

반복유산을 경험한 384부부의 세포유전학적 연구

제일병원 유전학연구소*, 제일병원 산부인과**, 영동제일의원***, 한양대학교 의과대학

최수경* · 민응기** · 노성일*** · 백용균 · 유명수

Cytogenetic Studies of 384 Couples with Recurrent Abortion

Soo Kyung Choi*, Eung Ki Min**, Sung Il Roh***, Yong Kyun Paik and Myung Soo Lyu

Genetics Research Laboratory* and Department of Obstetrics and Gynecology**, Jeil General Hospital, Yong Dong Jeil Clinic***, Department of genetics, Hanyang University, School of Medicine

= Abstract =

During the years 1984 to 1989, in order to determine of chromosome abnormalities are associated with recurrent spontaneous abortions, cytogenetic studies were performed 384 couples.

Abnormal karyotypes were found in 51(13.3%) couples.

There was no apparent relation with the number of abortions.

The abnormalities were as follows:17(4.4%) balanced translocation;15(3.9%) mosaicisms;17(4.4%) pericentric inversion;2(0.5%) addition or isochromosome.

Chromosome abnormalities were observed in 34(67%) of the wives and 17(33%) of the husbands.

In addition, we detected polymorphic variants of chromosomes in 89(23.2%) subjects. Reciprocal translocations(13/17) were more common than the robertsonian type(4/17).

All of the mosaicisms were associated with the sex chromosomes in 10 females and 5 males subjects. Pericentric inversions were most common in chromosome 9.

Compared to previously studied general populations, significantly higher frequencies of translocations, mosaicisms and inversions were found in couples with repetitive spontaneous abortion.

This suggests that couples should have chromosome studies after two or more abortions.

서 론

임신초기 자연유산의 발생원인에는 생식체나 수정란 또는 배아자체의 유전적 이상, 임신부의 내분비장애, 감염성질환, 여성생식기의 이상, 면역기전의 이상등이 있다.

그중 50-60%가 유전적요인중 염색체 이상에 기인하는 것으로 알려져왔다(Hassold et al., 1980;Kajji et al.;Warburton et al., 1980). 특히 생식세포의 생성시 감수분열장애나 수정적후의 체세포분열장애로 인해 발생하는 이상 염색체는 반복자연유산의 원인이 된다.

반복자연유산부부에 있어서 염색체의 이상

은, 구조적 이상으로서 균형전좌형이나 편동원체 역위염색체, 수적이상으로서 성염색체의 이수체형인 경우가 대부분이다(Singh DN et al. 1980;Holzgreve W et al., 1984). 그밖에 1, 9, 16번 및 Y염색체의 이질염색질의 크기차이와 차단 동원염색체(D, G group)의 단완 증가 및 결실된 변이염색체가 일반집단보다 높은 빈도로 관찰된다고 하였다(Fortuny et al., 1988). 먼저 상호균형전좌형 보인자(Reciprocal translocation carrier)인 경우 유전인자의 소실이 없기때문에 본인이 외관상 이상소견은 없지만 자녀를 갖는데 있어서는 다음과 같은 4가지유형의 생식세포가 생길 수 있다. 1) 정상적인 생식 세포 2) 부모와같은 균형전좌형 3) 염색체

의 부분삼체성(partial trisomy) 4) 염색체의 부분단체성(partial monosomy) 등이다. 3), 4)의 경우는 임신초기에 자연유산이 될 것이며, 2)의 경우는 태아에 이상소견은 없지만, 보인자가 될 것이다. 한편 D/D, G/G전좌형 보인자(Robertsonian translocation carrier $2n=45$)가 임신할 경우에는 배아는 모두 단체성이나 삼체성이 되므로 염색체 이상인 기형아를 출산하거나 유산이 된다. 9번의 편동원체 역위염색체는 흔히 다형현상으로 간주되기도 한다. 그러나 역위 보인자가 임신하였을 때에는 감수분열시의 교차중에 유전자의 중복과 결실이 있는 이상생식세포가 만들어질 확률이 높기 때문에(Boue et al., 1975) 반복유산의 원인이 되거나(Kunze and Mau 1975; Tsengki et al., 1976; Ford, 1977), 기형아를 출산할 수도 있다(Gardner et al., 1974; Halrecht and Shabtay, 1976). 그리고 어머니쪽의 X염색체 모자이크와 아버지쪽의 klinefelter형의 모자이크인 경우, 45, X나 47, XXY의 태아를 갖게 되므로 유산되거나 기형아를 출산하게 된다. 이상과 같이 반복자연유산을 경험한 부부의 핵형분석은 자연유산에 있어서 유전적 정보를 제공하는데 중요한 역할을 한다.

