

Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

박현찬, 전효진, 이문희, 박수진, 최귀전, 전동석, 김재룡

=Abstract =

Cytogenetic Characteristics and Survival of Fetus with Turner Syndrome

Hean Chan Park, M.D., Hyo Jin Chun, M.D., Moon Hee Lee, M.D.,

Su Jin Park, M.D., Gui Jeon Choi, M.D.,

Dong Seok Jeon, M.D. and Jae Ryong Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Keimyung University, College of Medicine Taegu, Korea

Background : The fact that the karyotypic abnormalities in patients with Turner syndrome can be diversely classified, and the high (above 95%) fetal loss rate of Turner karyotype has led to the suggestion that for survival of fetus with Turner syndrome, there might be relatively favorable karyotype with minimal or less phenotypic effect.

Methods : To investigate the cytogenetic findings of Turner syndrome, we studied the 45 cases of live-born with Turner syndrome (from peripheral blood among 2,087 cases with suspected chromosomal abnormalities) and the 11 cases of fetal loss (from 125 cases of passed conceptus, CVS or fetal tissue) in the period of Jan. 1991-Mar. 1994.

Results : The karyotypic abnormalities, in 11 cases of fetal loss with Turner syndrome, were classified as follows: 1) seven classic 45,X karyotype(63.6%), three mosaic 45,X/46,XX(27.3%) and one mosaic 45,X/45,XY(9.1%). In 45 cases of live-born with Turner syndrome, that were classified into seven groups; 1) 13 classic 45,X karyotype(28.9%), 2) one mosaic 45,X/46,XX(2.2%), 3) four mosaic 45,X/47,XXX or other "superfemale" cell lines (8.9%), 4) 18 isochromosomes i(Xq) (40%), 5) three ring chromosomes r(X) or r(mar) (6.7%), 6) four other structural abnormalities of the X chromosomes(8.9%), and 7) two mosa-

〈접수: 1995년 7월 4일〉

〈수정본 접수: 1995년 10월 16일〉

* 교신저자 : 박 현 찬

대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 임상병리학교실(전화 : 053-250-7221)

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

ic 45,X/46,XY(4.4%), and mosaicism with or without structural abnormalities was demonstrated in 15 of these patients(33.3%). Thus, in Turner syndrome, high incidence of classic 45,X karyotype in cases of fetal loss, and low incidence of classic 45,X karyotype and relatively high incidence of structural abnormalities and mosaicism of sex chromosome is noted.

Conclusion : Above findings suggested that in Turner syndrome, structural abnormalities of sex-chromosome with or without mosaicism were more favorable karyotypes for survival of fetus than classic, 45,X karyotype. As sex-chromosome with structural abnormality, most of which might be disappeared during consecutive mitosis abnormality, could not be recognized in routine cytogenetic analysis, it seemed essential to be careful in cytogenetic analysis(Korean J Clin Pathol 1995;15(4):677~84).

Key Words : Cytogenetic analysis, Turner syndrome, Fetal survival

서 론

Turner 증후군의 출산빈도는 여아 약 2,000내지 5,000명당 1명 정도로 알려져 있다[1]. 그러나 수태시 Turner증후군의 빈도는 약 1.5%로서 그 대부분은 미성숙된 배아 혹은 배아조직없이 임신 제 1기에 유산되고, 그나는 cystic hygroma 및 기타의 Turner stigmata를 동반하고 임신 제 2기에 유산되거나 사산된다[2]. 따라서 Turner 증후군을 동반한 수태의 100예 중 1예 정도만이 생존하여 출생할 수 있으며, 생존아에 관찰되는 염색체이상의 유형은 전형적인 45,X 이외에도 모자이크형 및 X-염색체의 구조이상 등 매우 다양하다[1,3,4].

