

تعیین ارتباط بین استعمال سیگار توسط پدر و نسبت جنسیت فرزند

نسرین روزبھانی^۱، فرشته نارنجی^۱، شراره خسروی^۱، مهتاب عطارها^۱، معصومه هاشمی^۲، جمشید مومنی اصفهانی^۳

چکیده

مقدمه: نسبت جنسیت به نسبت تولدهای زنده مذکر به مؤنث اطلاق می‌شود که معمولاً ۱/۰۶ می‌باشد. این نسبت در چند سال گذشته کاهش یافته است. به نظر می‌رسد که یکی از علت‌های این کاهش، سموم و آلودگی‌های محیطی باشد و چون یکی از سموم مهم دود سیگار است این تحقیق با هدف تعیین ارتباط بین استعمال سیگار توسط پدر و نسبت جنسیت فرزندان طراحی شد.

روش کار: تحقیق حاضر یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی می‌باشد که جامعه پژوهش آن را متولدین بیمارستان‌های شهر اراک در تابستان و پاییز ۱۳۸۳ تشکیل می‌دادند. تعداد نمونه براساس $\alpha = 5\%$ و $\beta = 10\%$ ، ۷۱۰ نفر تعیین گردید. برای نمونه‌گیری از روش سرشماری استفاده شد. به این صورت که برای تمام متولدینی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند پرسش‌نامه تکمیل گردید و سپس به سه گروه ۱- پدر غیر سیگاری ۲- استعمال کمتر از بیست نخ سیگار در روز توسط پدر ۳- استعمال بیست نخ یا بیشتر سیگار در روز توسط پدر (حداقل به مدت سه ماه قبل از لقاح در گروه ۲ و ۳)، تقسیم شدند و نسبت جنسی فرزندان در هر گروه تعیین و با هم مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS و شاخص‌های فراوانی، نسبت، میانگین و انحراف معیار و تست‌های آماری کی اس، لون، تی، من ویت نی، مربع کای و خطر نسبی استفاده گردید. در تمام مراحل انجام تحقیق، مفاد بیانیه هلسینکی رعایت گردید.

نتایج: نسبت جنسی در کل نمونه‌ها ۱/۰۴ به دست آمد. این نسبت برای فرزندان پدران غیر سیگاری ۱/۲۷۲ و برای فرزندان پدران سیگاری ۰/۷۷ محاسبه شد. نسبت جنسی فرزندان پدرانی که کمتر از بیست نخ سیگار در روز استعمال می‌کردند ۰/۸۴۶ و برای فرزندان پدرانی که ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار استعمال می‌کردند ۰/۶۰ برآورد گردید. بین سه گروه، از نظر دخترتیا پسر دار شدن، براساس آزمون مربع کای تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ($p < 0.00001$). خطر نسبی در گروهی که کمتر سیگار استعمال می‌کردند ۱/۲۳ و در گروهی که ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار می‌کشیدند ۱/۴۲ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این تحقیق به نظر می‌رسد که استعمال سیگار توسط پدر در حوالی لقاح باعث کاهش نسبت جنسیت می‌شود و با افزایش تعداد نخ سیگار استعمال شده، احتمال کاهش یافتن این نسبت بیشتر می‌شود.

واژگان کلیدی: نسبت جنسیت، جنسیت فرزند، استعمال سیگار توسط پدر

مقدمه

نسبت جنسیت^۴ به نسبت تولدهای زنده مذکر به تولدهای زنده مؤنث اطلاق می‌شود که معمولاً در حدود ۱۰۶ مذکر به ۱۰۰ مؤنث (۱/۰۶) می‌باشد (۱). اما مطالعاتی که طی چند سال گذشته در کشورهای مختلف جهان انجام شده نشان می‌دهد که نسبت موالید مذکر در حال کاهش است (۲، ۳، ۴). به طور مثال این افت

در ناحیه اقیانوس اطلس ۵/۶ مذکر در هزار بوده است (۲). در کشور کانادا طی سالهای ۱۹۹۰-۱۹۷۰ کاهش معادل ۲ درصد در تولد پسرها گزارش شده است (۵). هم‌چنین در آمریکا، دانمارک، هلند، آلمان، انگلستان و کشورهای دیگر قاره اروپا نیز این کاهش مشاهده شده است. اما در بررسی سال ۱۹۹۸ در کشور استرالیا، نسبت جنسی تغییری نکرده بود و هم‌چنین در کشور ایرلند (۱۹۹۹) نسبت تولد پسران بیش از تولد دختران بوده است (۹-۶).

