

정상 및 불임부부에서의 혈장 동과 아연치에 관한 비교연구

서울대학교 의과대학산부인과학교실

김정구 · 노태성 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

=Abstract=

A Comparative Study of Plasma Zinc and Copper Levels in Fertile and Infertile Couples

J.G. Kim, M.D., T.S. Roh, M.D., S.Y. Moon, M.D., J.Y. Lee, M.D. and Y.S. Chang M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

To estimate the influence of plasma copper and zinc concentration on infertility, we measured copper and zinc levels in plasma of 117 infertile women and 14 infertile men by atomic absorption spectrophotometry from January, 1987 through June, 1987 and the results were as follows.

1. The mean plasma copper level was significantly lower in infertile women than in fertile control women while mean plasma zinc level significantly higher in infertile women than in fertile control women.
2. A significant difference in the mean plasma level between infertile women with tubal and endometrial factor and normal controls was noted.
3. The mean level of copper in plasma of azoospermic patients was significantly higher than in fertile control subjects.
4. In fertile control and infertile women, no diurnal and menstrual cyclic variations in plasma zinc and copper levels were present, respectively. Also, there were no significant correlation between plasma zinc and copper levels in all studied group of subjects.

서 론

동은 인간의 생명과 건강에 기본적인 미량성분으로 효소와 조효소를 통한 신진대사에 관여하며 여러장기의 정상발육에 필수적인 물질로 알려져 있다. 1969년 Rucker 등은 동물실험에서 동이 탄력소(elastin)와 교원질(collegen)형성에 관여하며 십여 종의 단백 함유성분으로 중요장기의 유지와 보존에도 중요한 역할을 한다고 보고 하였다.

인간에서는 동의 결핍은 매우 드물게 나타난다고 보고 되었으나 최근의 연구보고에 따르면

* 본 연구는 1987년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진것임.

준임상적(subclinical)인 동의 부족은 좀 더 흔하게 관찰될 수 있다고 하며 실제로 여러 연구자들에 의해 인간에서의 동의 결핍예가 보고된 바 있다.

동이 인간과 동물에 어떤 영향을 주느냐 하는 문제는 동물실험으로 부터 많은 지견을 얻을 수 있었다. 1979년 Hidioglou는 동의 결핍과 동물의 불임사이에 밀접한 연관이 있음을 보고하였다. 1983년에는 Soltan과 Jenkins에 의해 동의 결핍시에 난관의 조직과 기능에 이상이 초래되고 난자의 이송이 방해된다는 사실이 밝혀지므로 여성의 불임에 동의 중요한 역할을 한다는 이론적 근거가 제시되었다.

한편 남성에 있어서의 동의 역할은 1950년 DeQuatrefages가 증금속들이 살정자적 효과가

있다고 보고한 이후 활발히 연구가 진행되어 왔으며 특히 1983년 Smith등은 불임남성에서 혈장 동치가 의의있게 증가됨을 발견하였다.

아연은 인간의 전립선에서 다른 기관보다 많은 농도로 존재하며 고환의 발육, 정자생성과 정자의 운동성 유지에 필요한 미량성분으로 보고 되었으나 아직 그 정확한 기전은 모르는 상태이다.

1960년 Jameson에 의해 아연이 여성 불임의 원인이 되는 물질이라는 가설이 설정되었고 이후 인간과 동물에서 아연의 기능에 관한 많은 연구보고가 있었다. 그러나 인간과 동물의 불임에 미치는 아연의 역할은 보고자에 따라 그 결과가 달랐다.

이에 저자들은 혈장 동 및 아연과 불임증과의 연관성을 알아보고자 불임증 남녀 및 정상건강인에서 혈장 동과 아연을 원자흡광광도계를 사용하여 측정하였으며, 불임증 환자와 정상대조군의 혈장 동 및 아연의 차이를 비교 검토하고 불임원인, 검체의 채취시간 및 여성 월경주기에 따른 혈장 동 및 아연의 변화를 분석하였다.

