

תסמונת דאון וקשת נזקי אלכוהול בעובר – יחסי גומלין בין גנטיקה לסביבה

דר' אריאל טננבאום, המרכז לתסמונת דאון והמרכז לאבחון מוגבלות שכלית והתפתחותית אגף הילדים, המרכז הרפואי הדסה-האוניברסיטה העברית, הר הצופים, ירושלים

2018

הקדמה

תסמונת דאון (ת"ד) היא ההפרעה הכרומוזומלית השכיחה ביותר והסיבה הגנטית המובילה בעולם למוגבלות שכלית והתפתחותית (מש"ה). קשת נזקי אלכוהול בעובר (קנא"ב) היא הסיבה הנרכשת המובילה בעולם למש"ה, וההפרעה השכיחה ביותר שניתנת למניעה. לשתי התופעות הללו אשר נגרמות במנגנונים שונים מאוד יש קווי דמיון והשקה, ואף שנדמה כי אחת מהן היא גנטית בלבד והשנייה היא סביבתית בלבד, ידוע היום שלגנטיקה יש השפעה משמעותית על ההסתמנות של קנא"ב והדבר נכון גם לגבי הסיבה והשפעתה על אנשים עם ת"ד. שני המצבים מציבים בפני היחיד, המשפחה, החברה, הצוות המטפל ומקבלי החלטות אתגרים אתיים מורכבים, כשההתפתחות באפשרויות האבחון והטיפול מעצימים עוד יותר את השאלות הדורשות מענה, ואת הצורך לקבל החלטות במהלך החיים ולבחור בדרך אחת ולא באחרת. במאמר זה אתאר תחילה את ת"ד ואת קנא"ב מהידוע לנו במאות השנים האחרונות ועד למצב בימינו, ובהמשך את שתיהן במעגל החיים של האדם מהזמן שלפני ההיריון והיווצרות העובר ועד לחיים המבוגרים, להשפעות הגנטיות והסביבתיות על המצב החברתי, ההתפתחותי והרפואי, ולסוגיות האתיות אשר עולות במהלך החיים, גם מהתקופה שהאדם שדנים עליו טרם נוצר.

היסטוריה

תסמונת דאון נקראת על שם דר' ג'ון לנגדון היידון דאון, רופא אנגלי שעבר במוסד שבו חסו ילדים ומתבגרים עם בעיות התפתחותיות, נוירולוגיות ופסיכיאטריות מגוונות. במאמרו משנת 1866 תיאר דר' דאון קבוצת חוסים אשר להם תווי פנים מוגוליים על אף שנולדו להורים אנגלים, ולהם בעיות רפואיות והתפתחותיות מגוונות (1). בשנת 1959 התגלה שמדובר בתסמונת גנטית שבה יש עותק נוסף של כרומוזום 21 בתאי הגוף, כלומר שלושה עותקים של אותו כרומוזום במקום שניים (2). ת"ד שכיחה באופן דומה בכל המדינות והעמים מזה שנים רבות. בישראל חיים היום כ-7,000 אנשים עם ת"ד, בארה"ב כ-300,000, ובעולם כולו כ-7 מיליון (3).

קשת נזקי אלכוהול בעובר נגרמת מחשיפת העובר לאלכוהול שאותו צורכת האימא ההרה. האלכוהול הוא רעיל וגורם נזק לרקמות העובר, למערכת העצבים המרכזית והפריפריית ולאיברים רבים, הן מבנית והן תפקודית. התסמונת תוארה לפני מאות שנים במסגרת "מגיפת הגיין" באנגליה, כאשר נשים ששתו גיין במהלך ההיריון ילדו תינוקות עם בעיות גדילה והתפתחות משמעותיות. במהלך השנים התופעה נשתכחה, והאלכוהול הוצג לא רק כמוצר לא מזיק לעובר, אלא אפילו כמועיל להיריון, להרגעת האישה ההרה וכטיפול יעיל בהפסקה של צירים מוקדמים כאשר הוא ניתן בעירוי לווריד (4). יש לציין, שאלכוהול רעיל לעובר בכל שלבי ההיריון, וריכוזו בדם האימא זהה לריכוזו בדם העובר. בתחילת שנות השבעים של המאה העשרים דר' קנת' ג'ונס תיאר את תסמונת האלכוהול בעובר (5), שהיא ההסתמנות הקשה ביותר של קנא"ב, ומאז הרעילות של האלכוהול לעובר מוכרת ומקובלת בעולם הרפואי. שכיחות קנא"ב בקרב יילודים בארצות שונות לא ידוע, אך ההערכות מדברות על שכיחות של למעלה מ-1% בכמה מדינות, ובאזורים אנדמיים היא שכיחה הרבה יותר, למשל בשמורות אינדיאניות בארה"ב ובקנדה. אוכלוסייה נוספת אשר נחקרה ונמצאת בסיכון היא ילדים המועמדים לאימוץ, בעיקר אלו שמגיעים ממזרח אירופה (6).