이러한 Turner 증후군을 동반한 수태가 임신상실이 높은 이유에 대해서는 확실히 알 수 없지만, Hassold 등[5]에 의하면 Turner증후군에 있어서 모자이크형 및 46,X,i(Xq)에 대한 전형적인 45,X 핵형의 비가 태아에 비해 생존아가 낮다고 하여, 여러 유형의 염색체이상 중 'phenotypic effect'가 적어서 태아의 생존에 상대적으로 유리한 핵형이 존재함을 시사하였다. 또한 Kelly 등[6]은 성염색체 구조이상을 동반한 모자이크 핵형의 Turner 증후군에 있어서 'in vivo'와 'in vitro'에서 임신기간 및 계대배양이 진행될수록 염색체 구조이상을 동반한 세포군이 소실됨을 관찰하여, 구조이상을 가진 염색체의 'genetic instability'와 전형적인 45,X 핵형의 Turner 증후군에 있어서도 태아의 생존을 위해서는 배아발육

(embryogenesis) 시기에 제 2세포군(2nd cell line)이 존재해야 된다는 가설을 주장하였다.

이에 저자 등은 Turner 증후군으로 진단된 유산 및 사산 태아와 생존아의 염색체이상의 유형을 비교 분석함으로써 핵형에 따른 Turner 증후군의 임신상실의 원인을 알고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1992년 1월에서 1994년 8월까지 계명대학교 부속 동산의료원 임상병리과에 염색체검사가 의뢰된 자연유산 및 사산태아 125예와 유전학적 질환이 의심되는 2,087예의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

각종 유전질환이 의심되는 환자의 말초정맥혈은 heparin으로 처리를 하였으며, 임파구에 대한 염색체 검사는 김 등[7]의 방법에 준하였다. 자연유산 및 사산 태아로부터 유래한 용모막 용모세포, 수태산물 및 태아조직세포 등의 검체의 수송은 항생제와 heparin이 함유된 F10 배지를 수송 배지로 이용하였으며, 염색체 검사의 방법은 노[8]의 방법에 준하였다. 그 방법을 요약하면 다음과 같다.

검체는 도착 즉시 배양접시에 옮겨 항생제가 함유된 PBS로 2-3회 세척하고, 역위상차현미경하에서 용모조직

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

검체에서 탈락마(decidua) 조직을 제거하고, 수태산물 및 태아조직세포에서 괴사조직을 각각 제거하였다. 단세포 부유액을 제조하기 위하여 세척한 검체는 2개의 수술용 칼로써 1mm이하로 잘게 자른 다음 원심분리관에 옮겨 37°C 항온수조에 1xtrypsin-EDTA (0.05%-0.02%)로 1시간, collagenase (500U/mL)로 2시간 처리하고, 150kg로 10분간 원심분리한 후 F-10 배지로 2회 세척하였다.

세포배양을 위하여 용모조직은 항생제가 함유된 Chang 배지에 태아조직과 수태산물은 항생제 및 10% 우태아혈청이 함유된 F10 배지에 적정 세포농도 ($1 \times 10^6 / \text{mL}$)가 되도록 부유하여 3개 이상의 T-25 배양 flask에 각각 5mL씩 옮겨 37°C, 5% CO₂ 및 100% 습도의 부란기에 5-7일간 정착하였다. 이후 역위상차현미경으로 매일 관찰하여 flask의 바닥에 세포가 부착된 것이 확인되면 3-4일에 한번씩 배지를 1/2씩 교환하였으며 혼분열세포가 200 배율 시야당 약 10-20개 정도로 나타나면 세포수확을 하였다.