연구대상 및 연구방법

1987년 1월부터 1987년 6월까지 불임을 주소로 서울대학교병원 불임상담실을 방문한 불임 부부중 여성측 불임인자를 가진 117명, 무정자증 및 펄정자증을 가진 남성 14명, 총 131명을 대상으로 하였고, 정상대조군으로는 간경화, 결핵, 위궤양환자 및 임신부를 제외한 정상 가임 남성 30명, 정상 가임여성 28명이 포함되었다.

모든 불임환자는 최소한 1년이상 임신을 할 수 없었던 남녀로서 여성에서는 각종 불임검사를 마친 경우는 112예, 진행 중인것 5예 있었다. 여성측에서 불임원인을 보면 배란인자 14명, 난관인자 29명, 자궁내막인자 7명, 자궁경관인자 3

명, 복막인자 18명, 복합인자 31명, 원인불명 불임증 10명이었다.

불임증 분류로 보면 원발성 불임환자군 60명, 속발성 불임환자군 57명이었다. 남성측에서는 펄정자증 7명 무정자증 7명이었다.

대상환자 및 정상대조군의 연령은 남성은 27세부터 45세까지 이었고 여성은 24세부터 41세까지 분포하였다. 불임 여성환자군과 정상 여성대조군의 평균 연령 및 불임기간은 Table 1과 같으며 각 군간에 평균 연령의 유의한 차이는 없었다. 정상 남성대조군 및 불임 남성환자군의 평균 연령 또한 상호 차이가 없었다.

혈장 동과 아연의 측정을 위한 채혈은 1회용 플라스틱 주사기를 사용하여 오전 8시 30분부터 오후 5시 30분까지 시행하였으며 동시에 채혈 당시의 시간과 월경주기일을 정확히 명기하도록 하였다. 혈장 동과 아연의 측정방법은 원자흡광광도계(IL 257)를 사용하여 단순회석법을 사용하여 측정하였다.

분석의 방법으로는 여성 불임환자에서는 불임의 원인별로, 남성 불임환자에서는 무정자증과 펄정자증 환자를 각각 정상대조군과 student t-test를 사용하여 비교 분석하였다. 혈장 동과 아연의 상관관계, 채혈시간 및 월경주기에 따른 상관관계를 알기 위해서는 상관계수와 회귀직선을 구하여 분석하였다.

연구 결과

117명의 여성 불임환자에서의 평균 혈장 동치는 $107.3 \pm 2.38\text{mg/dl}$ 로 정상 여성대조군의 $122.3 \pm 8.48\text{mg/dl}$ 보다 유의하게 낮았으며($p < 0.01$), 속발성 불임환자군과 원발성 불임환자군 사이에 유의한 차이는 없었다.

또한 평균 혈장 아연치는 정상 여성대조군에서 $350.5 \pm 29.48\text{mg/dl}$ 로 여성 불임환자군의 평

Table 1. Clinical characteristics in infertile and normal control women

Study group	Number	Age(yr)	Duration of infertility(months)
		Mean \pm S.E ^{a)}	Mean \pm S.E
Normal control women	28	29.1 \pm 0.62	
All patients with infertility	117	30.2 \pm 0.41	55.0 \pm 4.67
Primary infertility	60	29.5 \pm 0.43	57.4 \pm 5.43
Secondary infertility	57	30.8 \pm 0.29	52.5 \pm 3.58

^{a)}Standard error

Table 2. Plasma copper and Zinc levels in infertile and normal control women

Study group	Copper($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Zinc($\mu\text{g}/100\text{ml}$)
	Mean \pm S.E. ^{a)}	Mean \pm S.E.
Normal control women	122.3 \pm 8.43	350.5 \pm 29.48
All patients with infertility	107.3 \pm 2.38	427.3 \pm 13.44
Primary infertility	107.7 \pm 2.42	413.7 \pm 13.17
Secondary infertility	107.3 \pm 1.69	441.7 \pm 9.50

^{a)}Standard error**Table 3.** Plasma copper and zinc levels in infertile women according to infertility factor

