무월경 환자의 세포유전학적인 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학 교실1 ,의학 연구원 인구의학 연구소2,
이화여자대학교 의과대학 산부인과학 교실
이 경 순, 한 정 호, 문 신 용

A Cytogenetic Study of Amenorrhea

Kyung-Soon Lee,M.D., Jung-Ho Han Ph.D.2 Shin-Yong Moon,M.D.1,2

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine1,
Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center2, Seoul National University
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, EWHA Womans University

Objectives ; Cytogenetic investigations were carried out on 770 women with primary(n=560) and secondary amenorrhea(n=210) to determine the frequency of chromosomal or genetic causes of amenorrhea.

Materials and Methods ; In 770 women with parimary amenorrhea(n=560) and secondary amenorrhea (n=210), chromosomal analysis were performed.

Results 1) The most prevalent age group is 16-20 years of age group with primary amenorrhea and 26-30 years of age group with secondary amenorrhea.

2) Out of 560 cases of primary amenorrhea, 343 cases(61.3%) had the normal chromosome constitution and 217 cases(38.7%) had the abnormal chromosome constitution including 46,XY.

3) In 217 cases of abnormal chromosome of primary amenorrhea, 57 cases(26.3 %) had 45,X and 34 cases(15.8%) had the 46,XY, 24 cases(11.0%) had 45,X/46,X,i(Xq), 23 cases (10.6%) had 45,X/46,X,+mar and 14 cases(6.6%) had 45,X/46,XY.

4) Out of 210 cases of secondary amenorrhea, 181 cases(86.2%) had the normal chromosome constitution and 29 cases(13.8%) had the abnormal chromosome.

5) In 29 cases of abnormal chromosome of secondary amenorrhea, 7 cases (24.1%) had 45,X/46,X,i(Xq), 4 cases(13.8%) had 45,X/46,XX.

Conclusion ; High percentage of chromosomal abnormalities was diagnosed in primary amenorrhea and most of them were sex chromosome anomalies. In secondary amenorrhea, the prevalence was lower than primary amenorrhea, so a preselection of patients with secondary amenorrhea for cytogenetic investigations seems to be necessary.

Key words: Amenorrhea, Cytogenetic study, Chromosome, Karyotype

무월경은 중추신경계-시상하부-뇌하수체축의 이상, 성선의 병변, 말단 기관의 병변, 중간 또는 대사성 질환등이 원인으로 나타나는 증후의 하나이다1). 발생빈도는 보고자마다 다소 차이는 있으나 원발성 무월경의 경우 0.65%가 원발성 무월경이라고 보고하였다.2)

이와 같이 원발성 및 속발성 무월경의 원인은 다양하므로, 생식기관과 이차성징의 발육유무를 알아보고, 세포유전학적 검사, 호르몬 검사 등을 실시하여 그 원인별 치료방침을 결정하여야 한다.

1961년 Jacobs등3)이 원발성 무월경 환자에서 46.9%의 높은 성염색체 이상이 발견된다고 보고한 이래 현재까지 원발성 무월경 환자에서의 세포유전학적 검사는 이들 환자의 진단 및 치료에 중요한 부분을 차지하고 있다. 그러나 속발성 무월경 환자의 경우는 원발성 무월경 환자에 비해 임상증상이 특징적이지 않고, 중추신경계-시상하부-뇌하수체축의 이상이 원인인 경우가 염색체 이상에 의한 경우보다 상대적으로 많다고 보아 세포유전학적 검사를 의뢰하는 경우가 적다고 본다.

따라서 본 저자 등은 서울대학교 산부인과교실에 내원한 770 예의 원발성 및 속발성 무월경환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하여 원발성 무월경 및 속발성 무월경에 대한 원인 인자로서의 염색체 이상의 유형과 빈도를 조사하여 세포유전학적 검사의 진단적 의의를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1984년 1월부터 1996년 12월까지 13년간 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학 연구실로 말초혈액을 의뢰한 원발성 및 속발성 무월경환자 총 770건 중에서 246례를 세포유전학적인 이상으로 확진할 수 있었다. 이들을 대상으로 연령과 무월경의 종류, 염색체 핵형을 분석하였다.

