산전 진단을 위한 임신 중기 양수 천자

미즈메디병원 불임의학연구소[1], 미즈메디병원 산부인과[2], 젠딕스㈜[3], 서울대학교 인구의학연구소 의학연구원[4]

김숙령[1] · 최은정[1] · 김태윤[2] · 권경훈[3] · 송남희[4] · 오선경[4] · 지희준[1]

Midtrimester Amniocentesis for Prenatal Diagnosis

Sook Ryung Kim[1], Eun Jung Choi[1], Tae Yoon Kim[2], Kyoung Hun Kwon[3]
Nam Hee Song[4], Sun Kyung Oh[4], and Hee Jun Chi[1]

[1]Mizmedi Hospital Infertility Research Center, [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Mizmedi Hospital,
[3]Gendix Inc., [4]Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, Seoul National University

Propose: To analyze the indications and cytogenetic results of midtrimester amniocentesis.
Material and Methods: This study reviewed 2,523 cases of midtrimester prenatal genetic amniocentesis performed at MizMedi Hospital between January 2000 and December 2007.
Results: The most frequent indication for midtrimester amniocentesis was advanced maternal age (45.9%), followed by positive serum markers (29.9%). Chromosomal aberrations were diagnosed in 110 cases (4.4%), for which numerical aberration accounted for 38 cases (34.5%), structural aberration accounted for 65 cases (59.1%), and mosaicism accounted for 7 cases (6.4%). Among the autosomal aberrations, there were 20 cases of trisomy 21 and 8 cases of trisomy 18. With respect to structural aberrations, there were 14 cases of reciprocal translocation and 8 cases of robertsonian translocation. The frequencies of chromosomal aberrations according to the indication were highest in individuals with a family history of chromosome abnormality 14.0% (8/57) followed by previous congenital anomaly 5.9% (2/34).
Conclusion: Midtrimester amniocentesis is an effective tool for prenatal diagnosis. Indications such as advanced maternal age, maternal serum markers, and ultrasound are important for predicting abnormal fetal karyotypes.

Key Words: Amniocentesis, Chromosomal abnormality

서 론

염색체 이상을 가지고 태어나는 신생아는 일반적으로 1000명당 약 6명 정도로 보고되어 있다[1]. 산전에 태아의 비정상적인 염색체 이상을 조기에 발견해서 이에 대한 적절한 산과적 치료를 제공하는 것은 산전 진단의 중요한 영역의 하나가 되었다. 또한 최근 여성들의 사회 참여와 함께 고령 산모의 증가로 산전 태아 검사에 대한 관심이 이전에 비해 높아졌고, 모체 혈청 표지자 선별 검사가 보편화되면서 산전 관리의 중요성이 더욱 증가되고 있다.

이러한 태아의 핵형 검사를 위해 융모막 생검, 양수 천자 그리고 제대 천자 등이 시행되고 있다. 양수 천자술은 1882년 Schatz 등[2]이 양수 과다증의 치료를 위해 처음 시도되었고, 1966년 Steele와 Breg[3]가 양수 천자에 의해 채취한 세포를 배양하여 염색체 핵형 분석에 성공한 이후로 산전 염색체 질

접 수: 2008년 10월 30일
수정본접수: 2008년 12월 9일
게재승인일: 2008년 12월 10일
게 재 일: 2008년 12월 31일
책 임 저 자: 지희준
우157-723 서울시 강서구 내발산동 701-4
불임의학연구소
Tel: 02)2007-1840, Fax: 02)2007-1852
E-mail: ivf129@mizmedi.net