۱- عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی اراک.

۲- کارشناس مامایی.

۳- کارشناس کامپیوتر.

4-Sex Ratio.

از ۲۰ نخ سیگار استعمال می‌کردند نسبت جنسی ۰/۸۲۳ بود (۲۰). استفن^۲ نیز عنوان می‌کند اگر هیچ کدام از والدین سیگار نکشند پسران ۵۵ درصد تولدها را شامل می‌شوند. اما اگر یکی از والدین بیش از ۲۰ نخ سیگار در روز استعمال کند نسبت تولد پسران به ۴۵ درصد کاهش می‌یابد (۲۱).

بر اساس نتایج این تحقیقات به نظر می‌رسد استعمال سیگار توسط پدر در حوالی لقاح می‌تواند بر نسبت جنسی اثر منفی داشته باشد که این اثر بسته به تعداد نخ سیگار استعمال شده، متفاوت است. به علت تعداد کم تحقیقات در این رابطه در جهان و هم‌چنین نبود کار مشابه در ایران و با توجه به اینکه این اثر احتمالاً در نژادهای مختلف متفاوت است این تحقیق را طراحی کردیم تا ارتباط بین استعمال سیگار توسط پدر و نسبت جنسی فرزندان را تعیین کنیم.

روش کار

این پژوهش یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی^۳ می‌باشد که جامعه پژوهش آن را والدین متولدین بیمارستان‌های آیت‌ا.. طالقانی، امام خمینی (ره) و قدس شهر اراک در تابستان و پاییز سال ۱۳۸۳ تشکیل می‌دهند. حجم نمونه براساس $\alpha = 5\%$ و $\beta = 10\%$ فرمول مقایسه نسبت‌ها ۷۱۰ نفر برآورد گردید و برای نمونه‌گیری از روش سرشماری استفاده شد، یعنی تمام متولدینی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند وارد مطالعه شدند تا حجم نمونه تکمیل گردید. مشخصات واحدهای مورد پژوهش عبارت بود از: زنده بودن، تک‌قلویی، سن جنینی ۳۶ هفته یا بیشتر، ظاهر جنسی مشخص، اولین فرزند ناشی از اولین حاملگی

کاهش نسبت جنسی می‌تواند اثرات منفی زیادی در وضعیت تعادل جمعیتی کشورها بر جای گذارد. براساس تحقیقات مختلف مشخص شده است که از بدو تولد تا انتهای زندگی، جنس مذکر بیشتر از جنس مؤنث در معرض خطرات محیطی و بیماری‌ها قرار گرفته و مرگ و میر بالاتری دارد. به طور مثال جنین‌هایی که سقط می‌شوند بیشتر از جنس مذکر هستند (۲). هم‌چنین مردها بیشتر به علت بیماری‌های قلبی عروقی و سوانح جان خود را از دست می‌دهند. در صورتی که نسبت جنسیت در بدو تولد نیز کاهش یابد، عدم تعادل جمعیتی از نظر جنسیت در جوامع مشکل‌آفرین خواهد شد. حال این سؤال مطرح می‌شود که چرا در سال‌های اخیر نسبت جنسیت روبه کاهش گذاشته است؟ در تحقیقات گوناگون بیان شده است که عواملی مانند سن پدر و مادر، رتبه تولد، نژاد، مکان زندگی، فصول، عرض جغرافیایی، زمان لقاح، تغذیه، داروهای تحریک‌کننده تخمک‌گذاری و وضعیت اقتصادی اجتماعی ممکن است بر روی نسبت جنسی مؤثر باشند. هر چند در تأثیر این عوامل هنوز جای ابهام وجود دارد (۱۷-۱۰). یکی دیگر از عواملی که محققان به عنوان علت کاهش نسبت جنسی پیشنهاد کرده‌اند قرارگیری در معرض سموم و آلوده‌کننده‌های محیطی می‌باشد (۱۵، ۱۴). سموم و آلوده‌کننده‌ها بر سیستم تولید مثل مردان، به خصوص کروموزوم Y، اثر منفی بر جای می‌گذارد (۵). محققان یکی از سموم مهم مؤثر بر نسبت جنسی را استعمال سیگار توسط والدین می‌دانند (۱۹-۱۷). فوکودا^۱ طی تحقیقی در کشور ژاپن اعلام کرد که استعمال سیگار توسط پدر یا مادر باعث کاهش نسبت جنسی می‌شود به طوری که اگر پدر و مادر غیر سیگاری بودند نسبت جنسی ۱/۲۱۴ و اگر هر دو بیش