염색체 검사법은 원칙적으로 Moorehead 방법4)을 사용하였고 피검자로부터 채취된 말초혈액의 배양방법 및 염색체 표본 작성법은 다음과 같다.

채혈시 혈액의 응고를 방지하기 위하여 0.4ml의 Na heparin (1,000 IU/ml)을 묻힌 주사기로 약 5 ml의 말초혈액을 무균적으로 채취하였다. 이후 채취한 혈액을 시험관에 넣어 실온에서 30분간 방치하였다가, 백혈구가 풍부한 혈장 (대체로 ml당 2 X 106 개의 백혈구 함유)을 취하여, Phytohemagglutinin이 첨가된 HAM's F-10배지에서 37℃ 5% 탄산가스 배양기로 72시간 배양하였다. 배양 종료 1시간전에 Colcemid(Gibco)를 0.2 μg/ml이 농도로 첨가하여 세포분열을 유사분열 중기(metaphase)상에서 저지시키고 배양 종료후 이를 800rpm에서 10분간 원심분리시킴으로써 모든 세포성분을 집적시켰다. 이를 저장액(0.075M KCl)으로 약 10분간 처리하고 Carnoy 고정액(methanol : acetic acid = 3:1)으로 10분씩 2 내지 3회 고정후 공기 건조법(Air-drying method)으로 건조시켜 슬라이드 표본을 제작하였다. 제작된 슬라이드는 일반염색법을 위하여서는 4% Giemsa액으로 10분간 염색하였고, G-banding 양상을 관찰하기 위해서는 Seabright 방법5)을 약간 변형하여 슬라이드를 50% 과산화수소 용액에 10분간 수평상태로 방치한 후, 0.025% trypsin(Gibco)용액에서 1분간 처리한 다음 10% Giemsa액으로 염색하였다.

염색체 검경은 100배의 저 배율에서 분열중기세포를 찾고 이를 1,000배의 고 배율로 관찰하였으며, 1인당 평균 30-50개의 세포를 분석하였고, 각 환자 당 3-5장씩 현미경 사진 촬영을 실시하여 사진분석으로 염색체 핵형 분석을 시행하였다. 염색체의 분류 및 명명은 Denver conference 및 London conference에서 채택한 규약에 의하였고, 염색체 이상의 표기법은 Paris conference (1971)6), Paris conference supplement(1975)7), International System for Human Cytogenetic Nomenclature(ISCN)(1978, 1985, 1995)8)의 명명규약에 따랐다.

결과

1984년부터 1996년까지 13년간 서울대학교 인구의학연구소에서 시행한 무월경환자의 세포유전학적 검사는 총 770예 였다. 이 중에서 524예는 정상 46,XX 핵형을 보였으며 246예는 비정상 핵형을 보였다.
이들의 연령 및 무월경의 종류, 환자의 핵형에 관해 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 무월경의 세포유전학적 이상 빈도 및 연령 분포

원발성 무월경의 경우 가장 높은 빈도를 보인 연령군은 16세에서 20세 사이로 75명(34.6%)의 빈도를 보였으며 다음으로는 21-25세 사이가 28.1%, 26세에서 30세 사이가 18.0%의 빈도를 보였다(Table 1).
속발성 무월경의 경우 원발성 무월경보다 진단시기가 비교적 늦으며 44.8%가 26-30세 사이에 진단이 되었다(Table 1).
세포유전학적인 이상은 원발성 무월경에서는 38.7%, 속발성 무월경은 13.8%의 빈도를 나타냈다(Table 2).

