

비정상 산과력을 가진 부부에서의 균형전좌형 염색체 보인자의 빈도 및 그 보인자들에서의 산전 세포유전학적 진단

성균관 대학교 의과대학, 삼성제일병원, 유전학 연구실, 산부인과*

박소연 · 강인수* · 류현미* · 전종영* · 이문희 · 김진미 · 최수경

Prevalence of Balanced Chromosomal Translocations in Couples with Abnormal Reproductive Outcomes and Prenatal Cytogenetic Diagnosis in the Carriers

So Yeon Park, Inn Soo Kang*, Hyun Mee Ryu*, Jong Young Jun*, Moon Hee Lee, Jin Mi Kim and Soo Kyung Choi

Genetic Research Laboratory, Department of Obstetrics & Gynecology
Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center, College of
Medicine, Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea*

= Abstract =

Cytogenetic analysis was performed in 1321 couples and 141 women with history of abnormal reproductive outcome during 1988-1996. The use of high resolution banding technique and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the chromosome analysis has made the precise evaluation of chromosome aberrations. The prevalence of balanced chromosomal translocation carriers were 3.74% (104/2783 patients). 70 cases (2.52%) were reciprocal translocation carriers and 34 (1.22%) had Robertsonian translocations. Chromosome aberrations were more frequent in women (73 cases) than in men (31 cases). No phenotypical abnormalities were found in all carriers, but they experienced abnormal reproductive outcomes such as recurrent spontaneous abortions, anomalous offsprings or infertility problem. Prenatal diagnosis was carried out on 36 subsequent pregnancies in balanced translocation carriers. The fetal karyotypes showed that 12 cases (33%) were normal, 22 (61%) were balanced translocations, and two (6%) were unbalanced translocations. It is concluded that the prevalence of balanced chromosomal translocations in patients with abnormal reproductive outcome is higher than that of the normal population. Most of the fetal samples showed normal karyotypes or balanced translocations. Although the incidence of chromosomal imbalance in the fetuses was relatively low in prenatal diagnosis, individuals with balanced translocations are predisposed to abnormal offspring with partial trisomy or monosomy. Therefore we recommend that genetic counselling and cytogenetic prenatal diagnosis for translocation carriers have to be offered to prevent recurrent chromosomal abnormal babies.

Key Words: Translocation, Chromosome, Carriers, Prenatal diagnosis

서 론

반복자연유산을 경험한 부부에서의 염색체 이상 빈도는 일반 정상인 집단에 비해 더 높은 빈도로 발견된다 (Mennuti *et al.*, 1978; Tóth *et al.*, 1984; Portnoi *et al.*, 1988). 습관성 자연유산 부부에서 발견되는 염색체 이상 중에서 가장 많은 유형은 염색체의 균형전좌이다 (Smith & Gaha, 1990; Uehara *et al.*, 1992). 균형전좌형 염색체의 보인자들은 대부분 외관상 정상이고 건강한 신체를 가지고 있어, 불임, 반복자연유산, 사산, 기형아 출산 등의 이유로 세포유전학 검사를 받는 과정에서 진단된다 (Ohno *et al.*, 1989; Barišić *et al.*, 1996). 저자들은 습관성 자연유산, 불임, 사산, 기형아나 염색체 이상아의 출산 등의 비정상 산과력을 가진 부부를 대상으로 염색체 분석을 시행하였다. 이들 중 균형전좌형 염색체 이상을 가진 보인자를 진단하고, 그 보인자를 대상으로 융모막 융모 세포와 양수세포 배양을 이용한 산전 세포유전학적 진단을 실시하여 태아의 염색체 이상 여부를 조사하였다.

대상 및 방법

1988년부터 1996년까지 삼성제일병원 유전학 연구실에 습관성 자연유산, 불임, 사산, 기형아나 염색체 이상아의 출산 등의 비정상 산과력을 가

Table 1. Types of balanced translocation carriers

Translocations	No. of case	Female	Male	Sex Ratio
Reciprocal	70	45	25	0.56
Robertsonian	32	26	6	0.23
Mosaic Robertsonian	2	2	0	
Total	104	73	31	0.42

Table 2. Reproductive data of 104 couples with translocation

Translocation	Abortions* only	Abortions + normal liveborns	Abortions + malformed offsprings	Infertility
Reciprocal	55	4	7	4
Robertsonian	27	6	1	0

*Abortions; history of recurrent spontaneous abortions more than 2 times.