환의 진단에 널리 이용되어 왔다. 양수 천자는 빠르게는 10-14주에 시행될 수 있는데, 조기 양수 천자를 시행하여 태아의 염색체 이상을 조기에 진단할 수 있는 장점이 있으나, 태아의 손실률이 임신 중기 양수 천자에 비해 높은 단점이 있다[4]. 그러나 일반적으로 임신 15-20주 사이에 시행되는 중기 양수 천자는 비교적 부작용이 적은 시술로 주된 합병증은 이 시기의 임신에서 약 2-3%의 유산 위험율이 있는데 반하여 추가적인 0.5-1%의 유산 위험이 있다고 한다[5, 6]. 양수 천자는 최근 초음파 기기의 발달로 더욱 안전성을 기하게 되었고, 세포 배양 방법 및 세포 유전학의 발달로 정확성이 증명되고 있다. 최근에는 양수를 이용한 유전학적 방법과 효소 분석을 통하여 대사성 질환과 감염성 질환뿐 아니라 혈우병, 근육병 같은 유전 질환을 조기에 진단할 수 있게 되면서 임신 중기 양수 천자는 가장 보편적인 산전 진단 검사로 정착되었다[7]. 또 FISH(Fluorescence in Situ Hybridization)와 같은 형광을 이용한 방법은 착상 전 배아에서나 고위험군 산모에게서 선별 검사 방법으로도 사용되고 있기도 하다.

이에 본 연구는 지난 2000년부터 2007년까지 8년간 미즈메디 병원 산부인과 산전 세포 유전학 검사 결과를 종합 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 지난 8년간 미즈메디 병원 산부인과에 내원한 산모 중 산전 유전 진단의 적응증에 해당되어 양수 천자를 시행한 2,523예에 대하여 세포 유전학적 검사 결과를 종합 분석하였다. 본원에서 시행한 양수 천자의 적응증으로는 분만 예정일이 만 35세 이상 되는 고령 산모, 산모 혈청 표지자 검사 결과가 양성인 경우, 과거 염색체 이상을 가진 신생아를 분만한 기왕력이 있거나 가족 중에 염색체 이상을 갖고 있는 경우, 그 밖에 초음파 검사상 염색체 이상이 의심되는 경우 등이 있었다.

2. 방법

1) 양수 천자

시술 방법은 복식 초음파를 시행하여 태반의 위치와 태아의 상태 및 임신 주수 등을 확인하고 초음파의 유도 하에 바늘의 주입 방향과 각도를 결정한 뒤 복부를 소독하고 22G 척추용 바늘을 사용하여 15-20 mL의 양수를 채취하였다. 모든 양수 천자술은 산전 유전 상담을 통하여 유전자 검사에 대한 충분한 설명을 듣고 검사 동의서에 대상 산모 및 보호자의 서명을 받아 시행하였다. 양수 감염과 조기 진통 등의 합병증에 대하여 설명하였고, 질 출혈이나 양막 파수 등의 증상이나 발열이 있을 때 내원하도록 주의 설명하였다. 양수 채취 후 산모는 안정을 취한 뒤, 초음파로 태아의 움직임과 심박동 양상을 살피고 산모에게도 확인시킨 후 귀가 하였다.

2) 핵형 분석 방법

채취한 양수를 1,000 rpm에서 8분간 원심 분리한 뒤 침전된 cell pellet에 3 mL의 배양액을 첨가하고 재부유하여 cover-slip-petridish에 각각 분주 후 37℃, 5% CO_2 배양기에서 배양하였다. 배양 2-3일 후 2-3 mL의 새 배양액을 첨가하여 주었다. Inverted microscope로 확인하여 colony의 세포수가 충분해지면 계대 배양한 후 harvest를 실시하였다. harvest시 in situ culture 의 경우 colcemid 용액을 적정량 점적하여 37℃에서 50분 동안 추가 배양하였고, 0.0375M KCL 저장액으로 20분간 처리하였다. Carnoy's 고정액(methanol:acetic acid= 3:1)으로 2회 고정한 후 slide를 만들었다. 이렇게 만들어진 slide를 60℃에서 1-2시간 건조 후 GTG-banding(G-bands by trypsin using Giemsa)하였다. 한 환자당 광학 현미경하에서 30개정도의 중기 핵형을 관찰하였으며, 모자이시즘이 의심되는 경우는 100개의 세포를 관찰하였다. 염색체 분석 시스템(Chips, GenDix, Korea)을 이용하여 핵형 분석을 하였고, 염색체 이상 표기법은 2005년 International System for Human Cyto-genetic Nomenclature(ISCN)을 따랐다.