Table 1. Age distribution of patients with amenorrhea who have abnormal karyotype

Age	Primary amenorrhea	Secondary amenorrhea	Total
14 - 15yr	28(12.9)	0 (0)	28
16 - 20yr	75(34.6)	7 (24.1)	82
21 - 25yr	61(28.1)	8 (27.6)	69
26 - 30yr	39(18.0)	13 (44.8)	52
31 - 35yr	9 (4.1)	1 (3.5)	10
over 35yr	5 (2.3)	0 (0)	5
Total	217	29	246

Table 2. Frequency of normal and abnormal chromosomes in patients with amenorrhea

Karyotype	No (%)
Primary amenorrhea	560
46,XX	343 (61.3%)
Abnormal	217 (38.7%)
Secondary amenorrhea	210
46,XX	181 (86.2%)
Abnormal	29 (13.8%)

Table 3. Karyotype distribution of primary amenorrhea

Karyotype	No	%
Numeric	61	28.1
45,X	57	26.3
47,XXX	2	0.9
45,X,inv(9)	2	0.9
Mosaic	31	14.5
45,X/46,XX	7	3.2
45,X/47,XXX	6	3.0
45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX	1	0.4

47,XXX/46,XX	1	0.4	
47,XXX/48,XXXX	1	0.4	
45,X/46,XY	14	6.7	
45,X/47,XYY	1	0.4	
Mosaic with other anomalies	67	30.7	
45,X,inv(9)/47,XXX,inv(9)	1	0.4	
45,X/46,X,+mar	23	10.6	
45,X/46,X,+mar/47,X,+mar1,+mar2	1	0.4	
45,X/46,X,i(Xq)	24	11.0	
45,X,22s+/46,X,i(Xq),22s+	1	0.4	
45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq)	1	0.4	
45,X/46,XXp+	2	0.9	
46,XX/46,XXq-	5	2.5	
45,X/46,XXq+	7	3.3	
46,XX/46,X,i(Xq)	1	0.4	
45,X/46,X,t(Y;Y)	1	0.4	
Structural anomaly	21	9.7	
46,X,del(X)(q21)	1	0.4	
46,X,i(Xq)	9	4.0	
46,XXq-	3	1.5	
46,XX,inv(9)	5	2.5	
46,XXp-,-21,t(21;Y)	1	0.4	
46,XXq+	2	0.9	
Associated with Y chromosome	37	17.0	
46,XY	34	15.8	
46,XY,inv(9)	1	0.4	
47,XY,+mar	1	0.4	
46,X+mar/47,XY,+mar	1	0.4	
Total	217	100.0	

2. 원발성 무월경의 염색체 이상의 유형과 빈도

217명의 염색체 이상이 나타난 원발성 무월경 환자중 전형적인 Turner증후군의 핵형인 45,X가 57례(26.3%)로 가장 많았고, Turner 모자이시즘이 90예로 41.5%를 나타냈고 그 중에서도 45,X/46,X,i(Xq)가 24예(11.0%), 45,X/46,X,+mar가 23예(10.6%)의 빈도를 보였다.
46,XY의 염색체 핵형은 34예(15.8%)에서 보여 45,X 핵형 다음으로 많은 빈도를 보였으며, 염색체의 구조적 이상은 총 21예로 이 중 46,X,i(Xq)가 9예로 가장 많이 나타났다(Table 3).

Table 4. Karyotype distribution of secondary amenorrhea

Karyotype	No(%)	
Numeric anomalies	3	10.35
45,X	2	6.90
47,XXX	1	3.45
Mosaic	18	62.05
45,X/46,X,+mar	2	6.90
45,X/46,X,i(Xp)	1	3.45
45,X/46,X,i(Xq)	7	24.10
45,X/46,XX	4	13.80
45,X/46,XXq+	2	6.90
45,X/47,XXX	1	3.45
46,XX/47,XXX	1	3.45
Structural anomaly	8	27.60
45,X,i(X;22)	1	3.45
46,X,i(Xq)	2	6.90
46,XXq-	1	3.45

46,XX,21s-	1	3.45
46,XX,22p+	1	3.45
46,XX,inv(9)	1	3.45
46,XXp-	1	3.45
Total	29	100.00

3. 속발성 무월경의 염색체 이상의 유형과 빈도

29명의 염색체 이상을 보인 속발성 무월경 환자의 경우 19예에서 Turner 모자이시즘을 보여 가장 높은 빈도를 보였으며 이중에서도 45,X/46,X,i(Xq)가 7예(24.10%)로 가장 많았고 45,X/46,XX 가 4예, 45,X/46,XXq+가 2예의 빈도를 보였다. 염색체 구조적인 이상은 8예로 27.6%였으며 기타 45,X가 2예, 47,XXX가 1예 나타났다(Table 4).