세포수확을 위하여 colcemid (10μg/mL)를 배지 5mL 당 0.25mL씩 가하여 37°C에서 2시간 처리하고 배지를 제거한 후 flask에 0.5-0.7mL의 trypsin-EDTA (0.05%-0.02%)를 넣고 37°C에서 3-5분간 반응시켜 F10 media 3mL를 가하여 flask 표면으로부터 세포를 유리시켜 원심분리관에 옮겼다. 여기에 우태아혈청과 중류수를 1:9로 섞은 용액을 3mL 가하여 37°C 항온수조에서 20분간 배

양하고 150Xg로 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하였다. 세포의 고정을 위하여 methanol과 glacial acetic acid가 3:1로 혼합한 차가운 고정액으로 2-3회 세척하여 적당한 농도의 세포부유액을 만들었다. 표본 슬라이드 제작을 위하여 1m 높이에서 45도 각도로 세워진 깨끗한 슬라이드 위에 처리된 세포부유액 3-4방울을 낙하시키고 모발건조기나 불꽃으로 건조시킨 다음 55-60°C인 환풍 건조기에서 하룻밤 방치하였다.

분염은 김 등[7]의 방법으로 trypsin 처리 없이 Wright 염색액으로 G-분염을 실시하였으며, 결과의 판독은 서로 다른 3개 이상의 배양 flask에서 제작된 G-분염한 표본 슬라이드를 1000배율 광학현미경하에서 20개 이상의 증기세포를 관찰하였으며, 3개 이상의 동일한 수적이거나 2개 이상의 동일한 구조이상이 있을 때 이상 세포 군으로 인정하고 ISCN의 기준[9]에 따라 명명하였다.

결 과

1. 임신상실에서의 Turner 증후군의 핵형(Table 1)

염색체검사를 실시한 125예 중 염색체이상을 동반한 경우는 총 38예 (30.4%)였으며, 이중 Turner 증후군은 11 예 (29%)였다. Turner 증후군의 핵형의 유형별로 보면 전형적인 45,X 핵형이 7예 (63.6%), 45,X/46,XY 모자이크형이 3예 (26.3%)였으며, 45,X/46,XY 모자이크형이 3예 (26.3%)이었다.

2. 생존아(live-born) Turner 증후군의 핵형(Table 2)

염색체검사를 실시한 2,087예 중 염색체이상을 동반한 경우는 361예 (17.3%)였으며, 이중 Turner증후군은 45 예 (12.5%)였다. 생존아 Turner 증후군의 핵형은 7가지 유형으로 나눌 수 있었는데 1) 전형적인 45,X는 13예 (28.9%)에 불과하였으며, 2) 45,X/46,XX 모자이크형이 1예 (2.2%), 3) 45,X와 47,XXX 혹은 기타의 'super-female' 핵형의 모자이크형이 4예 (8.9%), 4) i(Xq) 형이 18예 (40.0%), 5) r(X) 혹은 r(mar) 형이 3예 (6.7%), 6) 기타 X-염색체의 구조이상이 4예 (8.9%)였고, 7) 45,X/46,XY 모자이크형이 2예 (4.4%)였으며, 이상의 여러 핵형 중 두가지 이상의 세포군으로 이루어진 모자이크형은 15예 (31.1%)였다.

3. 임신상실과 생존아 Turner 증후군의 핵형의 비교

Turner 증후군에 있어서 임신상실에서의 핵형은 전형적인 45,X의 빈도가 높았으나, 생존아의 핵형은 전형적인 45,X의 빈도는 낮은 반면 45,X,i(Xq) 등의 X-염색체 구조이상과 구조이상을 동반한 모자이크형의 빈도가 높았

Table 1. Chromosomal abnormalities in fetal loss with Turner syndrome

Karyotype	Number of cases (%)
45, X	7 (63.6)
45, X	6
45, X/44, X, der(18)t(18;20), -20	1
45, X/46, XX	3 (27.3)
45, X/47, XY	1 (9.1)
Total	11 (100)