진 1321쌍의 부부와 141례의 여성의 염색체 분석이 의뢰되었다. 염색체 분석은 일반적인 전혈 배양과 GTG 분염법을 이용하여 실시하였다. 미세한 염색체 이상이 의심되거나 이상염색체의 정확한 절단점을 확인하고자 하는 경우 특수분염법 (High resolution - GTG banding, R-bands after BrdU and Giemsa 등)이나 FISH (Fluorescence in situ hybridization)을 병행 실시하여 분석하였다.

균형전좌형 염색체를 가진 보인자들 중 17례의 유산아 조직과 선천성 기형을 가진 4례의 자녀의 혈액을 이용하여 염색체 분석을 실시하였다. 그리고 32례의 보인자들에게서 30례의 양수와 6례의 융모막 세포를 이용하여 태아의 산전 세포유전학적 진단을 수행하였다.

결 과

염색체 분석이 시행된 2783례의 남녀 중에서 104례 (3.74%)의 균형전좌형 염색체 보인자를 발견하였다. 70례 (2.52%)는 reciprocal형 전좌염색체의 보인자로 대부분은 상염색체들 사이에 일어난 전좌였으며, 3례는 상염색체와 성염색체 (X; 2례, Y; 1례) 사이의 전좌였다. 34례 (1.22%)는 Robertsonian형 전좌염색체의 보인자였고 이 중 2례는 전좌형 염색체와 정상염색체를 함께 갖고 있는 혼재형 (mosaicism)이었다. 전좌형 염색체 보인자 중에서 여자는 73례 (2.62%), 남자는 31례 (1.11%)였다. Reciprocal형 전좌염색체 보인자의 경우 여자 1명당 남자 0.56의 비율이었고, Robertsonian형 전좌염색체 보인자의 경우 여자는 28례, 남자는 6례로 남자에 비해 여자 보인자의 수가 약 5배 많이 발견되었다 (Table 1).

전좌형 염색체 보인자 104례의 산과력을 분석한 결과 단지 반복자연유산만을 경험한 경우가 82례로 가장 많았으며, 건강한 자녀를 두었지만 반복자연유산의 경험이 있는 경우가 10례이었다. 특히 반복유산 외에 기형아나 발육지체아 출산력이 있는 부부가 8례였는데 이 중에서 7례는

Table 3. Cytogenetic findings of abortuses and malformed offsprings in balanced translocation carriers

	Numerical aberrations	Structural aberrations	
		Balanced	Unbalanced
Malformed offsprings	0	2	2
Abortuses	2	1	14

reciprocal형 보인자였으며 1례는 Robertsonian형 보인자였다. 또한 reciprocal형 보인자중에는 임신 경험이 없이 불임을 주소로 검사가 의뢰된 경우가 4례 있었는데 1례는 14번 염색체와 X염색체 사이의 전좌가 있었으며, 다른 3례는 각각 1번과 5번, 1번과 2번, 6번과 13번 염색체 사이의 전좌였다 (Table 2).

균형전좌형 염색체 보인자의 자녀들 중 선천성 기형이나 신체적, 정신적 발육부진을 나타내는 4례의 자녀들의 혈액과 17례의 유산아조직의 염색체 분석 결과 16례에서 불균형 전좌염색체를 가진 구조적 이상, 2례에서 숫적인 이상, 3례에서는 부모와 동일한 균형전좌형 염색체 이상을 관찰하였다 (Table 3).

32례의 균형전좌형 염색체 보인자의 36회의 임신기간 중에 산전진단을 위해 태아의 염색체 분석이 의뢰되었다. 12례에서 정상핵형, 22례에서 균형전좌핵형 그리고 2례의 불균형전좌핵형을 진단하였다 (Table 4).

고 찰

부모의 구조적 염색체 이상은 반복적인 유산과 사산, 기형아 출산의 원인으로 알려져 있다 (Tsenghi *et al.*, 1981). 일반 성인 집단에서의 전좌염색체 보인자의 빈도는 0.4% 정도로 보고되고 있으며 반복자연유산이나 불임 등의 이유로 염색체 분석이 시행된 집단에서는 이에 비해 더 높은 빈도의 전좌염색체 보인자들이 발견된다 (Diedrich *et al.*, 1983; Fortuny *et al.*, 1988; Gadow *et al.*, 1991; Uehara *et al.*, 1992). 자연유산 및 불임의 원인 검색의 일환으로 본 연구실에서 행해진 염색체 분석에서 전좌형 염색체 보인자는 3.74%로 역시 일반인 집단에 비해 훨씬 더 높은 빈도로 관찰되어 다른 연구자들의 보고와 일치하는 결과를 보였다.