Table 5. Comparisons of cytogenetic studies of patients with primary ameonrrhea

Author	Total cases	46,XX	46,XY	Numeric 45,X	Mosaics	Structural anomalies	No(%) of total abnormal	chromosome
Philip (1965)4)	101	60	18	12	10	1	41(40.6)	
Sarto (1974)15)	50	31	3	9	2	5	19(38.0)	
Opitz (1983)17)	88		63(71.6)	4(4.5)	10(11.4)	9(10.2)	2(2.3)	25(28.4)
Wang(1988)30)	192	120(62.5)	22	15**	27	8	72(37.5)	
문 (1985)13)	382		235(61.5)	36(24.5)	44(30)	53(36.0)	14(9.5)	147(38.5)
양 (1986)12)	236		145(61.4)	48(52.7)	18(19.8)	25(27.5)	0(0)	91(38.6)
심 (1987)11)	87		52(59.8)	4(15.4)	7(26.9)	9(34.6)	6(23.7)	26(33.3)
Present(1999)	560		343(61.3)	34(15.7)	59(27.2)*	99(45.6)	25(11.5)	217(38.7)

* 2 patients; 47,XXX * 1 patient; 47,XXX

고찰

시상하부-뇌하수체-난소의 축이 성숙을 일으키는 사춘기가 되면 혈청의 황체자극호르몬(LH)와 난포자극호르몬(FSH)의 증가가 일어나며, 이에 따라 난소에서는 난자의 성숙과 이로 인한 월경이 시작되게 된다. 이러한 과정의 결함이 사춘기에 발생되면 원발성 무월경의 결과를 초래하는데 이러한 원발성 무월경의 원인은 염색체 이상, 유전적인 결함, 뮬러관 발생과정의 결함과 중추신경계의 질환이 원인이 될 수 있다. 이러한 원인 질환의 규명은 무월경환자의 치료의 지침이 되므로 중요하다고 본다.

원발성 무월경은 세포유전학적으로 크게 2 가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째는 이상염색체구성이거나 표현형과 일치하지 않는 성염색체를 가진 환자이며, 둘째로는 46,XX의 정상 여성 핵형을 가진 환자이다. 따라서 염색체검사를 먼저 시행하여 선천성 성선 이상의 유무를 감별해야 한다.

원발성 무월경은 속발성 무월경보다 세포유전학적 및 해부학적 이상의 빈도가 많으므로 염색체 핵형 분석에 의한 세포유전학적 연구의 중요성이 강조되어진다9)10). 원발성 무월경 환자의 염색체이상 빈도는 심 등11)은 33%, 양 등12)은 38.6%, 문 등13)은 38.5%, Philip 등14)은 41%, Sarto 등15)은 38%를 보고하였다. 본 연구의 원발성 무월경 환자의 염색체 이상 빈도는 38.7%로 이는 이전의 다른 연구와 비슷한 결과였다.

그러나 이러한 무월경 환자의 염색체 검사는 각 연구자들마다 발생빈도가 달라질 수 있는데 이것은 연구에 포함되는 환자 군을 어떻게 정하는가에 결정되게 된다. 즉 특정한 증후군, 예를 들면 터너 증후군의 특징적인 증상을 갖고 있는 환자중 원발성 무월경 환자를 연구 대상으로 한다면 염색체 검사에서 이상이 있는 경우 특히 45,X의 핵형이 많은 빈도로 나올 수 있을 것이다. Lindsten16)의 연구에서 57명의 터너 증후군 환자의 핵형을 분석하여 이중 35명의 환자에서 45,X의 결과를 보인 예가 이를 증명한다. 따라서 본 연구의 Table 5에 보여지는 연구들은 이러한 특별한 증후군를 대상으로 한 경우를 제외하고 비교한 것으로 비교적 그 발생 빈도에서 비슷한 결과를 보이고 있다.