	Number of patients	Copper($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Zinc($\mu\text{g}/100\text{ml}$)
		Mean \pm S.E. ^{a)}	Mean \pm S.E.
Ovulatory factor	14	103.8 \pm 4.35	426.6 \pm 25.55
Tubal factor	29	102.2 \pm 2.80	417.9 \pm 14.35
Endometrial factor	7	115.2 \pm 7.11	461.0 \pm 34.51
Cervix factor	3	114.2 \pm 11.83	464.0 \pm 90.07
Peritoneal factor	18	114.0 \pm 1.14	376.0 \pm 19.01
Combined factor	31	106.2 \pm 3.25	433.5 \pm 26.47
Unexplained	10	104.7 \pm 5.66	389.9 \pm 28.56

^{a)}Standard error**Table 4.** Plasma copper and zinc levels in infertile and normal control men

	Fertile control men	Oligospermia	Azoospermia	Oligo. + Azoospermia
Copper($\mu\text{g}/100\text{ml}$)				
Mean	102.7	102.4	127.2	109.8
S.E. ^{a)}	2.30	5.18	11.04	6.41
n	30	7	7	14
Zinc($\mu\text{g}/100\text{ml}$)				
Mean	436.7	449.5	518.4	459.9
S.E.	23.02	40.48	34.0	29.07
n	30	7	4	11

^{a)}Standard error

균 427.3 \pm 13.44mg/dl보다 유의하게 낮았으며($p < 0.01$) 속발성 불임환자군에서 원발성 불임환자군보다 높은 농도를 보였으나 그 차이는 유의하지 않았다(Table 2).

여성 불임환자중 모든 불임검사를 실시하여 불임의 원인을 규명할 수 있었던 112명의 환자에서 불임요인에 따른 평균 혈장 동과 아연치를 정상 대조군의 것과 비교해 볼때(Table 3), 불임 원인으로 난관인자를 가진 환자군에서 평균 혈장 동은 유의하게 저하되었으나($p < 0.01$), 평균 혈장 아연은 유의하게 상승된 값을 보였다($p < 0.01$).

자궁내막인자가 불임원인으로 의심된 환자군

에서 평균 혈장 아연치는 461.0 \pm 34.51mg/dl로 정상대조군 보다 유의하게 높았으며($p < 0.01$), 복합인자를 가진 환자군에서의 평균 혈장 아연치는 433.5 \pm 26.47mg/dl로 정상 대조군에 비해 유의하게 상승되어 있었다($p < 0.01$).

정상 남성대조군의 평균 혈장 동치는 102.7 \pm 2.30mg/dl이었으며 평균 혈장 아연치는 436.7 \pm 23.02mg/dl를 보였다.

무정자증 환자군에서의 평균혈장 동치는 127.2 \pm 11.04mg/dl로 정상대조군 보다 유의하게 높은 값을 보였으며($p < 0.01$), 평균 혈장 아연치는 정상대조군 보다 증가되어 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