2 -Stephen.

3 -Historical cohort.

1 -Fukuda.

نسبی استفاده شد. اخلاق پژوهش در تمام مراحل تحقیق براساس بیانیه هلسنیک رعایت گردید.

نتایج

براساس یافته‌های پژوهش، میانگین سن مادران نوزادان پسر $21/57 \pm 0/41$ سال و مادران نوزادان دختر $21/44 \pm 0/40$ سال و میانگین سن پدران نوزادان پسر $26/12 \pm 0/40$ سال و پدران نوزادان دختر $25/75 \pm 0/40$ سال بود که براساس آزمون تی تفاوت معنی‌دار آماری بین این میانگین‌ها در نوزادان پسر و دختر وجود نداشت. هم‌چنین تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان تحصیلات، نوع شغل، محل زندگی (از نظر شهر یا روستا) و درآمد سرانه والدین نوزادان پسر و دختر وجود نداشت.

جدول ۱ فراوانی جنسیت فرزند و نسبت جنسی فرزند را برحسب وضعیت استعمال سیگار توسط پدر نشان می‌دهد. بین سه گروه پدران غیر سیگاری، پدر با استعمال کمتر از ۲۰ نخ سیگار و پدر با استعمال ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار در روز، از نظر دختر یا پسر دار شدن براساس آزمون مربع کای تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/0001$) و نسبت جنسی به ترتیب در این سه گروه کاهش یافته بود.

برای تعیین شدت ارتباط از خطر نسبی^۲ استفاده شد که در این مطالعه، بدون در نظر گرفتن تعداد نخ سیگار استعمالی $1/30$ به دست آمد. این خطر در گروه پدر با استعمال کمتر از ۲۰ نخ سیگار در روز، $1/23$ و در گروه پدر با استعمال ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار، $1/42$ برآورد شد.

از لحاظ مدت زمان استعمال سیگار توسط پدر در گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌دار بر اساس آزمون

مادر، تک همسر بودن پدر، عدم در معرض بودن والدین با سموم، حرارت زیاد و استرس شدید در سه ماهه قبل از لقاح، عدم استفاده والدین از مواد دخانی دیگر، مواد مخدر، الکل، عدم استعمال سیگار توسط مادر، عدم ابتلا والدین به بیماری‌های سیستمیک و عدم استفاده از دارو خصوصاً داروهای تحریک کننده تخمک گذاری. در مورد پدران سیگاری، استعمال سیگار حداقل به مدت ۳ ماه قبل از لقاح به طور مداوم، شرط ورود به مطالعه بود. هم‌چنین سن، تحصیلات و شغل پدر و مادر، درآمد خانوار و محل سکونت آن‌ها همسان سازی گروهی شد.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات، پرسش‌نامه‌ای بود که از طریق مصاحبه پرس‌می گردید. این پرسش‌نامه شامل مشخصات دموگرافیک و اطلاعات اصلی شامل جنس فرزند و وضعیت استعمال سیگار توسط پدر (تعداد نخ و مدت استعمال) بود. برای مصاحبه گران قبل از شروع کار نمونه‌گیری، جلسه هماهنگی گذاشته شد و توضیحات لازم جهت انجام مصاحبه و هماهنگی بودن به آنها داده شد. بعد از گرفتن اطلاعات از مادر متولدین و پرکردن پرسش‌نامه، نمونه‌ها به سه گروه ۱- پدر غیر سیگاری ۲- استعمال کمتر از بیست نخ سیگار در روز توسط پدر ۳- استعمال بیست نخ یا بیشتر سیگار در روز توسط پدر تقسیم شدند. سپس تعداد پسر و دختر در هر گروه مشخص شد و نسبت جنسیت تعیین گردید و در سه گروه با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار SPSS انجام شد. برای استخراج نتایج از شاخص‌های فراوانی، میانگین و انحراف معیار^۱ و تست‌های آماری کی اس، لون، تی دانش آموزی، من ویت نی، مربع کای و خطر

