

산전선별검사를 통한 35세이상 산모 다운증후군 양성률 비교 평가

오택민¹, 김가연², 이영기^{1*}

¹단국대학교 임상병리학과, ²단국대학교 치위생학과

Down syndrome in women aged more than 35 Years positive detection rates

Taek Min Oh¹, Ga-Yeon Kim², Young ki Lee^{1*}

¹Department of Biomedical Laboratory Science, Graduate School, Dankook University

²Department of Dental Hygiene, Dankook University

요약 최근 사회적으로 결혼연령이 높아짐에 따라 고령산모가 증가하면서 생화학적 표지물질을 이용한 다운증후군 선별검사는 산모들에게 필수적인 검사가 되었다. 다운증후군 임신을 진단하는 과정은 선별검사에서 고위험군으로 보고 되면 용모막 용모생검이나 양수검사 같은 침습적 검사를 통해 염색체 분석을 하는 단계로 진행이 되는데 이러한 확진검사는 비용이 많이 들고 태아손실의 위험도가 높다. 따라서 위험도는 낮고 다운증후군 발견율이 높은 선별검사를 선택하여 불필요한 침습적 검사를 줄여 산모와 태아의 위험도를 낮추는 것이 중요하다. 본 연구는 2018년 용인의 임상검사기관에 산전선별검사를 의뢰한 17세부터 46세까지 총 36,436명을 대상으로 triple test(185명), quad test(3,629명), integrated test(18,932명), sequential test(13,690명) 4가지 검사를 direct sandwich, indirect sandwich 기술을 이용한 Time-resolved fluoroimmunoassay 방법과 sandwich 방법을 이용한 면역측정 방법을 사용하여 35세 미만과 35세 이상 산모의 다운증후군 위험도를 분석하여 산모 연령이 증가함에 따른 양성률의 차이를 확인하였다. 검사결과 전체 산모의 다운증후군 고위험군은 triple test 36명, quad test 408명, integrated test 1,441명, sequential test 924명 이었다. 이중 35세미만 산모의 고위험군은 triple test 7명(3.8%), quad test 141명(3.9%), integrated test 644명(3.4%), sequential test 430명(3.4%)이었고, 35세이상 산모의 고위험군은 29명(15.7%), 267명(7.4%), 797명(4.2%), 494명(3.6%)으로 나타나 35세이상 산모가 훨씬 높은 고위험군을 나타내었다. 임상에 있어서 35세 미만과 35세 이상 산모의 위험도 분석을 한 연구는 국내외에 거의 희박하므로 본 연구는 향후 국내외의 많은 검사기관들과 예비 산모들에게 다운증후군 위험의 예방과 치료를 위한 매우 유용한 기초 자료가 될 것으로 생각된다.

Abstract With the increasing age of motherhood in recent years, attributed to late marriages due to social or environmental factors, the Down's syndrome screening test using biochemical markers has become essential for pregnant women. The process of diagnosing Down's syndrome pregnancy in the high-risk group subjects involves chromosomal analysis, which is performed on samples obtained through invasive procedures such as chorionic biopsy or amniotic fluid. Thus, to reduce unnecessary invasive tests and lower the risk to mother and fetus, it is important to identify a screening test with low risk and high Down's syndrome detection rate. Recently, as the average age of mothers has increased, numerous inspection agencies have classified high-risk mothers as women over the age of 35 years. This study evaluated a total of 36,436 pregnant women aged between 17 to 46 years, and who requested prenatal screening at an inspection agency in Yongin in 2018. Test (13,690 people) Four tests were conducted by applying the time-resolved fluoroimmunoassay method using the direct sandwich and indirect sandwich technology, and the immunoassay method using the sandwich method. We aimed to confirm the difference in positivity rate with increasing age of the subjects. We believe that in future, data obtained from this study will be very useful for the prevention and treatment of Down's syndrome risk at varied inspection institutions, and for prospective mothers.