본 실험은 2번이상 자연유산을 경험한 반복자연유산부부의 핵형분석을 하여 세포 유전학 분야에서 자연유산부부의 이상염색체빈도와, 자연유산과의 연관성을 규명하고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 1984년부터 1989년까지 제일병원

유전학연구실과 한양대학병원 유전학교실로 의뢰된 2회이상 유산을 경험한 반복유산환자 384부부를 대상으로 말초혈액을 이용하여 핵형분석을 실시하였다. 검사대상자를 4군으로 분류하여 실시하였다. 1군은 2회 이상의 자연유산을 경험한 부부 273예, 2군은 한명 이상의 정상아를 갖고 있으며, 2회 이상 유산을 경험한 부부 20예, 3군은 2회 이상의 유산과 사산, 기형아를 출산한 부부 83예, 4군은 한명 이상의 정상아를 갖고 있으며, 2회 이상의 유산과 사산 그리고 기형아를 출산한 부부 8예였다.

검사 대상자 모두 정상적인 지능과 외모를 갖고 있었다. 혈액배양 및 염색체 슬라이드 제작은 표준방법(Arakaki and Sparkes, 1963)에 의했으며, 피검자 당 30개의 중기 분열상(metaphase)을 관찰하였고, 모자이크형이 의심될 때는 더많은 수를 계수하였다. 모든 피검자대상자에 대하여 G-분염법(Seabright, 1971)을 시행하였고, 필요한 경우 C-분염법(Sumner et al., 1972)을 적용하였다. 핵형의 표기는 Paris Conference Supplement(1975)에 준하였다.

결 과

2회이상 자연유산을 경험한 384부부의 핵형분석을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 이상핵형의 종류와 빈도(표 1)

- 1) 384예중 염색체이상은 51예(13.3%)였다.
- 2) 균형전좌형은 17예(4.4%)로서 그중 4예(0.1%)는 Robertsonian전좌형이다. 부인에서의 균형전좌형은 15예, 남편에서는 2예였다(표 2).

Table 1. Major chromosomal abnormalities found in 384 couples with recurrent abortions

Types of abnormalitie	n	% of couples	% of individuals
Translocation	17	4.4	2.2
Robertsonian	4		
Reciprocal	13		
Mosaicism	15	3.9	2.0
Turner	12		
Klinefelter	3		
Inversion	17	4.4	2.2
Inv(9)(p12q21)	16		
Inv(2)(p11q13)	1		
Addition	1	0.25	0.125
Isochromosome	1	0.25	0.125
Total	51	13.3	6.65

Table 2. Individual translocation types detected in couples with abortions.

	Maternal(n=15)	Paternal(n=2)
Reciprocal Translocation (n=3)	t(5;13)(q35;q13) t(2;5)(p21;q31) t(13;20)(q22;q12) t(12;13)(p21;q34) t(4;6)(p27;q27) t(7;10)(q22;q26) t(3;8)(q22;p23) t(2;11)(q34;q23) t(3;10)(p21;q22) t(4;15)(q23;p11) t(7;17)(p15;q13) t(10;13)(p15;q14) t(6;7)(p25;q22)	t(1;4)(p36;q24)
Robertsonian Translocation (n=4)	t(13q14q) t(14q21q) t(22q22q)	t(15qYq)

Table 3. Parental sex chromosomal mosaicism in 15 couples with recurrent spontaneous abortion

Maternal sex chromosomal mosaicism(n=10)		Paternal sex chromosomal mosaicism(n=5)	
Types	Mosaic ratio	Types	Mosaic ratio
X/XX	5/100	XY/XXY	85/15
X/XX	11/74	XY/XXY	60/40
X/XX/XXX	3/92/5	XY/XXY	30/15
X/XX/XXX	4/80/2	XY/XXXXY	30/2
X/XX/XXX/XXXXX	8/75/15/2	XY/XXY/XY,+mar	47/2/1
X/XX/XXX	2/55/4		
XX/XXX	32/2		
XX/XXX/XXXX	79/3/3		
XX/XXX/XXXX	92/4/2		
XX/XXX/XXXX/XXXXXX	62/2/2/1		

3) 역위형은 17예(4.4%)로서 9번 염색체의 역위가 16예, 2번 염색체의 역위가 1예 있었다.