Optiz등17)은 무월경 환자에서 임상 증상이 다양하여 표현형과 염색체 핵형만으로는 숨겨진 모자이시즘을 배제할 수 없기 때문에 표현형이 정상이어도 염색체 검사를 시행하여야 한다고 하였고 속발성 무월경 환자에서도 성염색체이상의 빈도가 높으므로 염색체검사의 중요성이 증가한다고 하였다. 그러나 국내 연구보고에 따르면 최 등18)은 36.8%, 심 등11)은 0%로 연구자마다 속발성 무월경에서 염색체 이상의 빈도가 차이를 보였고, van Niekerk19)에 의하면 77명의 원발성 무월경 환자의 27.3%에서 염색체 이상이 발견되었으나 , 100명의 속발성 무월경의 경우에는 3.8%만이 염색체 이상이 발견되었고, Opitz등17)은 15명의 속발성 무월경 환자중 4명이 염색체 이상을 보여 이중 3명이 모자이시즘, 45,X와 46,X,del(X)(q22)가 각각 1명씩 보고되었다. 이와 같이 속발성 무월경의 경우 염색체 검사를 시행하는 예가 원발성 무월경에 비해 낮고, 염색체 이상의 비율도 원발성 무월경에 비해 상대적으로 낮으나 본 연구 결과 13.8%에서 염색체 이상이 나타났다.

1. 45,X

원발성 무월경의 가장 높은 빈도를 차지하고 있는 염색체 이상은 본 연구결과 45,X로 전체 217명중 26.3%인 57명이었다. 터너 증후군은 1938년 Turner 가 원발성 무월경, 외반주, 단신, 성적 소아증 등을 특징으로 하는 증후군으로 처음 보고한 이후20), 1959년 Ford 등이 이것이 염색체 구성의 이상으로 45,X로 인한 병변으로 밝혀냈다21). 45,X 태아는 사망률이 높으며 터너증후군의 발생빈도가 일반인구에서 1:2500임에도 불구하고22), 터너증후군은 원발성 무월경 환자의 대부분을 차지한다9).

45,X 터너증후군의 97%에서는 무월경이지만 3%에서는 월경이 있고, 희귀한 경우에 자녀를 낳았다는 보고도 있다23)24).

2. 45,X Mosaicism

원발성 무월경의 가장 많은 빈도를 차지하고 있는 터너증후군의 경우 과거의 보고들은 대부분 45,X의 핵형을 보인다고 보고하였으나 이후에는 모자이시즘이 높은 빈도로 보고되어 45,X/47,XX,+21, 45,X/47,XY,+21, 45,X/46,XX/47,XX,+21, 45,X/47,XY,+18, 45,X/46,XY/47,XXY, 45,X/46,XX/47,XXX등 많은 종류의 모자이시즘이 보고되었다.
본 연구에서도 45,X/46,XX, 45,X/46,XY 45,X/47,XXX, 45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX, 45,X/47,XYY , 45,X/46,X,+mar, 45,X/46,X,i(Xq), 46,XX/46,XXq-, 45,X/46,XXq+등의 모자이시즘이 진단되었다. 이중 특히 높은 빈도로 나타난 경우는 45,X/46,X,i(Xq)로 24예, 45,X/46,X,+mar도 23예였고, 45,X/47,XXX도 14예, 45,X/46,XX가 7예, 45,X/47,XXX가 6예에서 진단이 되었다. 따라서 터너 모자이시즘이 총 98예로 45.2%를 차지하였다.

3. Deletion of X chromosome

대부분의 X 단완 결손은 단신과 터너 스티그마와 연관된다. 월경이나 유방발육이 46,X,del(Xp)와 45,X/46,X, del(Xp)환자의 40% 가량에서 있으며 원위부 단완 결손만 있는 경우 특히 난소 기능을 보이는 수가 많으며, X 장완 결손은 성선 이상발육과 연관된다. 약 20%의 46X,del(Xq) 환자가 월경을 보이며 모자이시즘이 없는 X장완 결손 환자의 경우 단신인 예가 많다. 또한 한쪽 축의 중복이 다른 쪽 축의 결손을 보상하지 못하여 각각의 축마다 한가지 이상의 결정인자를 가지게 되어 터너증후군이 나타나는 경우도 있다.