결 과

양수 천자를 시행한 2,523예의 적응증은 고령의 산모가 1159예(45.9%)로 가장 많았으며, 다음으로 양성 모체 혈청 표지자가 755예(29.9%)로 많았다. 또 초음파 이상 소견이 238예(9.4%)였으며, 기타 소견이 178예(7.1%)였다. 이 외에도 시험관아기시술(In Vitro Fertilization, IVF)/세포내정자주입시술(Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)시술에 의한 임신인 경우가 102예(4.0%), 가족 중에 염색체 이상을 갖고 있는 경우가 57예(2.3%), 과거 선천성 이상을 가진 신생아를 분만한 기왕력이 있는 경우가 34예(1.2%) 있었다(Table 1).

Table 1. Indications for Prenatal Cytogenetic Amniocentesis and Abnormal Karyotype according to Indication

Indication	No. (%)	
	Cases	Chromosomal aberration
Advanced maternal age (≥35yr)	1,159 (45.9)	40 (36.4)
Positive maternal serum marker	755 (29.9)	36 (32.7)
Abnormal finding on ultrasound	238 (9.4)	13 (11.8)
Others	178 (7.1)	8 (7.3)
Infertility (IVF/ICSI)	102 (4.0)	3 (2.7)
Family history of chromosomal abnormality	57 (2.3)	8 (7.3)
Previous congenital anomaly	34 (1.4)	2 (1.8)
Total	2,523 (100)	110 (100)

염색체 핵형 분석 결과로는 정상 핵형이 2,412예(95.6%)였으며, 염색체 이상을 보인 경우가 110예(4.4%)였다. 염색체 이상을 보인 110예에서는 수적 이상이 38예(34.5%), 구조적 이상이 65예(59.1%), 모자이시즘이 7예(6.4%)로 나타났다.

수적 이상에는 상염색체 이상으로 21번 염색체(trisomy 21)이 가장 많은 20예였으며, 18번 염색체(trisomy 18)이 모두 8예였다. 구조적 이상에는 정상 범위(normal variation)인 9번 염색체의 역위가 가장 많았는데 모두 40예였다. 그 외에 염색체 2번, 3번에서 역위가 일어난 경우가 각각 1예가 있었으며, 이들의 부모 검사를 시행하여 부모 중 한 명에게서 같은 형태의 염색체를 확인하였다. 로버트슨 전좌가 8예, 상호 전좌가 14예였다. 대부분이 균형 전좌로 보다 확실한 결과를 위해 부모 검사를 권하였다. 불균형 염색체의 형태로 15q addition이 1예 있었다.

성염색체 이상으로는 45,X 핵형의 Turner 증후군이 1예, 47,XXY 핵형의 Klinefelter 증후군이 3예, 47,XYY 핵형이 4예가 있었다. 그리고 47,XXX 핵형이 1예가 있었다. X 염색체와 상염색체 사이의 전좌가 일어난 46,X,t(X;2) 핵형은 1예가 있었다.

그리고 2가지 이상의 염색체 이상을 동반한 경우가 있었는데 성염색체와 21번 상염색체 모두에서 수적 이상이 나온 48,XYY,+21 핵형이 1예, 성염색체 수적 이상이 상염색체 구조적 이상과 함께 나타난 47,XXX,t(10;13) 핵형이 1예 있었다. 또 상염색체의 구조적 이상과 수적 이상이 함께 나타난 47,00,t(6;19),+21 핵형이 1예 있었다.