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

Table 2. Chromosomal abnormalities in 'live-born' Turner syndrome

Karyotype	Number of cases(%)
45, X	13(28.9)
45, X	11
45, X, t(4;6) (q21, 2;p22.2)	1
45, X, t(4;13) (p12;q12)	1
45, X/46, XX	1(2.2)
45, X/47, XXX	4(8.9)
and other 'super female'	
45, X/47, XXX	2
45, X/46, XX/47, XXX	1
45, X, inv(9)/46, XX, inv(9)/47, XXX, inv(9)	1
i(Xq) and i(Xp)	18(40.0)
46, X, i(Xq)	13
46, X, i(Xq)/46, XX	4
46, X, i(Xq)/45, X/46, XX	1
r(X)	3(6.7)
45, X/46, X, r(mar)	2
45, X/46, X, r(mar)/46, X, t(7;14) (q365;q13)	1
Other Structural Abn. of X	4(8.9)
46, X, del(X)	1
46, X, del(X) (q22)	1
46, X, del(X) (q21, 1)	1
46, X, del(X) (q11, 2)	1
45, X/46, XY	2(4.4)
45, X/46, XY	1
45, X/46, X, del(Y) (q11, 2)	1
Total	45(100)

다. 이상의 결과로서, Turner 증후군에 있어서 전형적인 45, X의 핵형에 비해 모자이크형 및 성염색체의 구조이상 혹은 이를 동반한 모자이크형이 태아의 생존 가능성이 높은 핵형임을 알 수 있었으며, 이를 도식화하면 Fig. 1과 같다.

고 찰

인식이 가능한 수태의 약 15% 정도는 임신 초기에 자연유산이 되며, 유산아의 염색체이상의 빈도는 50% 이상이다[10]. 따라서 인간의 생식병리에서 염색체이상은 자연유산의 중요한 원인의 하나로 인정되고 있다. Turner

증후군에 있어서도 동일한 현상이 관찰되는데 Turner 증후군을 동반한 수태는 1.5% 정도로서 그 대부분은 임신 초기에 유산되고 100예 중 1예 정도만이 생존하여 출생할 수 있다[2].

이와 같이 Turner 증후군에 있어서 높은 빈도의 *in utero lethality*의 원인을 다음과 같이 가정할 수 있겠는데, Hassold 등[5]은 1) 45, Xpat 혹은 45, Xmat에 따른 태아 생존의 차이, 2) 비모자이크성 성염색체의 구조 이상과 전형적인 45, X 핵형에 따른 태아 생존률의 차이, 3) 성염색체의 모자이크성의 정도 및 양상에 따른 차이 등을 가정할 수 있다고 하였으나, 자연유산된 태아와 생존아의 45, X에 있어서 X-염색체의 유래를 분자생물학적

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

고 신중히 실시하여야 되겠다. 또한, Held 등[4]은 분자 생물학적인 방법으로 Turner증후군 환자에 대한 핵형을 분석 실시한 결과 모자이크형을 66.7%로서 매우 높게 보고하였다. 따라서 marker 염색체등을 보유한 세포군은 모자이크 정도가 매우 낮을 수 있으므로 분자생물학적 방법이 도움이 될 수 있을 것으로 생각되며 Southern blot 보다는 PCR이 더 유리할 것으로 사료된다.

Turner 증후군은 X 혹은 Y-염색체의 이상에 의한 'complex human phenotype'로서 X-와 Y-염색체에 공통으로 존재하는 유전자의 monosomy에 기인하는 것으로 보고 있다[5]. 그러나 45,X,i(Xq) 핵형이 생존아에 있어 임신상실에 비해 높은 빈도로 발견되는 것은 X-iso-chromosome에 태아 생존에 유리한 생물학적 이점이 있다고 보여지며[6], Held 등[4]은 45,X 태아의 생존을 위해서는 성염색체의 어느 유전자 부위의 double dose가 되어야 하며 Fisher 등[15]과 Aschworth 등[16]은 이러한 유전자로서 ZFX와 ROS4X 등이 유력시된다고 하였다. 따라서 이러한 유전자가 double dose가 되기 위해서는 정상 X 염색체 외에 구조이상이 동반된 혹은 정상적인 성염색체가 모자이크성 혹은 비 모자이크성으로 존재하여야 Turner 증후군 태아가 생존할 수 있다. 본 연구에 있어서는 X isochromosome이 생존아에 있어서는 40.0%의 높은 빈도를 보인 반면 임신상실에서는 한 예도 발견되지 않았으며, 생존아에 있어서 전형적인 45,X 핵형은 28.9%인 점은 이러한 사실과 잘 일치된 소견을 보였다.