다른 보고들과 유사하게 본 연구에서도 reci-

Table 4. Prenatal cytogenetic diagnosis in translocation carriers

Parental karyotype	No. of carriers	Normal	Fetal karyotype	
			Balanced	Unbalanced
Reciprocal translocation	19	6	12	1
Robertsonian translocation	17	6	10	1
Total	36	12	22	2

procal형 전좌염색체 보인자가 Robertsonian형 전좌염색체 보인자보다 더 많이 발견되었다 (Davis *et al.*, 1982; Fortuny *et al.*, 1988; Portnoi *et al.*, 1988). Reciprocal형 전좌염색체는 19번 염색체를 제외하고 모든 번호의 염색체에서 발견되었다. 특히 6번과 13번 염색체가 각각 13례에서 염색체의 전좌가 관찰되어 가장 높은 빈도의 전좌가 일어난 것으로 보여졌으며 11번 염색체는 11례, 1번 염색체는 10례, 2번, 7번, 8번 염색체들은 각각 9례에서 염색체의 전좌가 관찰되었다. 이에 비하여 21번 염색체는 1례, 16번 염색체는 2례에서 전좌가 관찰되어 그 빈도가 낮았으며, X염색체와 Y염색체는 각각 2례와 1례에서 상염색체와 전좌된 것이 관찰되어 역시 낮은 빈도의 전좌를 보였다. 같은 번호의 염색체일지라도 보인자에 따라 그 절단점은 다양했으며, 서로 다른 번호의 염색체와 전좌된 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 특징적으로 11번 염색체와 22번 염색체 사이에서 동일한 절단점을 보이는 전좌형 보인자들을 6례 관찰할 수 있었는데 이는 11번과 22번 염색체 장완 사이의 전좌가 reciprocal형 전좌염색체 중에서 가장 빈번하게 관찰되는 전좌형이라는 보고와 일치한다 (Delattre *et al.*, 1988; Soler *et al.*, 1993; Cohen *et al.*, 1996). Robertsonian형 전좌염색체의 경우, 13번과 14번 염색체 사이의 전좌가 가장 높은 빈도를 보인다는 보고와 일치하게 34례 중 19례에서 13번과 14번 염색체 사이의 전좌를 관찰할 수 있었다 (Page & Shaffer, 1997).

염색체 이상은 남자보다는 여자에게서 더 높은 빈도로 관찰된다 (Ohno *et al.*, 1989; Gadow *et al.*, 1991). 저자들은 reciprocal형과 Robertsonian형 모두에서 남자보다 여자가 더 많은 것을 관찰하였는데 특히 reciprocal형에 비해 Robertsonian형의 경우 여자의 빈도가 매우 높게 관찰되었다.