4) 모자이크형은 15예(3.9%)로서 부인의 X 염색체 이수체 모자이크형이 10예, 남편의 클라인펠터형 모자이크형이 5예였다(표 3).

5) 그밖에 부가현상 1예(12q+)와 등위염색체 i(21q) 1예가 관찰되었다.

2. 반복유산부부의 유산병력에 따른 염색체의 이상(표 4)

1) 2회이상의 자연유산을 경험한 273부부(1

군)에서의 염색체 이상은 42예(15.4%) 관찰되었으며 이상핵형종류는 균형전좌 14예(5.1%), 역위형 14예(5.1%), 모자이크형 13예(4.8%), 등위염색체는 1예(0.4%) 관찰되었다.

2) 한명이상의 정상아를 갖고 있으며 2회이상의 자연유산을 경험한 20부부(2군)에서는 X 염색체 이수체 모자이크형 1예(0.5%)만이 관찰되었다.

3) 2회이상의 유산과 사산, 기형아를 출산한 83부부(3군)에서는 8예(9.6%)의 이상염색체를 관찰하였으며 이상핵형으로서는 균형전좌형 3

Table 4. Distribution of the chromosomal abnormality according to the reproductive data

Reproductive history	No. couples	No. Abortions							
		2	3	4	5	7	8	9	10
Abortion only	273	91	109	34	20	6	4	6	3
Reciprocal translocation;	10	4	1	1	2	0	2	0	0
Robertsonian translocation;	4	0	2	1	0	1	0	0	0
Inversion;	14	3	7	1	1	0	0	1	1
Mosaic Turner;	8	4	1	0	1	0	0	2	0
Mosaic Klinefelter;	5	0	3	0	1	1	0	0	0
Isochromosome;	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Abortions and normal child	20	5	5	4	2	0	2	0	2
Mosaic Turner;	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Abortions and dead or malformed	83	40	23	8	5	3	4	0	0
Reciprocal translocations;	3	2	0	0	1	0	0	0	0
Inversion;	3	1	1	1	0	0	0	0	0
Mosaic Turner;	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Abortions, normals and dead or malformed	8	3	3	3	0	0	1	0	0
Total	384	139	138	49	27	9	11	6	5

Table 5. Total incidence of abnormal karyotypes observed in the 384 couples in relation to reproductive history

	Total	No. Abortions							
		2	3	4	5	7	8	9	10
No. of Abnormal karyotype	51/384	14/139	15/138	6/49	6/27	2/9	3/11	2/6	1/5
Maternal part	34	10	7	6	6	1	2	2	0
Paternal part	17	4	8	0	2	1	1	0	1
Percentage frequency	13.2	10.0	10.9	12.3	29.6	22.2	27.3	33.3	20

Table 6. Polymorphism chromosome variants found in the 384 couples with recurrent abortion

Types	Frequencies		Frequencies
	Maternal	Paternal	
1ph+	16	17	33(8.60)
9ph+	2	3	5(1.31)
16qh+	16	13	29(7.56)
13p+	2	1	3(0.79)
14p-	0	1	1(0.26)
15p+	1	3	4(1.05)
21p+	4	0	4(1.05)
21p-	1	0	1(0.26)
22p+	3	5	8(2.09)
22p-	1	0	1(0.26)
Total	46	43	89(23.18)

에(3.6%)와 역위형 3예(3.6%), X염색체 이수체의 모자이크형 1예(1.2%), 부가현상 1예(1.2%)였다.

4) 한명이상의 정상아를 갖고 있으며, 2회 이상의 유산 그리고 사산, 기형아를 출산한 8부부(4군)에서는 이상염색체는 관찰되지 않았다.

3. 유산횟수에 따른 염색체이상(표 5)

1) 2회 유산경험이 있는 부부에서는 10.0%의 이상염색체가 발견되었고,

2) 3회의 경우는 10.87%

3) 4회의 경우는 12.25%

4) 5회의 경우는 29.63%

5) 6회의 경우는 22.23%

6) 7회의 경우는 27.28%

7) 8회의 경우는 33.34%

8) 10회의 경우는 20.0%로 관찰되었다.

