gilgenkrantz S, Briquel ME, Andre E, Alexandre P. Structural genes of coagulation factors VII and X located on 13q34. *Ann Genet* 1986; 29: 32-35.
22. Tariverdian G, Schroeder-Kurth T, Zimmermann R. Deficiency of coagulation factors VII and X in a girl with ring chromosome 13 (Abstract). 7th International Congress of Human Genetics, Berlin 76 only, 1986.
23. Fukushima Y, Kuroki Y, Iizuka A. Activity and antigen of coagulation factors VII and X in five patients with abnormal chromosome 13. *Jpn Hum Genet* 1987; 32: 91-96.
24. Girolami A, Scarparo P, Scandellari R, Allernand E. Congenital X deficiencies with defect only or predominantly in the extrinsic or in the intrinsic system: a critical evaluation. *Am J Hematol* 2008; 83: 668-671.
25. Josso F, Prou-Wartelle OP. Interaction of tissue factor and factor VII at the earliest phase of coagulation. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 1965; 17: 35-44.
26. Woolf N. Coagulation. In: *Basic and Systemic Pathology* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 918-920.
27. Perry DJ. Factor X and its deficiency states. *Haemophilia* 1997; 25: 159-172.
28. Kouides PA, Kulzer L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2001; 7: 220-223.
29. Knight RD, Barr CF, Alving BM. Replacement therapy for congenital factor X deficiency. *Transfusion* 1985; 25: 78-80.
30. Smith SV, Liles DK, Whita GC, et al. Successful treatment of transient acquired factor X deficiency by plasmapheresis with concomitant intravenous immunoglobulin and steroid therapy. *Am J Hematol* 1998; 57: 245-252.