보인자에서의 임신초기 유산된 조직을 이용한 염색체 분석결과 (Table 3)는 태아의 유산의 주요 원인이 전좌형 염색체 보인자인 부모로부터 그들의 자손들에게 유전물질이 불균형하게 전달되기 때문이라는 사실을 보여주고 있다 (Uehara *et al.*, 1992). 전좌형 염색체 보인자들의 유산아 조직과 발육지연이나 기형을 가진 자녀에 대한 염색체 분석결과 16례에서 관찰된 구조적 이상은 모두 전좌형 염색체 보인자인 부모로부터 유래한 것이 확인되었다. 2례에서는 부모의 염색체 이상과 관계없는 16번 염색체의 삼체성이 발견되었는데 이것은 일반적인 자연유산아 조직에서의 염색체 분석결과 가장 흔하게 발견되는 이상 중의 하나이다 (Eiben *et al.*, 1990). 유산아 조직 1례와 발육지연과 기형을 가진 자녀 2례에서 부모와 동일한 균형전좌형 염색체를 관찰하였다. 이것은 일반적인 염색체 분석으로는 구별하기 어려운 미세한 염색체의 결실이나 부가현상이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 작은 염색체부위를 포함하는 염색체 이상은 때때로 임신 말기의 태아의 사망 또는 기형을 가진 신생아의 출생을 초래하기도 한다 (Gadow *et al.*, 1991). 따라서 자연유산을 경험하였거나 선천성 이상의 자녀를 가진 부모들에 대해서는 반드시 정확한 염색체 검사를 시행해야만 한다 (Shaffer *et al.*, 1996). 염색체 분석시 전좌된 부위가 매우 작거나 전좌부위의 분염형태나 크기가 유사하다면 일반적인 분염법으로는 전좌여부를 확인하기 어렵다 (Speleman *et al.*, 1992). 이와같이 일반적인 분염법으로 구별하기 어려운 미세한 염색체의 전좌나 결실을 확인하는데 고해상분염법 (High resolution - GTG banding) 과 FISH는 매우 유용하다 (Delarochette *et al.*, 1995). 이러한 방법은 특히 부모 중 한쪽이 미세한 전좌형 염색체를 가진 보인자인 경우 산전진단을 위하여 사용될 수 있다 (Speleman *et al.*, 1992). 또한 원인을 알 수 없는 선천성 이상을 가지고 있으나 균형전좌염색체를 가진 환자의 세포에서 고해상분염법으로 미세한 염색체 결실을 발견할 수 있다 (Yang-Feng *et al.*, 1985). 저자들은 선천성 기형과 발육부진을 보이는 3세 여아의 혈액에서 고해상분염법을 이용하여 2번 염색체 말단의 미세한 불균형 전좌를 관찰할 수 있었다 (박소연 등, 1996). 고해상분염법과 FISH를 이용한 부모의 염색체 검사결과 임신 중인 모체에서 2번과 12번 염색체 말단 사이의 미세한 균형전좌를 확인하

였고, 양수검사를 통하여 태아의 균형전좌형 염색체를 산전진단할 수 있었다.

염색체 이상의 보인자로 확인되면 다음 임신시에 산전진단이 반드시 필요하다 (Sachs *et al.*, 1985). 전좌형 보인자를 대상으로 실시된 산전진단 (Table 4)에서 대부분은 정상염색체나 부모와 동일한 균형전좌형 보인자로 관찰되었으며, 단지 2례에서 불균형전좌형 염색체가 발견되었다. 1례는 임신초기에 음모막생검을 통한 염색체 분석에 의해 Robertsonian형 삼체성 21로 진단되었고, 1례는 임신 중기에 초음파에서 소뇌 부위의 이상이 의심되어 양수로 염색체 분석을 한 결과 22번 염색체의 부분삼체성으로 관찰되었으며 부모의 염색체 분석으로 모체쪽에서 유래된 것으로 확인되었다. 전좌형 염색체 보인자의 산전진단에서 염색체의 구성이 불균형한 경우보다 정상 또는 균형전좌형이 많은 것은 불균형전좌형 염색체를 가진 많은 태아들이 양수천자를 시행하기 전, 임신 초기에 자연유산되기 때문으로 생각된다 (Uehara *et al.*, 1992). 염색체의 불균형전좌형을 가진 태아의 빈도는 음모막세포 채취로 염색체 검사를 한 경우에 더 높은 빈도로 발견되며, 임신 15주 이후에 주로 시행하는 양수를 이용한 태아의 염색체 분석에서 발견되는 염색체의 불균형전좌형이나 출생 후에 진단되는 염색체의 불균형은 주로 염색체의 작은 부위가 관련된 부분 삼체성인 경우가 대부분이다 (Uehara *et al.*, 1992; Takeyama *et al.*, 1995).

저자들은 반복자연유산이나 기형아 출산 등의 산과적 이상을 경험한 부부를 대상으로 한 염색체 분석에서 일반정상 집단에 비해 더 높은 빈도의 균형전좌형 염색체 이상을 가진 보인자를 진단하였으며, 보인자의 자녀와 유산아 조직의 염색체 분석을 통해 부모의 염색체의 불균형분리에 의한 유전으로 기형아 출산과 유산이 일어남을 확인하였다. 또한 보인자 중에서 36례의 세포유전학적 산전진단을 실시하여 34례의 태아에서 정상 또는 균형전좌형 염색체를 관찰하여, 균형전좌형 보인자들을 대상으로 한 산전진단의 경우 불균형전좌형을 가진 태아에 비하여 부모와 동일한 균형전좌형 보인자나 정상인 태아의 빈도가 높게 나타남을 관찰하였다. 비록 불균형전좌형을 가진 태아의 빈도가 낮았지만, 균형전좌 염색체 이상이 일반인에 비해 반복자연유산이나 기형아 출산을 경험한 부부에게서 더 높은 빈도로