Keywords : Down Syndrome, Prenatal Screening and Diagnosis, Pregnancy of Advanced Maternal Age, Integrated Test, Sequential Test

*Corresponding Author : Young Ki Lee(Dankook Univ.)

email: pp99pp@dankook.ac.kr

Received March 9, 2021

Revised April 29, 2021

Accepted June 4, 2021

Published June 30, 2021

1. 서론

최근 최근 평균 결혼연령이 점차 높아짐에 따라 출산율은 감소하고 출산연령이 점점 높아지면서 고위험 출산율도 같이 증가하고 있다. 과거 산전진단검사가 시행되기 전에는 산모나이가 35세가 넘는 경우에는 다운증후군검사를 하기 위해 검사결과의 정확도가 높은 용모막 용모생검과, 양수천자 검사가 강조되었으나 검체 채취과정에서 유산의 위험성이 높기 때문에 그만큼 숙련된 전문기술을 요구되어 일반인들이 접근하기 어려운 검사였다. 그러나 1980년대 보고된 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)의 감소와 다운증후군의 관련성은 다운증후군의 위험도 분석을 35세 이상의 산모뿐 아니라 일반산모에서도 가능하게 하였다[1].

산전선별검사의 발전으로 인하여 모체 혈청에서 태아와 관계가 있는 특정 물질을 분석함으로써 검사가 이루어지고 결과에 따라 용모막 용모생검이나 양수천자를 시행할 수 있다는 장점이 있다[2]. 1930년대에 다운증후군과 산모나이가 연관성이 있다는 것이 보고된 이후 산모나이에 따른 다운증후군 선별검사법이 도입 되었고[3] 1980년대에 모체 혈청과 AFP 수치 감소가 다운증후군의 임신과 관련이 있다고 알려진 이후[4] 많은 발전이 거듭되어 임신중기에 모체 혈청의 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP), 인간용모성선 자극호르몬 (human chorionic gonadotropin, hCG)과 에스트리올(estriol, uE3)을 이용한 triple test[5]와 inhibin-A 검사를 추가한 quad test[6]가 많이 사용되고 있다.

Triple test는 다운증후군 아이를 임신한 산모의 혈청내 hCG 수치가 증가하고 uE3 수치가 감소한다는 연구결과를 토대로 AFP, hCG, uE3 3가지 생화학적 표지자와 산모, 나이, 체중을 산전선별검사에 이용하게 되면서 다운증후군 발견율이 60% 이상으로 증가하였다[7]. 또한 산모 혈청내 inhibin A의 증가가 임신중기의 다운증후군을 임신한 산모와 관련성이 있음이 보고된 이후 triple test 검사에 inhibin A를 추가한 quad test가 산전선별검사에 이용하게 되었다[8]. 산모 혈청내 inhibin-A 수치는 임신 14주부터 점차 감소하면서 임신 17주쯤에 최저점에 도달하게 된 후 임신주 수가 증가할수록 점차 상승하는 경향을 보이는데, 많은 연구에 의하면 다운증후군의 경우 inhibin-A 증가율이 정상인의 약 2배 정도라고 보고되고 있다[9]. 하지만 에드워드스증후군, 파타우 증후군인 경우 inhibin-A의 변화가 특별히 크지 않아 아직까지 이들의 검진에는 사용되지 않고 있다.

Triple test의 경우 우리나라 많이 이용되었으나 2005년부터 quad test의 보험급여가 시작되면서 국내의 검사기관에서 거의 이용하지 않게 되었다. Triple test의 경우 발견율이 60%였던 것에 반해 quad test의 경우 80%를 보이면서[10] 대부분의 관련 검사기관들에서 가장 많이 이용하는 검사법이 되었다. 또한 과거 1990년대에 후경부 투명대(nuchal translucency)와 다운증후군 간의 관련성이 있다고 보고 되었는데[11] 임신 초기에 pregnancy associated plasma protein A(PAPPA)와 인간용모성선 자극호르몬 human chorionic gonadotropin(hCG)를 검사하고 임신중기에 사중표지자검사 AFP, hCG, uE3, Inhibin A를 함께 분석하는 integrated test, sequential test 통합 선별검사법이 여러가지 중에서 수행능력이 가장 뛰어나다는 보고가 있으며[12,13] 5%의 위양성률과 92~93%의 다운증후군 발견율로 quad test 보다 높은 발견율을 나타낸다고 하였다[14-16].