그러나 생존 Turner 증후군 환자 중에는 경미한 Turner stigmata를 가짐에도 불구하고 모자이크성이 존재하지 않는 경우가 있는데, 이 경우 생존아의 apparent 45,X는 cryptic mosaics일 것이라는 가정을 가능케 한다[17]. Kelly 등[6]에 의하면 이러한 cryptic mosaics에 대해서 다음과 같이 설명할 수 있다고 하였다. 1) 태아의 생존에 필요한 특정 장기의 모자이크성은 존재하였으나 관찰대상이 된 조직에는 모자이크성이 없었을 가능성, 2) 배아에는 모자이크성이 존재하였으나

in vivo 선택에 의해서 제 2의 세포군이 소실되었을 가능성 등이 있다. 여러 실험의 결과 즉 1) 구조이상을 동반한 염색체로부터 환상 염색체 형성을 관찰할 수 있다는 점, 2) marker 염색체를 보유한 세포의 life span이 짧아서 in vitro에서의 계대배양 과정 중에 흔히 소실된다 는 점 등으로 보아 후자의 가능성성이 보다 유력시된다[4]. 또한 태아 생존에 필요한 유전자의 존재는 배아 발육 시

기에 지속적으로 영향을 미칠 것이므로 제 2의 세포군은 selection 과정에 의한 소실로 보기보다는 marker 혹은 환상 염색체의 유전적 불안정성에 의한 소실이라고 보는 것이 타당할 것이다[6].

Hassold 등[5]에 의하면 Turner 증후군에 의한 임신 상실의 경우에 있어서도 유산된 태아의 모자이크의 빈도는 15-20% 정도로서 높은 빈도의 모자이크 핵형이 관찰될 수 있다고 하여 이전의 보고[11-14]와는 상당한 차이를 보이고 있는데, 이점은 다음과 같은 설명이 가능하다. 1) 검사의 대상인 조직의 유형이나 종류에 따라서 결과가 상이할 수 있다. 2) 과거에 모자이크의 빈도를 조사했던 방법들이 체계적이지 못하였기 때문이다. 3) Hassold 등이 조사한 방법은 PCR에 의한 방법이었으므로 과거에 Southern blot의 방법으로 조사한 연구들은 모자이크 정도가 낮은 경우에는 검출이 불가능하였을 것이다. 따라서 이 연구 결과를 보아 Turner 증후군 태아의 생존을 모자이크성 만으로만 설명이 곤란하고 또 다른 기전도 관련이 있는 것으로 보인다.

제 2의 세포군이 매우 작은 구조이상을 동반한 염색체를 보유하고 있는 경우 기존의 염색체 검사로는 그 유래를 밝히기 힘든 경우가 많다[18]. 최근에는 염색체 검사상 인식되지 못한 marker 염색체 유래를 SRY 유전자에 대한 PCR 등의 분자생물학적인 방법으로써 규명이 가능하여 졌으며[18-26], Tharapel 등[22]과 Nagafuchi 등[23]에 의하면 모자이크형 중 제 2 세포군에 매우 작은 marker 염색체를 보유하고 있는 경우가 많았으며 이들 염색체의 유래를 밝히기 위하여 PCR 혹은 Southern blot를 실시한 결과 대부분이 Y 염색체 유래임이 증명되었다. 최근 De Arce 등[20]에 의해 gonadblastoma의 candidate gene(GBY 유전자)에 대한 localization이 가능해졌으며, 또한 어떤 group는 Y-염색체상의 유전자인 ZFY 및 RPS4Y 등의 결손이 Turner 징후와 관련된 것으로 보고하고 있다.