2 - Relative Risk.

1 - M- Estimators \pm 2 Std. Error.

تی وجود داشت ($p < 0/00001$). به طوری که پدران نوزادان پسر ۰/۸۴۷ پاکت در سال و پدران نوزادان دختر ۱/۶۵ پاکت در سال سیگار استعمال کرده بودند.

جدول ۱. فراوانی جنسیت فرزند بر حسب وضعیت استعمال سیگار توسط پدر در حوالی لقاح

| وضعیت استعمال سیگار توسط پدر | غیر سیگاری | استعمال کمتر از ۲۰ نخ سیگار در روز | استعمال ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار در روز | کل |
|------------------------------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| پسر | ۲۳۸ (۵۶٪) | ۹۴ (۴۵/۹٪) | ۳۰ (۳۷/۵٪) | ۳۶۲ (۵۱٪) |
| دختر | ۱۸۷ (۴۴٪) | ۱۱۱ (۵۴/۱٪) | ۵۰ (۶۲/۵٪) | ۳۴۸ (۴۹٪) |
| نسبت جنسیت | ۱/۲۷۲ | ۰/۸۴۶ | ۰/۶۰ | ۱/۰۴ |

براساس آزمون مربع کای تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌ها از نظر جنسیت فرزند وجود داشت ($p < 0/00001$).

بحث

براساس نتایج این تحقیق مشخص شد که نسبت جنسیت در سه گروه یعنی گروه پدر غیر سیگاری، پدر با استعمال کمتر از ۲۰ نخ سیگار در روز و پدر با استعمال ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار در روز، به ترتیب کاهش یافته است و از نظر آماری نیز نسبت جنسیت در این سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد. فوکودا و همکاران نیز طی تحقیق تقریباً مشابه در ژاپن به این نتیجه رسیدند که استعمال سیگار توسط پدر و مادر بر نسبت جنسی اثر داشته و آن را کاهش می‌دهد و با افزایش تعداد نخ سیگار استعمال شده، احتمال کاهش یافتن نسبت جنسی بیشتر می‌شود (۲۰). اما آنچه که لازم به ذکر است این است که نسبت جنسی در تحقیق ما نسبت به تحقیق انجام شده توسط فوکودا کاهش بیشتری نشان می‌دهد، به طوری که در تحقیق ما در گروهی که پدر ۲۰ نخ یا بیشتر سیگار استعمال می‌کرد، نسبت جنسی ۰/۶۰ بود ولی این نسبت در تحقیق انجام شده در ژاپن ۰/۹۸۴ گزارش شده است. هم‌چنین نسبت جنسی در گروه پدر غیر سیگاری در تحقیق حاضر ۱/۲۷۲ و در تحقیق فوکودا ۱/۲۱۴ بوده است. این تفاوت در دو تحقیق می‌تواند به چند علت