최근 산모의 평균연령이 높아지면서 많은 검사기관에서 35세 이상을 고위험산모로 분류하고 있는데, 본 연구에서는 triple, quad, integrated, sequential test를 의뢰한 전체 산모들 중에서 35세 미만 산모와 35세 이상 산모로 분류하여 direct sandwich, indirect sandwich 기술을 이용한 Time-resolved fluoroimmunoassay 방법과 sandwich 방법(chemiluminescent immunoassay)을 이용한 면역측정 방법을 사용하여 35세를 기준으로 한 산전선별검사를 통해 다운증후군 양성률의 차이를 비교·평가하고자 하였다.

2. 본론

2.1 재료 및 방법

2.1.1 연구 대상

본 연구는 2018년도 1월부터 12월까지 경기도 용인에 위치한 S임상검사기관에 산전선별검사인 triple, quad, integrated, 그리고 sequential test 검사를 의뢰한 34,242명의 산모를 대상으로 하였고, 분석 연령은 17세부터 42세까지, 분석 태령은 10주에서 24주까지였다(Table 1).

Table 1. Types of prenatal screening test

| Prenatal screening Test | Markers | Weeks |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| Triple test | AFP+hCG+uE3 | 14+0 ~ 24+0 |
| Quad test | AFP+hCG+uE3+inhibin A | 14+0 ~ 24+0 |
| Integrated test | APPA+NT+AFP+hCG+uE3+inhibin A | 14+0 ~ 24+0 |
| Sequential test | PAPPA+free β hCG+NT+hCG+AFP+hCG+uE3+inhibin A | 14+0 ~ 24+0 |

2.1.2 연구 방법

Triple test 실험 방법은 임신 14주에서 21주 사이에 AFP, total hCG, uE3를 DXI800 장비로 sandwich법 (chemiluminescent immunoassay)을 이용한 면역측정 방법을 사용하여 측정하였고 다운증후군 위험도는 산모 연령, 체중 태아수, 초음파 주수의 값과 각 주수별에 해당하는 중앙값 MoM(Multiple of Median)을 HIT WEB 프로그램으로 분석하였고 cut-off value는 1:270 으로 다운증후군 고위험군을 선별하였다. Quad test는 위 triple test와 같은 방법으로 임신 14주에서 21주 사이에 AFP, Total hCG, uE3를 측정하고 DXI800장비로 sandwich법을 이용한 chemiluminescent immunoassaty 방법을 사용하여 inhibin A를 추가로 측정하였고 다운증후군 위험도는 산모연령, 체중, 태아 수, 초음파주수의 값과 각 주수별에 해당하는 MoM값을 HIT WEB 프로그램으로 분석하였고 cut-off value는 1:270 으로 다운증후군 고위험군을 선별하였다.

Integrated test는 임신 10주~13주 사이에 태아의 NT(목덜미 투명대)두께측정 후 PAPP-A를 Auto delfia 장비로 direct sandwich, indirect sandwich 기술을 이용한 Time-resolved fluoroimmunoassay 방법으로 측정하였고[[14] 14주~20주 사이에는 hCG, uE3, inhibin A를 DXI800 장비로 sandwich법 (chemiluminescent immunoassaty)을 이용한 면역측정 방법을 사용하였고 cut-off value는 각각 1:495 으로 다운증후군 고위험군을 선별하였다.

Sequential test는 임신 10주~13주 사이에 태아의 NT(목덜미 투명대)두께측정 후 PAPP-A와 free β hCG를 Auto delfia 장비로 direct sandwich, indirect sandwich 기술을 이용한 Time-resolved fluoroimmunoassay 방법으로 측정하고 14주~20주 사이에는 hCG, uE3, inhibin A를 DXI800 장비로 sandwich법(chemiluminescent immunoassaty)을 이용한 면역측정 방법을 사용하였고 cut-off value는 각각 1:450 으로 다운증후군 고위험군

을 선별하였다. Sequential test 방법은 위험도를 임신 초기, 임신중기에 각각 보고 하는 방식인데 임신초기에는 PAPP-A, free β hCG, nt 값을 측정하여 위험도 분석을 실시하고 분석 결과가 저위험군으로 판정이 되면 임신중기에 AFP, total hCG, uE3, inhibin A검사를 실시하여 임신 초기, 중기 위험도를 통합 분석하여 위험도를 산출하였다. 만약 임신초기 분석결과가 고위험군으로 판정이 날 경우 임신중기 검사를 실시하지 않고 선별검사를 중지하며 확진검사인 용모막 용모생검이나 양수검사와 같은 염색체 검사를 실시하였다.