본 연구에서는 양성 생식기를 주소로 한 생후 4일된 남녀를 구별할 수 없었던 신생아에서 말초혈액으로 염색체 검사를 실시하여 46,XX/46,X,i(Xq)의 핵형을 보인 1예에서 PCR을 실시한 결과 Y염색체-특이 DNA에 염기서열이 증폭되었던 경우가 있었으므로 이에 대해서는 증례 보고에서 상세히 보고하고자 한다. 본 증례에서와 같이 Y 염색체 유래의 유전물질이 존재하는 경우에는 testicular tissue가 잔존하여 gonadblastoma가 발생할

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

위험이 있으므로, 염색체검사 상 구조이상을 동반한 모자이크형의 핵형을 보이거나 비전형적인 임상양상을 보이는 Turner 증후군의 경우에는 Y-염색체 유래의 유전물질을 PCR 혹은 *in situ hybridization* 등의 분자생물학적인 방법으로 증명하는 것이 적절한 치료 방침 등의 결정에 중요한 정보를 제공하리라 사료된다(22, 23).

요 약

배경 : Turner 증후군의 출산빈도는 여아 약 2,000 내지 5,000명당 1명 정도이나 이를 동반한 수태의 대부분(95% 이상)은 임신기간 중에 유산되며, 염색체이상의 유형은 전형적인 45,X, 모자이크형 및 X-염색체의 구조이상 등 매우 다양하므로 이 중 'phenotypic effect'가 적어서 태아의 생존에 상대적으로 유리한 핵형이 존재함을 시사한다.

방법 : 1991년 1월에서 1995년 3월까지 계명대학교 부속 동산의료원 임상병리과에 염색체검사가 의뢰된 125예의 자연유산 및 사산 태아 중 Turner 증후군으로 진단된 11예와 선천성기형 및 유전학적 질환이 의심되어 의뢰된 2,087예의 환자의 말초혈액의 염색체검사 상 Turner 증후군으로 진단된 45예를 대상으로 하였다.

결과 : 11예의 임신상실에서 Turner 증후군의 핵형은 전형적인 45,X가 7예(63.5%), 45,X/46,XX 모자이크형이 3예(27.3%) 및 45,X/46,XY 모자이크형이 1예(9.1%)였다. 45예의 생존 Turner 증후군 환자의 핵형은 7가지 유형으로 나눌 수 있었는데 1) 전형적인 45,X는 13예(28.9%)에 불과하였으며, 2) 45,X/46,XX 모자이크형이 1예(2.2%), 3) 45,X와 47,XXX 혹은 기타의 'super-female' 핵형의 모자이크형이 4예(8.9%), 4) i(Xq) 형이 18예(40.0%), 5) r(X) 혹은 r(mar) 형이 3예(6.7%), 6) 기타 X-염색체의 구조이상이 4예(8.9%)였고, 7) 45,X/46,XY 모자이크형이 2예(4.4%)였으며, 이상의 여러 핵형 중 두 가지 이상의 세포군으로 이루어진 모자이크형은 15예(31.1%)였다. 따라서 Turner 증후군에 있어서 임신상실에서의 핵형은 전형적인 45,X의 빈도가 높았으나, 생존아의 핵형은 전형적인 45,X의 빈도는 낮은 반면 45,X,i(Xq) 등의 X-염색체 구조이상과 구조이상을 동반한 모자이크형의 빈도가 높았다.

결론 : 이상의 결과로서, Turner 증후군에 있어서 전형적인 45,X의 핵형에 비해 X-염색체의 구조이상 혹은

이를 동반한 모자이크형이 태아의 생존 가능성이 높은 핵형임을 알 수 있었으며, 구조이상을 동반한 X 혹은 Y 염색체는 매우 불안정하여 세포분열과정에서 대부분 소실되어 45,X의 핵형으로 오판되는 경우도 있으므로 염색체 검사상 세심한 주의를 요한다.