모자이시즘은 45,X/46,XX 와 같은 성염색체의 모자이시즘이 대부분이였으며, 표지 염색체를 포함하는 47,XX,+mar/46,XX 핵형이 2예, 상염색체 수적 이상을 포함하는 모자이시즘47,XY,+18/46,XY가 1예 있었다(Table 2).

위의 110예의 염색체 이상을 적응증에 따라 분석한 결과에

Table 2. Cytogenetic Results of Amniocentesis

Karyotyping	No. of cases	%
Total	2,523	100
Normal	2,413	95.6
Abnormal	110	4.4
A. Numerical Chromosome Abnormalities	38	
Trisomy 21	20	
Trisomy 18	8	
45,X	1	34.5
47,XXY	3	
47,XXX	1	
47,XYY	4	
48,XYY, + 21	1	
B. Structural Chromosome rearrangement	65	
Addition 15q	1	
Inversion*	42	
Robertsonian translocation	8	
Balanced translocation**	7	
46,der(21;21), + 21	1	59.1
Reciprocal translocation	14	
Balanced translocation†	11	
46,X,t(X;2)	1	
47,t(6;19), + 21	1	
47,XXX,t(10;13)	1	
C. mosaicism	7	
45,X/47,XXX/46,XX	1	
45,X/46,XX	2	6.4
45,X/46,XY	1	
47,XX, + mar/46,XX	2	
47,XY, + 18/46,XY	1	

*: one case of inversion 2, one case of inversion 3, and 40 cases of inversion 9

**: Four cases of 45,der(13;14), one case of 45,der(14;21), one case of 45,der(14;22), and one case of 45,der(15;21)

†: 46,t(4;5), 46,t(4;8), 46,t(4;10), 46,t(5;14), 2 cases of 46,t(5;16), 46,t(7;16), 46,t(11;22) 46,t(13;15) 46,t(13;21) 46,t(17;20)

는 고령의 산모로 의뢰된 경우가 40예(36.4%)로 가장 많았으며, 양성 모체 혈청 표지자가 36예(32.7%)로 많았다. 초음파상 이상 소견을 보인 경우가 13예(11.8%), 기타 의견과 가족 중에 염색체 이상을 갖고 있는 경우가 각각 8예(7.3%)로 나타났다(Table 1). 이 외에 IVF/ICSI 시술에 의한 임신인 경우가 모두 3예(2.7%)였다. 각 적응증에 대한 염색체 이상 발생 빈도는 가족 중에 염색체 이상을 갖는 경우가 14.0% (8/57)로로 가장 높은 예측률을 보였고, 다음으로 과거에 선천성 이상을 가진 신생아를 분만한 기왕력이 있는 경우가 5.9% (2/34)로 높았다(Table 1)

고 찰

산전 진단으로 세포 유전학 검사에 이용되는 침습적 방법에는 융모막 융모 생검과 양수 천자술, 제대혈 천자술이 있다. 이 중 일반적으로 임신 15-20주 사이에 시행되는 임신 중기 양수 천자술은 비교적 부작용이 적은 시술로 합병증으로 드물게 감염, 복강 내 출혈, 장의 손상 등의 모체 위험성과 자연유산, 천자 바늘에 의한 태아 손상, 태반 조기 박리, 조기 진통, 조기 양막 파수와 같은 태아의 위험성이 있다. 전체적인 합병증의 빈도는 저자에 따라 0.1-7.4% 정도로 보고되고 있다[8]. 또 배양 시간이 1-2주 정도 걸리기 때문에 염색체 분석 결과에 따라 임신 종결 유무를 결정하기에 어려움이 있고, 산모에게 여러 가지 위험 부담을 줄 수 있다는 단점이 있지만 그 이외에는 안전성과 정확성이 여러 가지 면에서 입증되고 있다.