2.2 결과

2018년 산전선별검사를 시행한 산모는 17세부터 46세까지 당뇨, 쌍태아 임신, 외국인, 흡연자들의 산모를 제외한 일반 산모로 총 36,436명이었고, 검사종목은 triple test 185명, quad test 3,629명, integrated tset 18,932명, sequential test 13,690명으로 integrated tset가 검사기관들이 가장 많이 선호하는 방법이었다.

본 기관에 의뢰한 35세 이상의 고연령 산모는 각각 105명, 1,293명, 5,307명, 3,797명 이었으며 각각의 중앙값 연령은 33.2, 33.3, 33.5, 33.9세 였으며 평균 분석 태령은 17주 1일, 17주 3일, 17주 4일, 17주 2일 이었다. 검사항목별 MoM 중앙값은 PAPP-A 1.07, free β hCG 1.05, nt 0.99, AFP 1.05, total β hCG 0.92, uE3 0.95, inhibin-A 1.07로 평균 1.00에 가까운 값을 나타내었다.

또한 다운증후군 고위험군 산모들의 MoM 평균값은 PAPP-A 1.03, free β hCG 1.74, NT 1.23, AFP 0.94, Total β hCG 1.87, uE3 0.72, inhibin A 1.92 로 다운증후군을 임신한 산모에서 보이는 PAPP-A감소, free β hCG증가, AFP감소, hCG증가, uE3감소, Inhibin-A이 증가 하는 패턴을 보이며 정상 산모와 차이를 보여주었다(Table 2).

Table 2. Prenatal screening test marker MOM median

| Marker | Nomal | Down high risk |
|------------------|-------|----------------|
| PAPP-A | 1.07 | 1.03 |
| free β hCG | 1.05 | 1.74 |
| NT | 0.99 | 1.23 |
| AFP | 1.05 | 0.94 |
| Total hCG | 0.92 | 1.87 |
| uE3 | 0.95 | 0.72 |
| Inhibin A | 1.07 | 1.92 |

전체 산모중에 다운증후군 고위험군은 triple test 36명, quad test 408명, integrated tset 1,441명, sequential test 924명 이었고 양성률은 각각 19.5%, 11.2%, 7.6%, 그리고 6.7%로 나타났다. 이중 35세 미만과 35세 이상 산모로 구분하여 살펴보면 다운증후군 고위험군에 속하는 35세미만 산모는 triple test 7명(3.8%), quad test 141명(3.9%), integrated tset 644명(3.4%), sequential test 430명(3.4%)의 양성률을 나타내었고 반면 35세이상 산모는 29명(15.7%), 267명(7.4%), 797명(4.2%), 494명(3.6%)의 양성률을 나타내어 35세이상 산모가 상당히 높은 양성률을 나타내었다(Table 3).

Table 3. Positive rate by prenatal screening inspection items

| Total | Triple test N=185 | Quad test N=3,629 | Integrated test N=18,932 | Sequential test N=13,690 |
|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| total positive rate | 36(19.5) | 408(11.2) | 1,441(7.6) | 924(6.7) |
| Positive rate over 35 | 29(15.7) | 267(7.4) | 797(4.2) | 494(3.6) |
| Positive rate under 35 | 7(3.8) | 141(3.9) | 644(3.4) | 430(3.4) |

* Data are number of cases (%)

3. 결론

다운증후군은 신생아에서 가장 흔히 나타나는 삼염색체증(Trisomy syndrome)의 하나로 정상인의 경우 쌍으로 염색체가 이루어져 있지만 다운 증후군 환자는 21번 염색체가 3개로 구성되어 있다[1]. 최근에는 DSCR1이라는 단백질이 21번 염색체에 위치하며 정상인에 비해 1.5배 더 많이 발현되고 해마 신경발생 과정에 영향을 준다는 것이 밝혀졌으며 최근 삼염색체증에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[17].