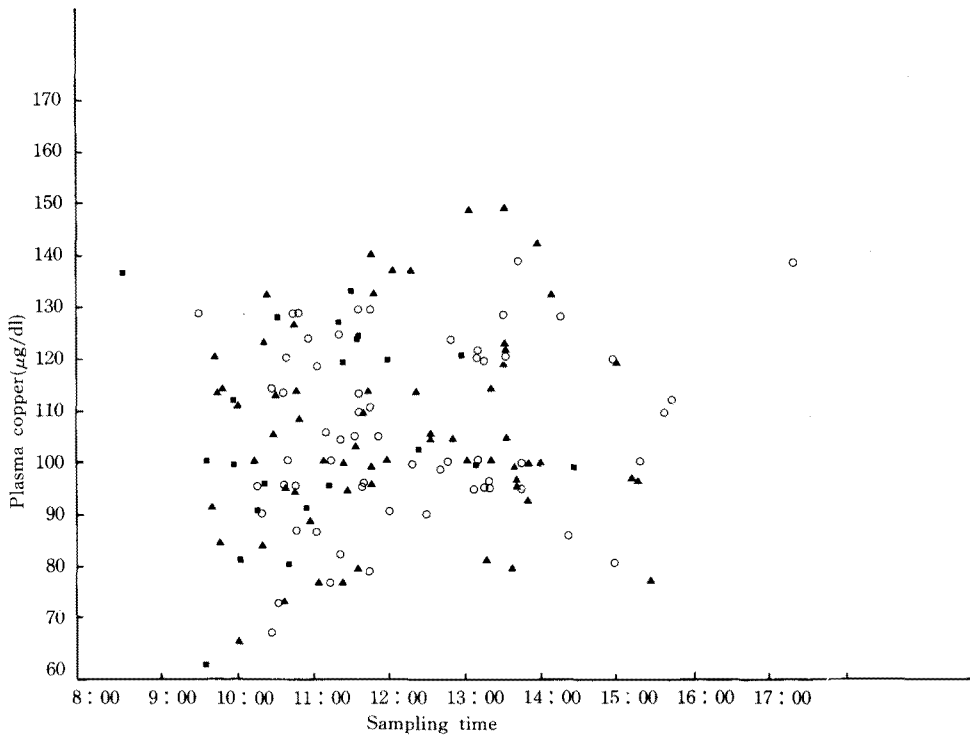


Fig. 1. Variation of plasma copper concentration with sampling time in fertile and infertile women. Fertile women are indicated by closed quadrangles. 1° infertile and 2° infertile women are indicated by closed triangles and open circles, respectively.

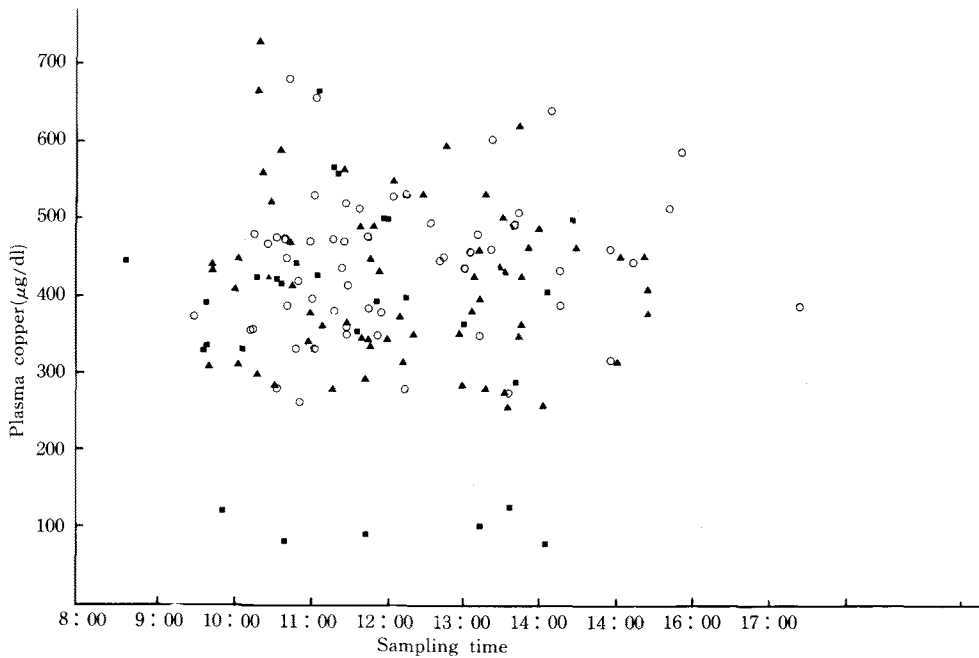


Fig. 2. Variation of plasma zinc concentration with sampling time in fertile and infertile women. Fertile women are indicated by closed quadrangles. 1° infertile and 2° infertile women are indicated by closed triangles and open circles, respectively.

혈장 동과 혈장 아연은 정상대조군과 불임환자군에서 정자밀도 및 운동성과 각각 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

정상 남성대조군, 정상 여성대조군 및 불임환자군에서 혈장 동과 아연치는 채혈시간, 월경주기에 따른 상관관계를 보이지 않았으며 각각의 혈장치 사이에도 상관관계는 없었다(Fig. 1, 2).