باشد، از جمله این که در تحقیق فوکودا، بسیاری از عوامل مؤثر بر نسبت جنسی حذف یا همسان سازی نشده است. عوامل مؤثر بر نسبت جنسی که در تحقیقات به آنها اشاره شده است، سن والدین، زنده بودن نوزاد، سن حاملگی، تعداد قل‌ها، رتبه تولد، وضعیت اقتصادی-اجتماعی (درآمد و تحصیلات والدین)، محل زندگی از نظر شهر یا روستا بودن، شغل از نظر در معرض حرارت زیاد و یا سموم قرار داشتن، بیماری‌ها، بعضی از داروها به خصوص داروهای تحریک کننده تخمک گذاری، مواد دخانی غیراز سیگار، مواد مخدر، الکل، استرس‌های شدید روحی، تعداد همسران پدر، فصول سال، عرض جغرافیایی و نژاد می‌باشد (۱۶-۱۰) که در تحقیق فوکودا فقط زنده بودن نوزاد، تعداد قل‌ها و نژاد همسان سازی شده است. اما در تحقیق حاضر همه این عوامل یا همسان سازی گروهی شدند و یا با قرار دادن معیارهای ورود و خروج از تحقیق حذف گردیدند، فقط امکان همسان سازی عامل تغذیه که بعضی از منابع (بیشتر منابع فارسی بدون انجام تحقیق) آن را در این زمینه مؤثر می‌دانند، وجود نداشت. پس یکی از عوامل مؤثر در وجود تفاوت در نسبت جنسی در این دو تحقیق می‌تواند در نظر

که می‌توان به عدم توازن جنسیتی در امر ازدواج و مشکلات نیروی فعال کاری در آینده کشور اشاره نمود. هم‌چنین بعضی از بیماری‌ها که در جنس خاصی شیوع بیشتری دارند نیز با این عدم توازن کم یا زیاد می‌شود. مثلاً نسبت جنسی برای ابتلا به لوسمی در کودکان یک و نیم دختر به یک پسر می‌باشد (۱۹). مشکل دیگری که در این رابطه ممکن است ایجاد شود، رشد بی‌رویه جمعیت می‌باشد. چون در فرهنگ جامعه ما، اغلب خانواده‌ها خواستار حداقل یک فرزند پسر می‌باشند و معمولاً برای رسیدن به این هدف، مرتباً تعداد فرزندان خود را افزایش می‌دهند تا حداقل یک فرزند پسر داشته باشند که موجب رشد روز افزون جمعیت خواهد شد. اگر استعمال سیگار حتی کمتر از میزان به دست آمده در این تحقیق نسبت جنسی را تغییر دهد، مشکلات عدیده‌ای برای جامعه بوجود خواهد آمد. پس با تشویق خانواده‌ها به کاهش استعمال سیگار می‌توان علاوه بر پیش‌گیری از به وجود آمدن مشکلات فوق در جامعه، از خطرات مصرف سیگار نیز آنها را مصون ساخت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد که از این معاونت تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Lopes M L, et al. Fetal and neonatal physiology. 1th edition. London: Sounders; 1998. p. 2470-73.
2. Cunningham F G, et al. Williams obstetrics. 22th ed. New york: Mcgrawhill; 2005. p. 105-8.

نگرفتن تأثیر این عوامل در تحقیق فوق‌کودا باشد. علت دیگر را می‌توان تفاوت نژاد ژاپنی و ایرانی دانست و اینکه ژاپنی‌ها اغلب دارای شیوه صحیح زندگی (از لحاظ تغذیه و تحرک) بوده و این مهم می‌تواند اثرات سمومی، هم‌چون سم سیگار را در بدن آنها کاهش دهد (۱۴). در تحقیق حاضر نیز مانند تحقیق فوق‌کودا با افزایش تعداد نخ سیگار استعمال شده در روز، نسبت جنسی، کاهش بیشتری را نشان داد. که این موضوع نیز بیانگر این است که میزان بیشتر سموم تأثیر منفی بیشتری بر کروموزوم‌های جنسی داشته و چون کروموزوم Y آسیب‌پذیرتر است، بیشتر تحت تأثیر این سموم قرار می‌گیرد. طبق تحقیقات گرت^۱ سلول‌های اسپرمی که کروموزوم Y را حمل می‌کند نسبت به سلول‌های اسپرم حامل کروموزوم X حساسیت بیشتری در برابر تغییرات نامطلوب دارند که توسط سموم ایجاد می‌شود (۱۶). سموم هم‌چنین بر سطح هورمون گونادوتروپین و در نتیجه سطح هورمون تستوسترون در مرد اثر گذاشته و باعث کاهش تعداد اسپرم در مردان می‌گردد (۵).