양수를 이용한 산전 진단의 가장 흔한 적응증은 고령 산모로 Dacus 등[9]은 63.9%, Caron 등[10]은 70.9%를 보고하였다. 연령이 증가할수록 염색체 이상의 빈도는 증가하는데 35세 산모의 경우 Down 증후군 빈도는 1/385, 염색체 이상 빈도는 1/204로 25세 산모보다 각각 3배, 2.3배로 높아서 35세 이상 산모에서 특히 권장되고 있다. 본 연구에서도 고령 산모의 적응증이 1159예(45.9%)로 다른 적응증에 비해 가장 높은 빈도를 보였다. 1980년대 중반까지는 국내외 연구에서 양수 천자의 적응증으로 고령 산모의 비가 가장 높아 약 60-80%를 차지하였으나, 1980년대 중반 이후부터는 점차 줄어 들어 2000년 이후 보고에 의하면 30-40%의 빈도를 나타내고 있다[6-8]. 이는 최근 산전 유전 질환의 선별 검사로 모체 혈청을 이용한 검사가 확산되어 보편화됨에 따라 산모 혈청 표지자 검사의 이상으로 인한 양수 천자의 비율이 증가하고 있기 때문이라는 보고가 있다[3, 11].

현재 모체 혈청 표지자 검사는 태아의 염색체 이상, 특히 다운 증후군을 산전 진단하기 위해 이용되는 가장 일반적인 선별 검사법이다. 1984년 Merkatz 등[12]이 혈청 알파 태아 당단백이 태아의 염색체 이상 특히 Down 증후군을 갖는 임산부에서 낮게 나타남을 보고한 이래 임신 중기의 모체 혈청에서 시행한 생화학 표지자의 측정값이 태아의 이상이 동반된 경우 특이적인 증감의 양상을 나타낸다고 알려 졌다[13]. 모체 혈청 삼중 표지자 선별 검사는 적용하는 기준치에 따라 Down 증후군의 발견율 및 위양성의 차이를 나타내는데 선별 검사상 비정상 소견을 보이는 경우가 양수 천자술을 시행하는 가장 흔한 적응증이 된다고 한다. 본 연구에서는 고령의 임산부로 의뢰된 경우 다음으로 양성 모체 혈청 표지자 소견이 755예(29.9%)로 많이 나타났다.

또 초음파 검사상 이상 소견으로 의뢰된 경우가 238예(9.4%)로 나타났는데, 1985년 Down 증후군을 의심하게 하는 초음파 소견으로 태아 경부 투명대 비후가 소개된 이후[14] 염색체 이상에서 특징적으로 볼 수 있는 여러 가지 초음파 소견을 발견되었다. 이렇듯 최근 초음파 검사는 산전 관리에서 필수적인 검사이며 특히 산전 유전학 검사를 위한 선별 검사로 그 중요성이 증가되고 있다고 한다[11]. 태아 경부 투명대 비후 이외에 수신증, 장 음영증가, 짧은 장골, 선천성 심질환 등의 특징적인 초음파 소견을 이용하여 현재는 Down 증후군의 65-75%를 진단할 수 있게 되었으며, 위양성율은 5-15%정도라는 보고가 있다[15]. Vintzileos 등[16]은 Dwon 증후군을 진단하는데 있어 초음파 검사의 민감도를 높게는 87%까지 보고하였고, Bromley 등[17]의 연구에서는 고위험군에서 65%정도로 보고하기도 하였다. 또 Yagel 등[18]은 산모 혈청 표지자 선별검사와 초음파 검사시 이상 소견이 있는 산모를 대상으로 한 연구에서 92.2%의 Dwon 증후군을 보고하여 염색체 이상에 대한 산전 검사에서 초음파 검사의 중요성을 알 수 있다.