고 찰

동은 미량성분으로 인간과 동물에서 불임증과 관련되어 집중적인 연구대상이 되어왔다. 실제로 1959년 Hignett는 동물실험에서 동 결핍 시 가임율이 떨어지며 동의 보충으로 가임율을 높일 수 있었다고 보고 하였다. 1977년 Hunter와 Reddy는 동물실험에서 copper glycinate와 copper sulfate를 투여함으로써 가임율을 현저하게 높였다고 보고하였다.

인간에 있어서의 동의 역할에 대해서 동 성분을 가진 자궁내 장치의 이용과 동의 난관과 자궁내막에 미치는 생리학적 실험으로 부터 많은 정보가 축적되었다. 1972년 Hagenfeldt와 1974년 Lau등은 동이 자궁내막의 효소 활성도에 영향 준다고 하였으며 Brinster는 쥐의 실험에서 blastocyst에 동이 치명적인 독성을 가지고 있다고 보고하였다. 1971년 Chaudhuri는 동이 prostaglandin(PG)의 생성을 촉진하여 자궁과 난관의 수축을 일으킬 수 있다고 하였으며 Forster는 동 이온(Cu^{++})이 PG와 PGF의 내인성 합성을 증가시킨다고 보고하였다.

1981년 Lindblom과 Hamberger는 copper chloride가 난관의 2 근육층에 PGF α 와 같은 양상으로 작용하며 그 작용은 PG의 길항제인 Indomethacine같은 약제에 의해 차단되고 또 PGF α 를 투여함으로써 증진됨을 보고하였다.

또한 동은 10~100uM/ml의 농도에서는 난관의 심한 수축으로 오히려 난자의 이송이 저해됨을 발견하여 난관의 기능이 동의 농도와 밀접하게 연관되어 있다고 보고하였다.

1983년 Soltan과 Jenkins는 동이 결핍되면 난관의 조직과 기능에 이상이 오며 난관의 2 근육층에 직접적으로 영향을 미쳐 난관의 수축이 되지 않아 난자의 이송을 방해하므로 불임이 오게된다고 보고하였다.

저자들의 연구에서는 혈장 동치가 원발성과 속발성 불임환자군에서 모두 유의한 정도로 감

소되어 있었다.

동은 1974년 Rosenthal과 Blackburn에 의해 혈장보다는 혈청속에 유의한 정도로 많이 분포하는 것으로 보고되었다.

본 연구에서 정상 가임 남성에서의 평균 혈장 동치는 $102.7 \pm 2.30mg/dl$, 정상 가임여성에서는 $122.3 \pm 8.43mg/dl$ 으로 Smith등에 의한 정상 남성 혈장 동 평균치인 $92.14 \pm 3.0mg/dl$ 보다 높은 값을 보였으며 Soltan과 Jenkins에 의한 정상 여성 혈장 동 평균치인 $142.6 \pm 5.2mg/dl$ 보다는 낮은 값을 보였다.

또한 저자들의 연구에서 정상 가임남성의 평균 혈장 아연치는 $436.7 \pm 23.02mg/dl$, 정상 여성에서는 $350.5 \pm 29.48mg/dl$ 로 조 등에 의한 정상 남성과 여성에서의 혈청 아연 평균치인 $95.2 \pm 2.6mg/dl$, $105.6 \pm 3.0mg/dl$ 및 Halsted와 Smith에 의한 정상 남성과 여성에서의 혈장 아연 평균치 $96.0 \pm 1.7mg/dl$, $97.0 \pm 2.1mg/dl$ 보다 현저히 높은 값을 보였는데 이는 검체대상의 연령군, 측정방법의 차이등에 기인한 것으로 사료된다.

동은 남성불임과도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려지고 있다. 1950년 DeQuatrefages의 연구보고 이후 많은 실험이 진행되어 1955년 White는 Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} 등이 인간과 동물에서 정자의 운동성에 지장을 준다고 보고하였다.