خطر نسبی در این تحقیق، بدون در نظر گرفتن

تعداد نخ سیگار استعمال شده، $1/3$ به دست آمد که بدان معناست که اگر پدر در سه ماهه قبل از لقاح سیگار استعمال کند $1/3$ برابر بیشتر از پدری که غیر سیگاری است، فرزندش دختر می‌شود. این احتمال در مورد پدر با استعمال ۲۰ نخ سیگار یا بیشتر در روز $1/42$ برابر می‌شود.

آنچه در این تحقیق مهم به نظر می‌رسد، تغییری است که استعمال سیگار می‌تواند در بافت جمعیتی از نظر جنسیت ایجاد کند. این تغییر بافت جمعیتی، مشکلات زیادی در جامعه بوجود می‌آورد

1- Grete.

3. Parazzini F, Lavecchia C. Change in male proportion among newborn infants. *Lancet* 1997; 349: 805- 6.
4. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. A sentinel health indicator? *JAMA* 1998; 279: 1018-1023.
5. Dodds L, Armson B. Is Canada's sex ratio in decline? *Canadian Medical Association Journal* 1997; 156(1): 46-50.
6. Parazzini F, Lavecchia C, Levi F, Franceschi S. Trend in male : female ratio among newborn infants in 29 countries from five countries. *Hum Reprod* 1998 ; 13: 1394- 1396.
7. Vander P, et al. Change in male: female ratio among newborn babies in Netherlands. *Lancet* 1997; 349: 804-5.
8. Astolfi P, Zonta LA. Reduced male births in major Italian cities. *Human Reproduction* 1999; 14(12): 3116- 19.
9. Mqller H. Change in male: female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet* 1996; 348: 828- 29.
10. James WH. Sex ratio at birth, latitude, hormones and temperature reply. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001; 55(11): 848- 52.
11. Khoury MJ, Eridkson JD, James LM. Paternal effects on the human sex ratio at birth: evidence from interracial crosses. *Am J Hum Genet* 1984; 36(5): 1103-110.
12. Almagor M, Schwed P, Yaffe H. Male to female ratio in newborns of grand grand multiparous women. *Hum Reprod* 1998; 13(8): 2323-24.
13. Grech V, Agius P, Ventura C. Declining male births with in creasing geographical latitude in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 244- 46.
14. Vartiainen T, Kartovaara L, Tuomis J. Environmental chemicals and changes in sex ratio. Analysis over 25 years in Finland. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(10): 813-15.
15. Jarrell J. Rationale for the study of the human sex ratio in population studies of polluted environments. *Cad Saude Publica* 2002; 18(2): 254-57.
16. Grete BA. Want a boy? Don't smoke, say doctors. 2003; *Health Iafrika.com*. University of Copenhage.
17. Alderete E, Eskenazi B, Sholtz R. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology* 1995; 6(4): 403-8.
18. Adil MM, Kham UA. Offspring sex ratio in smoking. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(8): 442-3.
19. Davies SM, Ross JA. When smoke gets in your sperm. *C3 Newsletter* 2002; 13(2) : 52-3.
20. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T. Parental periconceptional smoking and male: female ratio of newborn infants. *Lancet* 2002; 359(9315): 1407-8.
21. Stephen J. More smoke = fewer sons? *JAWA* 2002; 287(18): 70-72.
22. Obel C, Henriksen TB, Hedegaard M. Periconceptional smoking and the male to female ratio in the offspring-re-assessment of a recently proposed hypothesis. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1): 226 - 7.