본 연구에서는 초음파 검사상 이상 소견으로 양수 천자를 시행한 238예 중 13예에서 (5.5%) 염색체 이상이 발견되었다. Hsieh 등[19]은 초음파상 이상 소견이 의심되어 양수 천자를 시행한 148예 중 30예에서 염색체 이상이 나타나 20.3%의 높은 빈도를 보고하였고, 국내에서는 양 등[4]의 보고에서 7.9%, 김 등[20]에서 7.0%로 나타났으며, 이 등[11]에서는 12.5%로 보고되고 있다. 이러한 결과는 앞에서 언급한 것처럼 초음파 장비의 발달로 태아의 이상 여부 가능성을 진단하는 정확도가 향상되었다는 것을 의미하며 지속적인 장비의 개발로 산전 관리

에서 초음파상 소견이 차지하는 비중은 점차 높아질 것으로 예상된다.

양수 천자술은 현재 세포 유전학 기술의 발달로 99%에서 세포 배양의 성공률을 보이고 있으며, 초음파의 해상력 증가, 양수 천자 방법에 대한 경험이 축적되면서 보다 빠른 시간내에 태아의 염색체 이상에 대한 결과를 확인할 수 있게 되었다. 양수 내 세포의 세포 유전학 분석은 모든 경우의 99%이상에서 태아의 상태를 반영하나[7] 이들 결과의 임상적인 해석과 항상 일치하지는 않는다. 양수 천자를 이용한 산전 세포 유전학 결과에 따른 염색체 이상아의 진단은 National Institute of Child Health and Human Development(NICHD)에서는 4.3%로 보고하고 있으며[21], 보고자에 따라 약 1.0-6.3% 정도의 차이를 보인다[4]. 본 연구에서 염색체 이상은 4.4%로 NICHD의 보고와 비슷한 빈도를 나타내었다. 또 염색체 이상을 보인 110예서는 수적 이상이 38예(34.5%), 구조적 이상이 65예(59.1%), 모자이시즘이 7예(6.4%)로 나타났는데 최 등[22]에 따르면 양수 세포를 이용한 산전 검진 결과에서 수적 이상이 49.0%, 구조적 이상이 50.5%로 이는 국내외의 다른 보고와 유사한 결과였다고 한다.

어떠한 산전 유전 검사도 완벽하지 않으며, 그러므로 태아에 대한 보다 정확한 진단을 위해서 지속적인 침윤 검사법에 대한 경험이 필요할 것이다. 위와 같은 연구 결과로 염색체 이상아를 출산할 가능성이 높은 산모를 대상으로 시행하는 임신 중기 양수 천자는 최근 증가하는 유전 질환의 발생 빈도를 고려할 때 매우 중요한 진단법이며, 이에 지난 8년간의 미즈메디에서 시행한 산전 세포 유전학 분석 결과는 이와 같은 산전 진찰 및 유전 상담의 중요한 자료로 활용될 수 있을 것이라 사료된다.

국문초록

목 적: 양수 천자를 이용한 세포 유전학적 결과와 산전 유전 진단의 적응증의 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 지난 2000년부터 2007년까지 8년간 미즈메디 병원 산부인과에 내원한 산모 중 산전 유전 진단의 적응증에 해당되어 양수 천자를 시행한 2,523예에 대하여 세포 유전학적 검사 결과를 종합 분석하였다.

결 과: 양수 천자를 시행한 2,523예의 적응증은 고령의 산모가 1159예(45.9%)로 가장 많았으며, 다음으로 양성 산모 혈청 표지자가 755예(29.9%)로 많았다. 염색체 핵형 분석 결과로는 정상 핵형이 2,413예(95.6%)였으며, 염색체 이상을 보인 경우가 110예(4.4%)였다. 염색체 이상을 보인 110예에서는 수적 이상이 38예(34.5%), 구조적 이상이 65예(59.1%), 모자이시즘이 7예(6.4%)로 나타났다. 위의 110예의 염색체 이상을 적응증에 따라 분석한 결과에는 고령의 산모로 의뢰된 경우가 40예(36.4%)로 가장 많았으며, 양성 산모 혈청 표지자가 36예(32.7%)로 많았다.