4. 부인과 남편의 염색체 이상빈도(표 5)

- 1) 부인의 염색체 이상은 34예(67%)
- 2) 남편의 염색체 이상은 17예(33%)

5. 다형성인 변이 염색체의 빈도(표 6)

변이 염색체의 빈도는 89예(23.18%)로 다음과 같다.

- 1) 1번 염색체의 이질염색질의 증가(1qh+) 33예(8.6%)
- 2) 9번 염색체의 이질염색질의 증가(9qh+) 5예(1.3%)
- 3) 16번 염색체의 이질염색질의 증가(16qh+) 29예(7.56%)
- 4) 차단동원체의 단완부가(Dp+, Gp+) 19예(4.98%)
- 5) 차단동원체의 단완결실(Dp-, Gp-) 3예(0.78%)로 관찰되었다.

고 찰

임신초기의 자연유산율은 12-15% 정도로 보고되고 있으며, 그 원인은 대부분이 배아자체의 염색체이상에 의한 것으로 추정하고 있다(Edmonds DK et al., 1982; Miller JF et al., 1980).

그 발생빈도를 보면 임신초기의 유산아에서는 50%, 임신중기의 유산아는 20%, 임신후기의 유산아는 5%, 신생아는 1% 미만에서 염색체 이상이 관찰된다(Warburton et al., 1980) 이러한 배아자체의 염색체이상은 De novo로 발생될 수도 있으나, 반복 자연유산 부부의 균형전좌형이나 역위보인자일경우에 이상 염색체를 지닌 배아가 생겨날 가능성이 높으므로 이런 경우에는 보인자 부부에서 태아의 핵형 유형에 대한 위험빈도를 제시해주어야 한다(Fortuny A et al., 1988).

본 실험에서는 반복자연유산환자 384부부를 대상으로 핵형분석을 실시하여 13.3%의 염색체이상빈도를 관찰하였다.

이 빈도는 Brian et al.의 9.3%, Gordon et al.의 11.3%나 Sachs et al.의 10%, Simpson et al.의 8%의 보고보다 높은 결과이다.

반복유산부부의 유산병력에 따른 염색체 이상을 살펴보면 유산만을 경험한 1군에서 15.4%로서 가장 높게 나타났으며, 정상아를 갖고 있으며, 유산, 사산을 경험하고 기형아를 출산

한 4군에서는 이상 염색체는 관찰되지 않았다. 이 결과는 Portnoi et al.의 정상아와 유산만을 경험한군에서 가장 높은 빈도로 이상염색체가 관찰된 것과 상이한 결과이다. 또 유산횟수에 따른 염색체이상을 보면 1, 2, 3, 4군 전체에서 유산 5회까지는 유산횟수가 증가함에 따라 이상염색체빈도도 증가하였으나 5회이상의 유산에서는 관련성이 없어 보였으며, 유산만을 경험한 부부군에서도 유산횟수에 따른 이상염색체의 빈도증가현상은 관찰되지 않았다. 이 결과는 Portnoi et al.과 Fortuny et al.의 보고와 같았다.

부인과 남편의 염색체이상빈도를 보면 부인이 34예(67%), 남편이 17예(33%)로서 부인의 이상이 훨씬 높았으며, 대부분의 다른 논문에서도 부인쪽이 균형전좌형, 역위형의 보인자인 경우와 수적 모자이크의 염색체를 가진 경우가 대부분을 차지하였다(Diedrich et al., 1983; Portnoi et al., 1988; Sachs et al., 1985)(표 7).

그러나 성별과 무관하게 균형전좌나 역위보인자가 관찰되었다고 보고한 경우도 있다(Fortuny et al., 1988; Simpson et al., 1989).

균형전좌형의 보인자의 빈도는 4.4%로서 Portnoi et al.의 3.58%나 Sachs et al.의 4%, Fortuny et al.의 4.2%, Gordon et al.의 3.8%와 비교하여 볼때 유사한 결과이며, 이런빈도는 정상인집단에 비해 17-20배나 높은 것으로 보고된바 있다(Chandley AC et al., 1983).