다운증후군은 35세 이상의 고령 또는 과거력이 있는 산모에게서 호발하며 일반적으로 임신중기 이후 35% 정도가 사산되는 편이며 출산 후에도 기형으로 10세를 넘기지 못하고 사망하는 경우가 많다[8]. 또한 90% 이상이 모계로부터 유전되며 모자이크형, 전좌형, 삼염색체성 다운증후군형등의 3가지로 분류되며 이중 삼염색체성 다운증후군의 90%는 21번 염색체가 산모의 연령이 높아지면서 잘 분리되지 않아 나이와 밀접한 관련이 있는 것으

로 알려져 있다[18].

20대 산모의 다운증후군 아이의 출생 확률은 1:1000 정도인 반면에 35세 산모의 확률은 1:250 이고, 40세 산모는 1:50 이며, 45세 산모의 경우 1:20으로 산모의 연령이 증가할수록 위험도가 증가한다고 보고되고 있다 [19].

본 연구에서도 Table 3와 같이 35세 이상의 산모가 35세미만의 산모보다 양성율이 높은 것을 알 수 있었다.

산전진단검사로 양수검사나 용모막 용모생검을 실시할 경우 전체 다운증후군 신생아 중에 70%가 35세 미만의 젊은 산모에서 태어나며 35세 이상의 산모는 산전에 다운증후군 진단을 할 수 있는 확률이 30%밖에 되지 않는 문제점이 있다[7,19]. 하지만 최근 모체혈청의 상태, 산모의 나이, 인종, 다태아, 체중, 흡연여부, 임신주수 등의 여러가지 요인들을 종합하여 분석하는 산전선별검사 방법이 시행되면서 전체 연령대 산모들의 진단이 가능해지며 산전에 필수적으로 실시하는 검사로 자리 잡았다. 이러한 여러가지 요인들 중에 산모 연령 요인이 결과 값에 가장 높은 영향을 끼치는데 35세를 기점으로 위험도가 급격하게 증가하고 분석태령에 따라 생화학적 인자의 농도가 변화한다. 분석 태령의 산정에는 초음파를 이용하는 경우가 가장 적은 인자 농도의 변화폭을 나타낸다.

한편 산전선별검사는 여러 요인들에 의해 위양성이 나올 가능성이 있는 만큼 산모는 정확성이 높은 선별검사를 선호할 수밖에 없는데 integrated tset는 발견율이 가장 높고 위양성률이 낮은 검사로 잘 알려져 있으며 불필요한 침습적 검사를 줄이고 다운증후군의 발견율을 높이기 위한 방법으로 임신초기 검사와 임신중기 검사가 모두 끝난 후, 두 번의 검사를 통합하여 위험도를 분석하는 방법이다[20].

본 연구에서도 가장 많은 18,932명의 산모가 integrated tset를 의뢰하였으며 여러가지 결과 값을 종합하여 분석하는 만큼 많은 요인에 의해 영향을 받았는데 특히 NT값 측정은 검사자 간의 주관적인 차이가 발생할 수 있어 표준화된 지침이 필요 할 것으로 생각된다 [21].

산전선별검사는 검사기관마다 같은 marker를 측정하는데도 서로 다른 시약과 장비를 사용하기 때문에 검사 결과에 많은 차이가 발생할 수가 있다. 따라서 일반적으로 통용될 수 있는 지표가 필요하고 검사결과를 분석하기 위해 각각의 태령을 대표하는 값들을 선정해야 하기 때문에 한쪽으로 치우친 값들이 반영되는 평균값보다는 중앙값이 훨씬 유리하고 볼 수 있다. MoM 값은 중앙값

의 몇 배에 해당하는지 나타내는 지표로서 다른 실험실 환경과 실험 방법들로부터 동일한 통계적 계산을 하기 위한 필요한 값으로 시약과 장비의 차이로 인해 생기는 문제점을 해결하고 검사결과에 영향을 미칠수 있는 모든 요소들을 보정할 수 있기 때문에 정확성을 유지할 수 있고 위험도까지 계산할 수 있는 장점이 있다[22,23]. 따라서 각 산모의 혈청 표지자를 정상 산모들의 주 수에 따른 중앙값 배수(MoM)를 사용하는 것이 권장되고 있다[24].