결 론: 양수 천자는 산전 진단에 있어서 효과적인 방법이다. 이에 고령 산모, 산모 혈청 표지자 검사 그리고 초음파 소견과 같은 적응증은 태아의 염색체 이상 등을 예측하기 위한 산전 세포 유전학적 진단에 효과적인 요인이 된다. 이에 지난 8년간의 미즈메디에서 시행한 산전 세포 유전학 분석 결과는 산전 진찰 및 유전 상담의 중요한 자료로 활용될 수 있을 것이라 사료된다.

참고문헌

1) Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. Ann Hum Genet 1974;37:359.
2) Schartz F. Eine besondere art von ein seitiger polyhydramnic mit anderseitiger oligohydraminie bei zwilingen. Arch Gynaekol 1882;19:329.
3) Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1996;1:383-5.
4) Yang YH, Won HK, Kim SK, Park YW, Cho JS, Kim IK, et al. Prenatal genetic diagnosis in 2,000 amniocenteses. Korean J Obstet Gynecol 1999;42:65-71.
5) Gerbie AB, Ellas S. Technique for midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Semin Perinatol 1980;4:161-3.
6) Tabsh KM, Lebherz TB, Crandall BF. Risk of prophylactic anti-D immunoglobulin after second-trimester amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1984;149:225-6.
7) Lee SH, Park YS, Chang JH, Moon ZS, Seo SH, Park YS, et al. A clinical review of midtrimester amniocentesis. Korean J Obstet Gynecol 2002;45:1133-40.
8) Park SY, Moon JB, Kim HS, Kim KA, Kim YS, Lee HN. Clinical Analysis of 501 cases of mid-trimester genetic amniocentesis. Korean J Obstet Gynecol 2004;47:2051-4.
9) Dacus JV, Wilroy RS, Summit RL, Garbaciak JA, Abdella TN, Spinnato JA, et al. Genetic amniocentesis:A twelve year's experience. Am J Med Genet 1985;20:443-52.
10) Lorraine C, Fredrique T, Louis D. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis:Over 20 years of cytogenetic analysis in one laboratory. Am J Med Genet 1999;82:149-54.
11) Lee HJ, Choi H, Ko JK, Lee CM, Cho YK, Kim BL, et al.

Clinical review of midtrimester amniocentesis. Korean J Obstet Gynecol 2005;48:58-65.
12) Merkatz IR, Nitowsky HM, MAcri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomeal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-94.
13) Kim JM, Sim AS, Lee EH. Amniotic chromosomal analysis in pregnant women identified by triple-marker testing as screen positive. Korean J Lab Med 2006;26:123-30.
14) Benecerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome.Am J Obstet Gynecol 1985;151:1078-9.
15) Thomas D, Shipp, Beryl R, Bennacerraf. Second trimester altrasound screening for chromosomal abnormalities. Prenat Diagn 2002;22:296-307.
16) Vintzileos AM, Egan JFX. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1995;172:837-44.
17) Bromley B, Shipp TD, Benacerrraf BR. Genetic sonogram scoring index: accuracy and clinical utility. J Ultrasound Med 1999;18:523-8.
18) Yagel S, Anteby EY, Celnikier DH, Ariel I, Chaap T, Neriah ZB. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the 'triple test'and maternal age in the diagnosis of trisomy 21:A retrospective study. Am J Obstet Gynecol 1998;178:40-4.
19) Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, et al. Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. J Formos Med Assoc 1992;91:276-82.
20) Kim HJ, Lee SM, Kim EJ, Cho EN, Park SY, Kang KH, et al. A review of prenatal cytogenetic analysis in 2942 midtrimester amniocentesis. Korean J Obstet Gynecol 2001;44:1109-14.
21) NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. JAMA 1976;236:78-190.
22) Choe J, Choi YM, Hwang DY, Jun JK, Oh SK, Moon SY, et al. Multicenter trial of aberration of chromosomes in abortuses, chorionic villi, amniocytes, and fetal blood cells. Korean J Obstet Gynecol 2000;43:1200-6.