실제로 1969년 Zipper등은 토끼의 자궁강 내에 동과 아연을 주입시켰을때 불임이 되는 것을 발견하였으며 1974년 Kesserü와 León, 1980년 Holland와 White는 동이 정자에 가장 해로운 영향을 준다고 보고하였다. 그러나 이들이 어떻게 정자에 영향을 주느냐 하는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 이들 금속이 포도당의 이용도를 낮추어 결과적으로 해당작용이 떨어지게 되므로 정자의 운동성에 필요한 ATP(Adenosine-Tri-Phosphate) 형성이 되지않아 살정자적 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.

그러나 1983년 Smith등은 혈장 동치가 불임 남성에서 정상대조군 보다는 통계적으로 유의있는 높은 값을 보였으나 정장(seminal plasma)에서는 차이점이 없다고 보고하였는데 저자들의 연구에서는 무정자증 환자군에서는 혈장 동치가 유의있게 증가되어 상기의 보고자들과 같은 결과를 보였으나 펍정자증 환자군에서는 정상대조군과 차이가 없었다.

아연이 여성불임의 한 원인이 될 수 있는 미

량성분이라는 Jameson의 가설 이후 아연과 불임의 연관성에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다.

1960년 Prasad는 아연 결핍시 고환의 발육이 저하됨을 발견하였고 1966년 Hurley는 동물실험에서 여성불임과 아연이 관련이 있음을 보고하였다. 그후 혈장 아연이 간경화, 활동성 결핵, 위궤양, 심근경색증, Down's증후군 및 임신등의 상태에서 감소된다는 것이 알려졌다.

1976년 Stankovic등은 남성 불임과 관련하여 정자의 운동성과 아연이 밀접한 관계가 있다고 보고하였으며 1977년 Hartoma등은 아연이 DHT (dihydroxy testosterone) 농도와 밀접한 관련이 있으며 실제로 아연을 투여했을때 혈장내 testosterone과 정자의 수가 증가됨을 발견하였다. 그러나 1983년 Smith등은 불임남성과 정상대조군 사이에 통계적으로 의미있는 혈장 아연치의 차이가 없었다고 보고하였으며, 혈장 아연의 농도는 가임 남성군에서만 정자의 수와 관련이 있음을 발견하여 종래의 실험보고와는 상반된 주장을 하였는데 저자의 경우도 이와 유사한 결과를 얻었다.

여성불임과 아연은 관련이 있다고 보고되고 있다. 그러나 1983년 Soltan과 Zenkins는 불임 여성과 정상대조군 사이에 의미있는 아연치의 차이가 없다고 보고하므로 상반된 견해를 보였다. 여성불임증과 혈장 아연과의 관계는 확실하지 않으나 저자의 연구에서는 난관인자 환자군 및 자궁내막인자 환자군에서 유의하게 높은 값을 보였다.

혈장 아연은 월경주기에 따른 변화를 하는데 배란기에 가장 증가한다고 보고되었으나 저자들의 경우엔 혈장 아연 및 동치는 정상대조군과 불임환자군에서 월경주기에 따른 유의한 변화가 없었으며 정상대조군과 불임환자군에서 검체의 채취시간에 따른 유의한 차이도 없었다.

결론적으로 동은 여성 불임에 관여할 수 있는 미량성분으로 생각되며 특히 난관의 기능적 이상을 통하여 그 작용을 나타낼 수 있다고 추정된다. 또한 종래에는 여성 불임과는 관련이 없는 것으로 생각되었던 아연도 자궁내막의 병변이나 난관장애가 있을 때 상승되어 있는 것으로 보아 어떤 특성기전으로 여성 불임에 관여하는 미량성분이 될 수도 있다고 추정된다.

또한 남성 불임중 특히 무정자증 환자군에서 혈장동치는 정상대조군보다 유의하게 증가되어 있는데 이런 동과 아연등의 미량성분의 혈장 농

도와 말초 조직액내의 농도 상관성에 대한 연구가 시행되어야 하리라고 사료된다.

결 론

저자들은 혈장 동 및 아연과 불임증과의 연관성을 알아보고자 1987년 1월부터 1987년 6월까지 불임을 주소로 서울대학교병원 불임상담실을 방문한 불임부부중 여성측 불임인자를 가진 117명, 무정자증 및 필정자증을 가진 남성 14명 및 정상대조군으로 정상 남성 30명, 정상 여성 28명에서 혈장 동과 아연을 원자흡광광도계를 사용하여 측정하며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 불임증 여성에서의 혈장 동치는 정상 여성보다 유의하게 낮았으며 혈장 아연치는 정상 여성보다 유의하게 높았다($p < 0.01$).