Table 2와 같이 본 연구에서 다운증후군 고위험군 산모들의 MoM 평균값은 AFP 0.94, Total β hCG 1.87, uE3 0.72, nhivin A 1.92 로 다운증후군을 임신한 산모에서 보이는 PAPPa 감소, free β hCG 증가, AFP 감소, hCG 증가, uE3 감소, Inhibin A 가 증가 하는 패턴을 보인다고 보고한 Wald 등[6]의 연구결과와 매우 유사하게 나타났는데 국내외의 연구결과가 유사한 것으로 보아 인종에 상관없이 고위험 산모에서의 결과는 일정한 패턴을 보여준다는 것을 알 수 있었다. 각 산모 혈청의 값은 산모의 연령에 따라 다르다고 보고되고 있는데 다운증후군의 경우 AFP uE3 는 약 25% 낮고 hCG 와 Inhibin-A 수치는 정상인의 경우보다 약 2배정도가 높다고 알려져 있다[9].

여러 산전선별검사들이 발전함에 따라 다운증후군의 조기 발견율이 높아지게 되면서 과거 미국 산부인과학회 (ACOG, USA)에서 산모의 연령이 35세 이상일 경우 필수적으로 양수검사를 시행하도록 권유했지만 최근에는 연령과 관계없이 모든 임신부가 20주 이전에 산전선별검사를 하는 것을 권유하고 있으며[25] 이 검사에서 고위험군이 발견된다 하더라도 확진검사에서 다운증후군 음성 검사결과를 받을 수 있어서 산전선별검사의 결과는 의사의 상담이 절대적으로 필요하다[26,27]. 과거에는 35세 이상 산모에게는 실제 양수천자나 용모막 용모생검이 권유되었을 만큼 나이에 의존도가 높았던 게 사실이나 현재는 검사기술의 발달로 훨씬 낮은 위험도를 보이므로 35세 연령의 기준설정은 큰 의미가 없다는 주장도 있다.

그러나 본 연구에서 35세 이상의 산모가 35세미만의 산모보다 훨씬 높은 양성율을 보여주고 있고 현재의 많은 검사기관들이 35세를 기준으로 고령산모를 분류하고 있으며 또한 향후 출산을 감소와 산모의 연령이 점차 증가 할 것으로 예상되는 가운데 본 연구는 많은 임상검사 기관과 예비 산모들에게 다운증후군 위험의 예방과 질병 치료를 위한 유용한 기초자료가 될 것으로 사료된다.

References

- [1] E. Jung, "Prenatal screening for Down syndrome", *Korean Journal of Obstetrics & Gynecology*, Vol.53, No.12, pp.1041-1046, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.5468/kjog.2010.53.12.1041>
- [2] Y. D. Young, "The evaluation of integrated test as an antenatal screening test for down's syndrome in Korea", *Laboratory Medicine Online*, Vol.1, No.1, pp.10-18, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.3343/lmo.2011.1.1.10>
- [3] N. J. Wald, A. Kennard, A. Hackshaw, A. Mcguire, "Antenatal screening for Down's syndrome", *Journal of Medical Screening*, Vol.4, No.4, 181-246, 1997.
DOI: <https://doi.org/10.1177%2F096914139700400402>
- [4] H. S. Cuckle, N. J. Wald, R. Lindenbaum, "Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome", *The Lancet*, Vol.323, No.8383, pp.926-929,1984.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92389-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92389-4)
- [5] N. J. Wald, H. S. Cuckle, J. W. Densem, K. Nanchahal, Royston. P., Chard, T, "Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy", *BMJ* Vol.297, No.883-7, pp.1988.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6653.883>
- [6] Wald, N. J, "Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker", *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, Vol.16, No.2, pp.143-153, 1996.
DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199602\)16:2<143::AID-PD825>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199602)16:2<143::AID-PD825>3.0.CO;2-F)
- [7] Cuckle, howars, Wald, N. J, Lindenbaum, richardh, "Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome", *The Lancet*, Vol.323, No.8383, pp. 926-929, 1984.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92389-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92389-4)
- [8] Van lith, J. M. M, "Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome", *Prenatal diagnosis*, Vol.12, No.10, pp.801-806, 1992.
DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.1970121005>
- [9] Wald, N. J., Rish, Simon., Hackshaw, K. Allan, "Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies", *Prenatal diagnosis*, Vol.23, No.7, pp.588-592, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.627>
- [10] Groome, P. nigel, evans, W. Lee, "Does measurement of inhibin have a clinical role", *Annals of clinical biochemistry*, Vol.37, No.4, pp.419-431, 2000.
DOI: <https://doi.org/10.1177%2F000456320003700401>
- [11] Hussamy DJ, Herrera CL, Twickler DM, McIntire DD, Dashe JS. "Number of Risk Factors in Down Syndrome