4. Ring X

Ring 염색체는 단완 끝 혹은 장완 끝의 결손으로 염색체가 ring 모양을 이루어 생긴다. 따라서 단완의 끝의 유전자의 결손에 따른 신체상의 특징이 나타난다. 반면에 이렇게 적은 양의 유전자의 결손이 항상 흔적 성선을 일으키지는 않는다.

5. 46,XY with female phenotype

46,XY는 고환여성화증후군과 46,XY 성선 발육부전 등에서 발생하며 본 연구에서는 원발성 무월경 환자의 34예(15.8%)를 차지하였다. 고환여성화증후군은 핵형이 46,XY이고 성선도 고환이지만 외성기와 유방이 여성형을 보이는 경우를 말한다. 병인은 표적장기에 대한 testosterone 반응장애, 즉 androgens cytosol 수용체의 결핍에 의한 것으로 간주되고 있다25). 46,XY 순수성선발육부전이란 46,XY 핵형을 지니면서 정상 여성체형을 보이며 내외성기도 정상 여성형이나 흔적 난소를 보이는 경우를 말한다. 원인은 Y 염색체의 고환결정 유전자인 H-Y항원이 합성되지 않거나 그것의 수용체에 부착하지 못하게 되는 경우에 고환이 형성발육 되지 않아 난소로 분화하지만 흔적 성선으로 되는 것으로 알려져 있다26).

혼합성선발육부전이란 한쪽에는 주로 발육부전의 고환을 가지고 있고 반대측에 흔적성선을 지니고 있는 경우로서 터너증후군과 비슷한 소견을 보이는 경우도 있으며, 핵형은 주로 45,X/46,XY이고 다양한 외성기 형태를 나타낸다27).

6. Polysomy X

1959년 Jacobs 등3)에 의해 47,XXX가 처음 보고되었으며, 빈도는 출생 여아 1000명당 0.8이다. 일반적으로 X염색체 수가 증가할수록 정신박약의 정도가 심해진다. 사춘기와 이차성징의 발현에는 어려움이 없으나, 속발성 무월경과 조기폐경이 흔히 동반된다.

속발성 무월경 환자의 원인별 분류를 보면 Reidollar 등28)은 성인기에 발병한 속발성 무월경 환자 262예에서 연구한 결과 자궁내막 유착증이 7.0%, 난소기능부전이 10.5%, 프로락틴분비 종양이 7.5%, 무배란이 28% 등의 빈도를 보였다고 보고하고 있다.

그러나 속발성 무월경인 경우 염색체 이상의 진단은 선별하여 시행하는 것이 필요하다고 보인다. 이는 Van Niekerk 등19)이 미리 선별하지 않은 환자군 103명중 4%만이 염색체 이상으로 진단된 반면 Sulewski 등29)이 108명중 난소기능부전의 양상을 보이는 환자 5명 중 4명이 염색체 이상으로 진단되었기 때문이다. 본 연구에서는 속발성 무월경 환자의 13.8%에서 염색체 이상으로 진단되었는데 이들이 모두 난소기능부전을 보였는지는 확인할 수 없었다. 따라서 이 결과가 모든 경우의 속발성 무월경 환자중의 염색체 이상 빈도를 나타내지는 못할 것으로 생각된다. 그러나 속발성 무월경 환자의 세포 유전학적 검사는

필요하며, 특히 선별된 환자 군에서 시행할 경우 바람직한 결과를 얻을 것으로 본다.

이상의 결과 원발성 무월경환자의 염색체 검사는 필수적으로 시행되어져야 하며 속발성 무월경의 경우에도 선택적으로 핵형분석을 하는 것이 무월경 환자의 진단과 치료에 도움을 줄 것으로 생각된다.

참고 문헌

1) Scherzer WJ, McClamrock HD. Amenorrhea. In: Jonathan S. Berek, Eli Y.Adashi, Paula A. Hillard, Novak's Gynecology, 12th ed. Maryland : Williams & Wilkins; 1996. p.809-832.