2. 난관 인자를 가진 여성 불임증에서 혈장 동치는 정상 여성보다 유의하게 낮았으며($p < 0.01$), 혈장 아연치는 유의하게 높았다($p < 0.01$). 자궁내막 인자의 경우도 혈장 아연치는 정상 여성에서보다 유의하게 높았다($p < 0.01$).

3. 무정자증 환자군에서의 혈장 동치는 정상 남성에서보다 유의하게 높았다($p < 0.01$).

4. 정상여성 및 불임 여성에서 혈장 동과 아연치는 측정시간과 월경주기에 각각 유의한 상관관계가 없었으며 혈장 동과 혈장 아연치 사이에도 유의한 상관관계는 없었다.

5. 정상 남성의 혈장 동치는 정상 여성보다 유의하게 낮은 반면, 정상 남성의 혈장 아연치는 정상여성보다 유의하게 높았다.

REFERENCES

- 이예현, 장윤석 : 정상임신에서의 진통전과 진통중의 혈청 동치와 태아 혈청동치의 비교에 관한 연구. 대한산부회지, 25 : 1445, 1982.
- 조한익, 서진태, 김영기 : 정상인 및 각종환자에서의 혈청 동, 혈청아연 및 마그네슘치에 관한 검색. 임상병리와 정도관리, 2 : 31, 1980.
- Abbasi, A.A., Prasad, A.S., Rabbair, P. and Dumonchelle, G. : *Perimental zinc deficiency in man. J. Lab. Clin. Med.* 96 : 544, 1980.
- Brenner, I. : *The toxicity of cadmium, zinc and molybdenum and their effects on copper metabolism. Proc. Nutr. Soc.* 38 : 235,