참 고 문 헌

1. Temtany SA, Ghali I, Salam MA, Hussein FH, Aboul Ez EHA, Salah N. Karyotypic/phenotypic correlation in females with short stature. Clin Genet 1992;41:147-51.
2. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. J Med Genet 1991;28:151-5.
3. Kleczkowska A, Domach E, Kubin E, Fryns JP, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. Genet Couns 1990;1:227-33.
4. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, Goedde HW. Mosaicism in 45,X Turner syndrome : does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? Hum Genet 1992;88:288-94.
5. Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. Hum Genet 1992;89:647-52.
6. Kelly TE, Ferguson JE, Golden W. Survival of fetuses with 45,X: an instructive case and a hypothesis. Am J Med Genet 1992;42:825-6.
7. 김영재, 전효진, 전동석, 김재룡, 하경임. 염색체이상 107예에 대한 분석. 대한임상병리학회지 1992;12:47-66.
8. 노락균. 125예의 자연유산 및 사산 태아의 세포유전학적 분석. 임상병리와 정도관리 1994;16:345-55.
9. Rooney DE, Czepulkowski BH. Human Cytogenetics(vol 1). 2nd ed. IRL press, 1992:56-156.

— 박현찬 외 6인 : Turner 증후군 태아의 생존에 관한 세포유전학적 분석 —

10. Boue A, Groppe A, Boue J. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet* 1985;44: 1-57.
11. Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 1976;35:35-49.
12. Hall JG, Sybert VP, Williamson RA, Fisher NL, Reed SD. Turner's syndrome. *West J Med* 1982;137:32-44.
13. Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 1983;17:1-7.
14. Rankle MB, Pfueger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-8.
15. Fisher EMC, Beer-Romero P, Brown LG, Ridely A, McNeil JA, Lawrence JB, et al. Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosome: escape from X inactivation and possible implications for Turner syndrome. *Cell* 1990;63:1205-18.
16. Ashworth A, Rastan S, Lovell-Bade R, Kay G. X-chromosome inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. *Nature* 1991;351:406-8.
17. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: live birth prevalence and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64:24-7.
18. Lindgren V, Chen C, Bryke CR, Lichter P, Page DC, Yang-Feng TL. Cytogenetic and molecular characterization of marker chromosomes in patients with mosaic 45,X karyotypes. *Hum Genet* 1992;88:393-8.
19. Gemmill RM, Pearce-Birge L, Bixenman H, Hecht B, Allanson JE. Y chromosome-specific DNA sequences in Turner syndrome mosaicism. *Am J Hum Genet* 1987;41:157-67.
20. De Arce MA, Costigan C, Gosden JR, Lawler M, Humphries P. Future evidence consistent with Yqh as an indicator of risk of gonadblastoma in Y-bearing mosaic Turner syndrome. *Clin Genet* 1992;41:28-32.
21. Wegner RD, Scherer G, Pohlschmidt M, L'Aillemand D, Ring Y. Ring Y chromosome: cytogenetic and molecular characterization. *Clin Genet* 1992;42:71-5.
22. Tharapel SA, Wilroy RD, Keath AM, Rivas ML, Tharapel AT. Identification of the origin of ring/marker chromosomes in patients with Ulrich-Turner syndrome using X and Y specific alpha satellite DNA probe. *Am J Med Genet* 1992;42:720-3.
23. Nagafuchi S, Tamura T, Nakahori Y, Takano K, Nishi Y, Iwantani N, et al. The majority of the marker chromosomes in Japanese patients with stigmata of Turner syndrome are derived from Y chromosomes. *Hum Genet* 1992;89:590-2.
24. Van Dyke DL, Wiktor A, Palmer CG, Miller DA, Witt M, BavuVR, et al. Ulrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and presence of mental retardation. *Am J Med Genet* 1992;43:996-1005.
25. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toublanc JE, et al. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1289-92.
26. Grompe M, Rao N, Elder FFB, Caskey CT, Greenberg F. 45,X/46,X/46,X,+r(X) can have a distinct phenotype different from Ulrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:39-43.