- Pregnancies" *Am J Perinatol*. Vol 36, pp.79-85, 2019
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666974>
- [12] R. Bindra, Heath, V., Liao, A, Spencer, K., Nicolaides, KH, "One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies", *Ultrasound Obstet Gynecol*, Vol.20, pp.219-25, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00808.x>
- [13] Brizot, M. L, "Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Vol.102, No.2, pp.127-132, 1995.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09065.x>
- [14] Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017* Issue 3. 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012600>
- [15] Wald, N. J. "First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)", *Journal of medical screening*, Vol.10, No.2, pp.56-104, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1177/2F096914130301000202>
- [16] Wapner, J. ronald, "First trimester screening: the BUN study. In: Seminars in perinatology", WB Saunders, p, pp.236-239, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.05.013>
- [17] C. Y. Choi, et al, "DSCR 1-mediated TET 1 splicing regulates miR-124 expression to control adult hippocampal neurogenesis", *The EMBO journal*, Vol.38, No.14 pp.e101293, 2019
DOI <https://doi.org/10.15252/embj.2018101293>
- [18] Hook, ernest B, "Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages", *Obstetrics and gynecology*, Vol.8, No.3 pp.282-285, 1981.
- [19] H. S. Cuckle, Wald, N. J, THOMPSON, S. G, "Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Vol.94, No.5 pp.387-402, 1987.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb03115.x>
- [20] Saller, N. devereux, Canick, A. jacob, "Maternal serum screening for fetal Down syndrome: clinical aspects", *Clinical obstetrics and gynecology*, 39.4: 783-792, 1996.
- [21] N. J. Wald, H. C. Watt, Hackshaw, A. K, "Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters", *New England Journal of Medicine*, Vol.341, NO.7, pp.461-467, 1999.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410701>
- [22] Malone, D. fergal, "First-trimester sonographic screening for Down syndrome", *Obstetrics & Gynecology*, Vol.102, No.5 pp.1066-1079, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.004>
- [23] Pandya, P. pranav , "Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Vol.102 No.12, pp.957-962, 1995.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10902.x>
- [24] D. M. Strah, P. Maja, Gersak, Ksenija, "Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness in 7096 unselected pregnancies in Slovenia", *Journal of perinatal medicine*, Vol.36, No.2, pp.145-150, 2008.
- [25] ACOG educational bulletin. Adult manifestation of childhood sexual abuse. 2000. number 259, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, Vol.74, pp.311-20, 2001.
- [26] T. S. martin, "Responding to parental concerns after a prenatal diagnosis of trisomy 21", *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, Vol.18, No.1, pp.42-46, 1997.
DOI: <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.015>
- [27] Rose, Nancy C. MD, Kaimal, Anjali J. MD, MAS, Dugoff, Lorraine MD, Norton, Mary E. MD. "Committee on Practice Bulletins—Obstetrics Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine Screening for Fetal Chromosomal Abnormalitie" *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol.136, pp48-69, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084>

오 택 민(Taek Min Oh)

[정회원]



• 2015년 3월 ~ 현재 : 서울 과학연구
소 연구원

<관심분야>

일반미생물, 면역학, 공중보건학

김 가 연(Ga-Yeon Kim)

[정회원]



- 2005년 2월 : 고려대학교 보건대학원(보건학석사)
- 2012년 2월 : 단국대학교 보건대학원(보건학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 단국대학교 치위생학과 교수

<관심분야>

임상미생물학, 보건위생학, 항생제내성

이 영 기(Young Ki Lee)

[정회원]



- 1993년 3월 : 단국대학교 일반대학원 미생물학(이학석사)
- 2000년 8월 : 단국대학교 일반대학원 미생물학(이학박사)
- 2002년 3월 : 텍사스주립대, 연구원
- 2005년 9월 ~ 현재 : 단국대학교 보건과학대학 임상병리학과 교수

<관심분야>

병원미생물, 항생제내성, 보건위생학