2) Fraccaro MK and Kayser J. Somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. Ann Human Genet 1960;23

3) Jacobs PA, Harden DG, Buckton KE, Court-Browm WM, King MG, MacBride JA, MacGregor TN, Maclean N. Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Lancet 1961;1: 1183.

4) Moorhead PS, Nowell RC, Mellman WJ, Batips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes culured from peripheral blood. Exp Cell Res 1960; 20: 613.

5) Seabright M. Improvement of trypsin method for banding chromosome. Lancet 1973; 1: 1249-1250.

6) Paris conference(1971): Standardization in human cytogenetics; Birth Defects ; Orig Art Ser 1972;8(7).

7) Paris Conference supplement ; Standardization in human cytogenetics Cytogenet Cell Genet 1975;18:201

8) ISCN : An international system for human cytogenetic nomenclature. Cytogenet Cell Genet 1978;21:309.

9) Joseph AM, Thomas IM. Cytogenetic investigations in 150 cases with complaints of sterility or primary amenorrhea. Hum Genet 1982; 61: 105-109.

10) Kallio H. Cytogenetics and clinical study on 100 cases of primary amenorrhea. Acta Obstet Gynecol 1973; 24: 1-7.

11) 심현남, 윤완준, 오보훈. 무월경환자의 세포유전학적 연구. 대한산부회지 1988;31: 1266-1272.

12) 양영호, 김창규, 최동일, 조동제, 황동훈, 허갑범. 원발성 무월경 환자에 있어 세포유전학적 연구. 대한불임회지 1986; 13: 153-159.

13) 문신용, 차상헌, 이진용, 장윤석. 원발성 무월경 환자의 세포유전학적 연구. 대한불임회지 1985; 12: 59-64.

14) Philips J, Sele V, Trolle D. Primary amenorrhea : A study on 101 cases. Fertil Steril 1965;16:795-804.

15) Sarto GE. Cytogenetics of 50 patients with primary amenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1974; 119:14-23.

16) Lindsten, J. The Nature and Origin of X Chromosome Aberrations in Turner's Syndrome: A Cytological and Clinical Study of 57 Patients, Stockholm, Almqvist and Wiksell. 1963.

17) Optiz O, Zoll B, Hausmann I, et al. Cytogenetic investigation of 103 patients with primary or

secondary amenorrhea. Hum Genet 1983;65:46-47.

18) 최현경, 정성희, 김청숙, 이수미, 김현주, 무월경 환자에서 원인에 대한 임상적 고찰. 대한산부회지 1993;36(7):1571-1576.

19) Van Niekerk WA. Chromosomes and the gynecologist(review) , American Journal of Obstetrics Gynecology 1978;130(8):862-875.

20) Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 1938;23:566.

21) Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JJ. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turners syndrome). Lancet 1959;1:711.

22) de Grouchy J, Turleau C. Turner's syndrome, In: clinical atlas of human chromosomes, New York; Wiley Medical Publications 1977.

23) Dewhurst J. Fertility in 47,XXX and 45,X patients, J Med Genet 1978; 15: 132-135.

24) Wray HI, Freeman MV, Ming PM. Pregnancy in the Turner syndrome with only 45, X chromosomal constitution. Fertil Steril 1981; 35: 509-514.

25) Armheim JA, Meyer WJ, Jones HW. Syndrome of androgen insensitivity in man; Evidence for genetic heterogenecity. Proc Nat Acad Sci U.S.A. 1976;73:891.

26) Coulam CB. Premature gonadal failure . Fertil Steril 1982;38:645-655.

27) Federman DD. Disorders of gonadal development; A genetic and Endocrine Approach to Differential Diagnosis. 1st ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1967.

28) Reidollar RH, Novak M, Thospt, et al. Adult onset amenorrhea; a study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol 1966;97:178.

29) Sulewski JM, Dang TP, Ferguson KA, Ward SP, Ladda RL. Chromosomal abnormalities associated with infertility. Obstet Gynecol 1980;55:469-475.

30) Wang SG, Ren GQ, Hong X. Cytogenetic study of 1633 cases. Chinese Medical Journal 1988;4:231-238.