발견된다는 것은 염색체의 전좌가 유산, 태아의 자궁내 사망, 불임 및 신생아의 기형 등과 관계가 있다는 것을 나타낸다. 따라서 원인 불명의 2회 이상의 유산을 경험하였거나 전에 이상이 있는 신생아를 출산한 경험이 있는 부부의 경우 염색체 분석이 반드시 시행되어야만 한다 (Uehara *et al.*, 1992). 반복유산을 경험한 부부에서의 염색체 이상은 유산의 원인이 될 뿐만 아니라 그 염색체 이상이 기형이나 정신지체 등과 관련있는 불균형 염색체 이상을 가진 자녀를 출산할 수 있는 위험이 증가할 가능성 때문에 중요하다 (Sider *et al.*, 1988). 그러므로 전좌염색체가 발견되면 유산이나 기형아 출산의 위험이 높은 보인자일 가능성이 있는 다른 가족구성원의 염색체 분석도 필요하며, 보인자로 판명된 경우 다음 임신시에 산전진단을 받는 것이 중요하다고 생각된다.

결 론

습관성 자연유산, 불임, 사산, 기형아나 염색체 이상아의 출산 등의 비정상 산과력을 가진 부부에서의 균형전좌형 염색체 보인자의 빈도를 조사하기 위하여, 1988년부터 1996년까지 삼성제 일병원 유전학연구소에서 비정상 산과력을 가진 1321쌍의 부부와 141례의 여성을 대상으로 염색체 분석을 시행하였으며, 그 보인자들에서의 산전 세포유전학적 진단을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 2783례 중 104례에서 균형전좌형 염색체 보인자를 관찰하여 그 빈도는 3.74%였다.
2. 70례 (2.52%)는 reciprocal형 전좌염색체의 보인자였고 34례 (1.22%)는 Robertsonian형 전좌염색체의 보인자였다.
3. 균형전좌형 염색체 보인자중에서 여자는 73례, 남자는 31례로 여자가 더 많았다.
4. 32례의 균형전좌형 염색체 보인자에서 36회의 산전진단을 시행하였다. 12례에서 정상핵형, 22례에서 균형전좌핵형 그리고 2례에서 불균형 전좌핵형을 진단하였다.

저자들은 반복자연유산이나 불임, 기형아 출산 등의 산과적 이상을 경험한 부부를 대상으로 한 염색체 분석에서 일반정상 집단에 비해 더 높은 빈도의 균형전좌형 염색체 이상을 가진 보인자를 진단하였으며, 보인자의 자녀와 유산아 조직의 염색체 분석을 통해 부모의 염색체의 불균형

분리에 의한 유전으로 기형아 출산과 유산이 일어남을 확인하였다. 균형전좌형 보인자들을 대상으로 한 산전진단의 경우 불균형전좌형을 가진 태아에 비하여 부모와 동일한 균형전좌형 보인자나 정상핵형을 가진 태아의 빈도가 높게 나타났다. 비록 불균형전좌형을 가진 태아의 빈도가 낮았지만, 균형전좌형 염색체 보인자는 부분삼체성이나 부분단체성의 불균형 염색체 이상을 가진 자녀를 출산할 가능성이 있으므로 반드시 유전상담과 산전 세포유전학 진단을 실시해야 한다.

인 용 문 헌

- Barišić I, Zergollern L, Mužinić D, Hitrec V: Risk estimates for balanced reciprocal translocation carriers-prenatal diagnosis experience. *Clin Genet* 1996, 49, 145-151.
- Cohen O, Cans C, Cuillel M, Gilardi JL, Roth H, Mermet MA, Jalbert P, Demongeot J: Cytographic study: breakpoints in 1574 families carrying human reciprocal translocations. *Hum Genet* 1996, 97, 659-667.
- Davis JR, Weinstein L, Veomett I, Shenker L, Giles HR, Hauck L: Balanced translocation karyotypes in patients with repetitive abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144, 229-233.
- Delaroché I, Sabani M, Calabrese G, Mingarelli R, Palka G, Dallapiccola B: Fetal translocation between chromosomes 2, 18, and 21 resolved by FISH. *Prenat Diagn* 1995, 15, 278-281.
- Delattre O, Grunwald M, Bernard A, Grunwald D, Thomas G, Frelat G, Aurias A: Recurrent t (11; 22) breakpoint mapping by chromosome flow sorting and spot-blot hybridization. *Hum Genet* 1988, 78, 140-143.
- Diedrich U, Hansmann I, Janke D, Opitz O, Probeck HD: Chromosome anomalies in 136 couples with a history of recurrent abortions. 1983, 65, 48-52.
- Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R, Rauskolb R, Hansmann I: Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying

- genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990, 47, 656-663.
- Fortuny A, Cararach J, Carrio A, Fuster J, Soler A, Salami C: Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. *Fertil Steril* 1988, 49, 774-779.
- Gadow EC, Lippold S, Otano L, Serafin E, Scarpati R, Matayoshi T: Chromosome rearrangements among couples with pregnancy losses and other adverse reproductive outcomes. *Am J Med Genet* 1991, 41, 279-281.
- Mennuti MT, Jingeleski S, Schwarz RH, Mellman WJ: An evaluation of cytogenetic analysis as a primary tool in the assessment of recurrent pregnancy wastage. *Obstet Gynecol* 1978, 52, 308-313.
- Ohno M, Maeda T, Funato T, Yabe N: Cytogenetic studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1989, 41, 1387-1393.
- Page SL, Shaffer LG: Nonhomologous robertsonian translocations form predominantly during female meiosis. *Nat Genet* 1997, 15, 231-232.
- 박소연, 최수경, 최경훈, 류현미: 2번과 12번 염색체의 상호균형전좌형 보인자에서 유래된 불균형전좌해형의 선천성기형아 1례. *대한주산학회지* 1996, 7(1), 81-86.
- Portnoi MF, Joye N, Van Den Akker J, Morlier G, Taillemite JL: Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988, 72, 31-34.
- Sachs ES, Jahoda MGJ, Van Hemel JO, Hoogboom AJM, Sandkuyl LA: Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol* 1985, 65, 375-378.
- Shaffer LG, Spikes AS, Macha M, Dunn R: Identification of a subtle chromosomal translocation in a family with recurrent miscarriages and a child with multiple congenital anomalies. *J Reprod Med* 1996, 41, 367-371.
- Sider D, Wilson WG, Sudduth K, Atkin JF, Kelly T: Cytogenetic studies in couples with recurrent pregnancy loss. *Southern Med J* 1988, 81, 1521-1524.
- Smith A, Gaha TJ: Data on families of chromosome translocation carriers ascertained because of habitual spontaneous abortion. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1990, 30, 57-62.
- Soler A, Carrio A, Perez-Vidal MT, Borrell A, Fortuny A: Unusual segregation for 11q; 22q parental translocation in a triplet pregnancy: prenatal diagnosis in chorionic villi and amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1993, 13, 137-141.
- Speleman F, Van Roy N, Wiegant J, Verschraegen-Spae MR, Benoit Y, Govaert P, Goossens L, Leroy JG: Detection of subtle reciprocal translocations by fluorescence in situ hybridization. *Clin Genet* 1992, 41, 169-174.
- Takeyama Y, Uehara S, Kobayashi M, Kimura Y, Suzuki N, Ami M, Ohta T, Suzuki T, Okamura K, Takabayashi T, Yajima A: Risk of chromosomally unbalanced progeny in prenatal diagnoses of reciprocal translocation carrier. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1995, 47(4), 371-376.
- Tóth A, Gaál M, Bösze P, László J: Chromosome abnormalities in 118 couples with recurrent spontaneous abortions. *Gynecol Obstet Invest* 1984, 18, 72-77.
- Tsenghi C, Metaxotou C, Kalpini-Mavrou A, Strataki-Benetou M, Matsaniotis N: Parental chromosome translocations and fetal loss. *Obstet Gynecol* 1981, 58(4), 456-458.
- Uehara S, Takabayashi T, Okamura K, Yajima A: The outcome of pregnancy and prenatal chromosomal diagnosis of fetuses in couples including a translocation carrier. *Prenat Diagn* 1992, 12, 1009-1018.
- Yang-Feng TL, Finley SC, Finley WH, Francke U: High resolution cytogenetic evaluation of couples with recurring fetal wastage. *Hum Genet* 1985, 69, 246-249.