한편 9번 염색체의 편동원체 역위현상은 정상인집단에서도 관찰되기 때문에 다형성으로 보는 경우도 있으나 반복유산 집단에서는 정상인 집단보다 52배나 높게 관찰된다고 보고된바 있고(Lippman-Hand A, et al., 1983; Ward BE, Henry GP et al., 1980), 이 역위 보인자는 이상생식세포를 만드는 확률이 높으므로 반복유산의 위험률이 높다. 역위 보인자인 경우는 유산만 경험하는 경우보다는 한명의 정상아를 갖고 있는 경우의 부부에서 더 높은 빈도로 나타난다고 Kaiser P et al.이 보고하였다. 이는 부모의 생식세포중 정상적인 세포만 받아야 태어날 수 있기 때문이다. 수적 모자이크의 빈도는 3.9%로서 Sachs et al.의 3.6%와 유사하지만 Gordon et al.의 2.0%보다는 높았다. 이런 성염색체의 모자이크 비율이 낮은 경우는 임상적 의의는 작을 것이다. 그러나 높은 비율의 모자이크인 경우는 이상염색체를 가진 태아가 생길 가능성이 높아진다. 반면에 정상인에서도 증기상

Table 7. Number of translocations observed in different cytogenetic investigations of couples with miscarriages

Reference	Year	No. of Patients	No. of Translocations		
			No. of Patients		Total(%)
			Males	Females	
Byrd	1977	110	2/ 55	4/ 55	6(5.4)
Stenchever	1977	56	1/ 28	2/ 28	3(5.4)
Kajii	1978	783	2/358	4/425	6(0.8)
Heritage	1978	74	1/ 37	1/ 37	2(2.7)
Turleau	1979	826	4/413	10/413	14(1.7)
Hemming	1979	100	0/ 50	3/ 50	3(3.0)
Genest	1979	102	0/ 51	0/ 51	0(0.0)
Subrt	1980	230	3/115	6/115	9(3.9)
Ward	1980	200	0/100	0/100	0(0.0)
Saint-Cassia	1981	364	4/182	11/182	15(4.1)
Simpson	1981	224	1/104	0/120	1(0.4)
Stoll	1981	244	1/122	5/122	6(2.4)
Michels	1982	440	2/200	6/240	8(1.8)
Husslein	1982	300	1/150	4/150	5(1.7)
Blumberg	1982	184	2/ 81	4/103	6(3.3)
Davis	1982	200	3/100	5/100	8(4.0)
Lippman-Hand	1983	354	4/177	6/177	10(2.8)
Liberatou-Moratiou	1983	300	4/150	2/150	6(2.0)
Harger	1983	310	4/155	4/155	8(2.6)
Sachs	1985	500	14/250	6/250	20(4.0)
Portnoi	1988	1142	29/571	12/571	41(3.6)
Present study	1989	768	2/384	15/384	17(4.4)
Total		6169	40/3012(1.3%)	91/3157(2.9%)	133(2.2)

의 세포에서 성염색체의 이수체가 드물게 발견되는 경우가 있는데 이런현상은 세포말기때에 늦게분열되는 X염색체의 지연현상때문이라 생각되며, 이런 현상은 고령산모에서 자주 나타난다(Nowinski GP et al., 1984;Reinish LC, Silvey KL et al., 1981).

그밖에 부가, 삼입, 등위염색체등의 출현이 간혹 낮은빈도로 관찰된바 있다(Sachs et al., 1985). 염색체다형성에 관한 부분은 정상인 집단과의 비교로서, 유의성을 검토하여야하나 추후 실험하여 보고할계획이며 반복유산환자의 집단에서는 7.0%로 비교적 높은 빈도로서 관찰되었다. 현재로서는 일반집단에서 발견되는 정상변이로서 반복유산의 병인으로 관련시키기에 의문점이 많이 있는 상태이다(Fortuny A et al., 1988). 2번이상의 유산만을 경험했던 부부에서의 균형전좌 보인자는 4.7%로서 Robert

et al.의 2.78%, Byrd et al.의 3.4%보다 조금 높았으며, 유산과 사산, 기형아분만을 경험한 부부에서의 균형전좌보인자는 2.4%인데 비해 Robert et al. 4.76%였다. 이상과같이 2번이상 유산을 경험한 반복 자연유산환자 384부부를 대상으로 핵형분석을 실시하여 51예(13.3%)에서 이상염색체를 발견하였다. 반복자연유산환자의 세포유전학적 검사는 임상영역의 중요한 역할을 하며 급후 High-resolution분염법과 함께 DNA표식자를 이용한 in situ hybridization으로 유전자의 이상을 확인하는 방법이 시급히 필요하다고 사료된다.