- 1979.
- Brinster, R.L. and Cross, P.C. : *Effect of copper on the preimplantation in mouse embryo. Nature.* 238 : 398, 1972.
- DeQuatrefages, M.A. : *Recherches experimentals sur les spermatozoides des hermelles et des tarets. Ann. Sci. Nat.* 13 : 111, 1850.
- Halsted, J.A. and Smith, J.C. : *Plasma zinc in health and disease. The Lancet.* 14 : 322, 1970.
- Hagenfeldt, K. : *Intrauterine contraception with copper T device. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. Contraception.* 6 : 37, 1972.
- Hartoma, T.R. : *Serum testosterone compared with serum zinc in man. Acta Physiol. Scand.* 101 : 336, 1977.
- Hartoma, T.R., Nahoul, K. and Netter, A. : *Zinc, plasma androgens and male sterility. The Lancet.* 2 : 1125, 1977.
- Henkin, R.I. : *Trace metals in endocrinology. Med. Clin. North. Am.* 60 : 779, 1976.
- Hidiroglou, M. : *Trace elements deficiency and fertility in ruminants : A Review. J. Dairy. Sci.* 62 : 1195, 1979.
- Hignett, S.L. : *The influence of minerals and vitamin D on reproductive efficiency in cattle. Int. J. Fertil.* 4 : 133, 1959.
- Hignett, S.L. : *The influence of nutritional female fertility in some of the large domestic animals. Proc. Nutr.* 19 : 8, 1960.
- Holland, M.K. and White, I.G. : *Heavy metals and spermatozoa. Inhibition of the motility and metabolism of spermatozoa by metals related to copper. Fertil. Steril.* 34 : 483, 1980.
- Hunter, A.P. : *Some nutritional factors affecting the fertility of dairy cattle. N.Z. Vet. J.* 25 : 305, 1977.
- Jameson, S. : *Zinc deficiency in malabsorption status. A cause of infertility. Acta. Med. Scand[suppl.]* 593 : 38, 1960.
- Jecht, E.W. and Bernstein, G.S. : *The influence of copper on the motility of human spermatozoa. Contraception.* 7 : 381, 1973.
- Kessera, E. and Leon, F. : *Effect of different solid metals and metallic pairs on human sperm motility. Int. J. Fertil.* 19 : 81, 1974.
- Larsson, B., Ljung, B. and Hamberger, L. : *The influence of copper on the in vitro motility of the human fallopian tube. Am. J. Obstet. Gynecol.* 125 (5) : 682, 1976.
- Lau, I.F., Saksena, S.K. and Chang, M.C. : *Prostaglandin F in the uterine horns of mice with intrauterine devices. J. Reprod. Fertil.* 37 : 429, 1974.
- Lindblom, B. and Hamberger, L. : *Copper and contractility of the human fallopian tube. Am. J. Obstet. Gynecol.* 141 : 398, 1981.
- Olatanbosun, D.A. and Adeniyi, F.A. : *The effect of oral contraceptives on serum copper levels in nigerian women. J. Obstet. Gynecol. Br. Common.* 80 : 937, 1973.
- Parker, M., Humoller, F.L. and Mahler, D.J. : *Determination of copper and zinc in biological material. Clin. Chem.* 13 : 40, 1967.
- Peterson, R.N. and Feund, M. : *ATP synthesis and oxidative metabolism in human spermatozoa. Biol. Reprod.* 3 : 47, 1970.
- Piper, K.G. and Haggins, G. : *Estimation of trace metals in biological material by atomic absorption spectrophotometry. Proc. Ass. Clin. Biochem.* 4 : 190, 1967.
- Prasad, A.S. : *Trace elements and iron in human metabolism. New York, John Wiley and Sons, 1978, p. 296.*
- Rosenthal, R.W. and Blackburn, A. : *Higher copper concentrations in serum than in plasma. Clin. Chem.* 20 : 1233, 1974.
- Rucker, R.B., Parker, H.E. and Rogler, J.C. : *Effect of copper deficiency on chick bone, collagen and selected bone enzymes. J. Nutr.* 98 : 57, 1969.
- Skandhan, K.P., Skandhan, S. and Mehta, Y. B. : *Semen electrolytes in normal infertile subjects. II. Zubc Experimentia.* 34 : 1476, 1978.
- Smith, J.C. et al. : *Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectrometry. Clin. Chem.* 25 : 1487, 1979.

- Smith, R.S. et al : *A comparative study of zinc, copper, cadmium and lead levels in fertile and infertile men. Fertil. Steril.* 40 : 670, 1983.
- Soltan, M.H. : *Maternal and fetal plasma zinc concentration and fetal abnormality. Br. J. Obstet. Gynecol.* 89 : 56, 1982.
- Soltan, M.H. and Jenkins, D.M. : *Maternal and fetal plasma zinc concentration and fetal abnormality. Br. J. Obstet. Gynecol.* 89 : 56, 1982.
- Soltan, M.H. and Jenkins, D.M. : *Plasma copper and zinc concentrations and infertility. Br. J. Obstet. Gynecol.* 90 : 457, 1983.
- Stankovic, H. and Mikac-Devic, D. : *Zinc and copper in human semen. Clin. Chem. Acta.* 70 : 123, 1976.
- Sunderman, F.W., Jr. : *Atomic spectrometry of trace metals in clinical pathology. Hum. Pathol.* 4 : 555, 1973.
- Ulman, G. and Hammerstein, J. : *Inhibition of sperm motility in vitro by copper wire. Contraception.* 6 : 71, 1972.
- V. Studnitz, W. and Berezin, D. : *Studies on serum copper during pregnancy, during menstrual cycle, and after the administration of oestrogens. Acta. Encocrinol.* 27 : 245, 1958.
- White, I.G. : *Toxicity of heavy metals to mammalian spermatozoa. Aust. J. Exp. Biol.* 33 : 359, 1955.
- Zipper, J. et al. : *Metallic copper as an intra-uterine contraceptive adjunct to the "T" device. Am. J. Obstet. Gynecol.* 105 : 1274, 1969.
- Zipper, J., Medel, M. and Prager, R. : *Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. Am. J. Obstet Gynecol.* 105 : 529, 1969.