결 론

본 연구는 2회 이상 유산을 경험한 반복자연유산환자 384부부를 대상으로 염색체이상과

반복유산과의 관련성을 알아보기 위해 핵형분석을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 384예중 이상핵형은 51예(13.3%)에서 관찰되었으며 균형전좌형이 17예(4.4%), 역위형이 17예(4.4%), 모자이크형은 15예(3.9%)이며 그밖의 부가현상 1예와 등위염색체 1예가 발견되었다. 균형전좌형과 역위형, 모자이크형이 이상핵형의 높은비율을 차지하였다.

2. 유산병력에 따른 염색체의 이상은 1군 즉 2회이상의 자연유산만을 경험한 273부부에서 염색체이상 42예(13.4%)로서 네군중 가장 높았으며 정상아를 분만한 2군과 4군에서는 매우 낮았다.

3. 유산횟수에 따른 염색체이상으로서는 유산횟수가 많아짐에 따라 염색체의 이상빈도가 4회까지는 증가되었으나 5회이후부터는 유산횟수와 염색체이상 빈도증가가 일치하지는 않았다.

4. 부인과 남편의 염색체이상빈도는 부인에서 34예(67%)로서 월등히 높았다.

5. 다형성변이 염색체의 빈도는 89예(23.18%)에서 관찰되었는데 이중 1번 염색체장완의 이질염색질증가가 33예(8.6%)로서 가장 높았다.

반복유산집단에서의 다형성 염색체의 빈도는 정상집단보다 높은빈도로 관찰된다는 많은 보고가 있으나 반드시 반복유산과 관련성이 있는지는 계속 연구 검토해야할 과제이다.

이상과 같이 2번이상 유산을 경험한 반복유산환자의 핵형분석은 반드시 필요하다고 사료되며 본 논문은 한국인의 반복자연유산환자에 있어서 염색체의 이상빈도와 이상염색체의 유형을 보고하는 바이다.

인 용 문 헌

Arakaki DT, Sparkes RS:Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. *Cytogenetics* 1963, 2, 57-60.

Blumberg BD, Shulkin JD, Rottier JI, Mohandas T, Kaback MM:Minor chromosomal variants and major chromosomal anomalies in couples with recurrent abortion. *Am J Hum Genet* 1982, 34, 948.

Boue J, Boue A, Lazar P:Retrospective and prospective epidemiological studies of 1,500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975, 12, 11.

Boue J, Taillemite JL, Hazael -Massieux P, Leonard C, Boue A:Association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families. *Humangenetik* 1975, 30, 217-224.

Brian EW, George PH, Robinson A:Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980, 32, 549-554.

Byrd JR, Askew DE, McDonough PG:Cytogenetic findings in fifty-five couples with recurrent fetal wastage. *Fertil Steril* 1977, 28, 246.

Chandley AC:The origin of chromosomal aberration in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population. *Ann Genet* 1981, 24, 5.

Davis JR, Weinstein L, Veomett IC, Shenker L, Giles HR, :Balanced translocation karyotype in patients with repetitive abortion: case study and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144, 229.

Diedrich U, Hansmann I, Janke O, Opitz O, Probeck HD:Chromosome anomalies in 136 couples with a history of recurrent abortions. *Hum Genet* 65:48-52.

Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF:Early embryonic mortality in woman. *Fertil Steril* 1982, 38, 447.

Ellis PM, Bain AD:Cytogenetics in the evaluation of perinatal death Letter to the Editor. *Lancet* 1984, 1, 630.

Fortuny A, Cararach J, Anna Carrio BS, Anna Soler JF, Carme Salami CT:Chromosome rearrangement in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. *Fertil Steril* 1988, 49, 774-779.

Gardner RJM, Mcgreanor HR, Parstow MI, Veale AMO:Are 1q+ chromosome harmless. *Clin Genet* 1974, 6, 383-393.

Genest P:Chromosome variants abnormalities detected in 51 married couples with neonated spontaneous abortion. *Clin Genet* 1979, 16, 387.

Gordon WD, Virginia VM:Recurrent miscarriages cytogenetic cause and genetic conse-

- ling of affected families. *Clin Obstet Gynecol* 1986, 29, 865-885.
- Halbrecht I, Shabtay F: Human chromosome polymorphism and congenital malformations. *Clinical Genetics* 1976, 10, 113-122.
- Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL: Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983, 62, 574.
- Hassold T, Chen N, Joss T: A cytogenetic study of 1,000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980, 44, 151.
- Hemming I, Burns C: Heterochromatic polymorphism in spontaneous abortions. *J Med Genet* 1979, 16, 358.
- Heritage DW, English SC, Young RB, Chen ATL: Cytogenetics of recurrent abortions. *Fertil Steril* 1978, 29, 414.
- Holzgreve W, Schonberg SA, Douglas RG: X-chromosome hyperploidy in couples with multiple spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1984, 63, 237.
- Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, Schnedl W: Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1982, 37, 379.
- Kaiser P: Pericentric inversions. Problems and significance for clinical genetics. *Hum Genet* 1984, 68, 1.
- Kajii T, Ohama K, Niikawa N: Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1973, 25, 539.
- Kunze J, Mau G: A₁ and C₉ marker chromosomes in children with combined minor and major malformations. *Lancet* 1975, 1, 273.
- Lippman-Hand A, Vekemans M: Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers? *Hum Genet* 1983, 63, 252.
- Lyberatou-Moraitou E, Grigori-Kostaraki P, Retzepopoulou Z, Kosmaidou-Aravidou Z: Cytogenetics of recurrent abortions. *Clin Genet* 1983, 23, 294.
- Mattei MG, Mattei JF, Guichaoua M: Partial inversion of the secondary constriction of chromosome 9. Does it exist? *Hum Genet* 1981, 59, 310.
- Michels VV, Medrano C, Venne VL, Riccardi VM: Chromosome translocations in couples with multiple spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1982, 34, 507.
- Miller JF, Williamson E, Glue G: Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet* 1980, 2, 554.
- Nowinski GP, Von Dyke DL, Wilson GN, Weiss L: When are aneuploid significant? Abstract. *Pediatr Res* 1984, 18, 223.
- Paris conference supplement: Standardization in human cytogenetics, 1975, cytogenet. *Cell Genet* 18, 201.
- Portnoi MF, Morlier N, Taillemite JL, Akker J: Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988, 72, 31-34.
- Reinisch LG, Silvey KL, Dumars KW: Sex chromosome mosaicism in couple with repeated fetal loss abstract. *Am J Hum Genet* 1981, 33, 117.
- Robert HG, Mitchel SG: Habitual Abortion. *Fertil Steril* 1977, 29, 257-265.
- Sachs ES, Jahoda MJ, Van Henel JO, Hoogboom AJM, Sandkyul LA: Chromosome studies of 500 couples with two or more abortion. *Obstet Gynecol* 1985, 65, 375-378.
- Sant-Cassia LJ, Cooke P: Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous. *Br J Obstet Gynaecol* 1981, 88, 53.
- Schmidt R, Nitowsky HM, Dar H: Cytogenetic studies in reproductive loss. *Jama* 1976, 236, 369.
- Seabright M: Improvement of trypsin method for banding chromosomes. 1973, 1, 1249.
- Simpson JL, Elias S: Parental chromosomal rearrangements associated with repetitive spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1981, 36, 584.
- Simpson JL, Elias S, Meyers CM, Ober C, Matin AQ: Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989, 51, 811-814.
- Singh DN, Hara S, Foster HW, Grimes EM: Reproductive performance in woman with sex

- chromosome mosaicism. *Obstet Gynecol* 1980, 55, 608.
- Stenchever MA, Parks JK, Daines TL, Allen MA, Stenchever MR: Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 127, 143.
- Stoll C: Cytogenetic findings in 122 couples with recurrent abortions. *Hum Genet* 1981, 57, 101.
- Subrt I: Reciprocal translocation with special reference to reproductive failure. *Hum Genet* 1980, 55, 303.
- Sumner AT: A simple technique for demonstrating centromeric hetero-chromatin. *Expl Cell Res* 1972, 75, 304-306.
- Sutherland GR, Carter RF: Cytogenetic studies an essential part of the paediatric necropsy. *J Clin Pathol* 1983, 36, 140.
- Tsenghi C, Strataki-Benetou C, Kalpini-Mavrou M, Matsaniltis A: Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1976, 47, 463.
- Warburton D, Stein Z, Klein J, Suser M: Chromosome abnormalities in spontaneous abortion. New York. Academic Press. 1980, 261.
- Ward BE, Henry GP, Robinson A: Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980, 32, 549.
-