לפני ההיריון

ת"ד היא כמעט תמיד אקראית. פרט למצבים כרומוזומליים נדירים ביותר, אין לדעת מראש האם לעובר תהיה טריזומיה 21 או לא. גורם סיכון ידוע הוא גיל האימא, בעיקר מגיל 35 שנים ומעלה. אומנם הסיכוי עולה עם הגיל, אך יש לציין שרוב התינוקות עם ת"ד בעולם נולדים לנשים שהן צעירות מגיל 35 שנים וזאת מכמה סיבות אפשריות, כאשר המובילה ביניהן היא העובדה שרוב מכריע של התינוקות בעולם נולדים לנשים צעירות מגיל 35 (7). לעומת ת"ד, קנא"ב היא תופעה אשר ניתנת למניעה באופן וודאי ומוחלט בכל גיל ובכל היריון. בפשטות, אם האם תמנע משתיית אלכוהול בזמן ההיריון, העובר לא ייוולד עם קנא"ב. ככל הידוע היום, אין שום כמות אלכוהול, אף לא המעטה ביותר, אשר נחשבת לבטוחה באופן מלא לעובר. עם זאת ידוע שקיים קשר מסוים בין חומרת קנא"ב לבין כמות האלכוהול הנצרכת, וגם ידוע הנזק הרב שגורמת צריכת אלכוהול בכמות רבה בבת אחת. לכן מתקיימת ההמלצה החד משמעית והיא להימנע לחלוטין מאלכוהול בזמן ההיריון, כבר בתקופה שבה מתכננים היריון. זאת כיוון שכשמגלים את דבר ההיריון, זה עלול להיות מאוחר מידי, שכן העובר כבר החל להתפתח והוא מחובר למחזור הדם של האימא והאלכוהול עלול להגיע ישירות לדמו ולכל איבריו.

מחקרי אוכלוסיה מהשנים האחרונות מגלים קשר אפשרי בין מצב כלכלי חברתי נמוך לבין סיכון יתר לעובר עם ת"ד (8). קשר זה יוצר מצב חדש, אשר מעלה אפשרות להשפעה סביבתית על הסיכון לטריזומיה 21 אולם נכון להיום לא ידוע מהו בדיוק אותו גורם סביבתי אשר משפיע באופן דרמטי על שלבי ההפריה הראשונים ומביא להיריון של עובר עם ת"ד. לעומת זאת הקשר בין קנא"ב לבין מצב חברתי כלכלי נמוך מוכר היטב וזוהי דוגמא מובהקת להשפעה הסביבתית על העובר, החל מימיו הראשונים.

ת"ד וקנא"ב הן לא תסמונות אשר עוברות בתורשה. אולם כשנולד ילד עם ת"ד או קנא"ב במשפחה אנו יודעים שהסיכון לילדים נוספים עם ת"ד או קנא"ב, בהתאמה, עולה באופן משמעותי אך במנגנונים שונים. בת"ד הסיכון לילד נוסף עולה, מסיבה לא ברורה, באחוז אחד נוסף לפחות. יתכן שהמנגנון הוא נטייה לשיבוש שמתרחש בזמן חלוקת התאים. בקנא"ב מדובר בחשיפה לאלכוהול, אשר כבר קרתה בהיריון אחד, ואנו מניחים שהסיכון לחשיפה גם בהריונות נוספים היא גבוהה יותר. בשני המקרים ניתן לבצע התערבות אשר תפחית את הסיכון לילד נוסף עם אותה הבעיה, כאשר בת"ד מדובר בבדיקות שמבוצעות לאחר ההפריה ובמהלך ההיריון עם אפשרות להפסקת ההיריון לפי האבחנה, ואילו בקנא"ב התערבות הנדרשת היא התנזרות של האימא מאלכוהול במהלך ההיריון. בשני המקרים יש צורך במתן מידע עדכני ומקיף להורים, כדי לאפשר להם לקבל החלטות מושכלות לקראת היריון עתידי.

במהלך ההיריון

ת"ד מהווה מטרה מסומנת מובילה לאבחון טרום לידתי. מבחר גדל ועולה של בדיקות דם והדמיה מכוונות לאיתור מוקדם ככל האפשר של טריזומיה 21 בעובר. מדובר בבדיקות סקר, כאשר לצורך אבחנה סופית ניתן לבצע בדיקת סיסי שלייה או מי שפיר (9). הבדיקות האבחנתיות מספקות תשובות חד משמעיות אך עלולות לסכן את העובר ואת האישה ההרה. הסיבוכים של הבדיקות הפולשניות הללו הם נדירים, אך יש לזכור שגם הסיכון לתסמונת דאון הוא נמוך ברוב ההריונות, גם כאשר בדיקות הסקר מעלות חשד לטריזומיה 21. סיכון זה צריך להילקח בחשבון כאשר מתקבלת החלטה, על סמך תוצאות בדיקות הסקר וגיל האם, האם לבצע בדיקה פולשנית כזאת או אחרת. בעשור האחרון נכנסה לשימוש בדיקה לא פולשנית אשר מתבצעת בדם האימא, ומאפשרת לזהות טריזומיה 21 ובעיות כרומוזומליות נוספות במהימנות רבה מאוד תוך מספר ימים, ומבוצעת כבר בשליש הראשון של ההיריון (10). מדובר בבדיקה יקרה אשר לא כלולה בסל הבריאות בישראל, ולא מכוסה על ידי הביטוחים הרפואיים ברוב מדינות העולם. בניגוד לבדיקות

הסקר והבדיקות האבחנתיות המסורתיות, אשר ניתנות לביצוע בישראל במסגרת סל הבריאות, בעידוד הרופאים המטפלים ובנגישות ובזמינות גבוהים, הבדיקה הלא פולשנית והיקרה עלולה לחזק בשנים הקרובות את הקשר בין הסיכון לת"ד לבין מצב חברתי כלכלי נמוך.

לעומת זאת קנא"ב היא תופעה אשר בדרך כלל לא ניתן יהיה לזהות במהלך ההיריון, פרט למקרי קיצון שבהם נראה בהדמיות עובריות פגמים מבניים משמעותיים באיברים שונים. יחד עם זאת כאשר אישה מדווחת ששתתה אלכוהול במהלך ההיריון, בכל גיל היריון ובכל כמות של אלכוהול, יש לקחת בחשבון שמדובר בעובר אשר נמצא בסיכון לקנא"ב. בניגוד לת"ד, אין בידינו כלים לזהות את סיכויי הפגיעות ואת אופיין במהלך ההיריון.

הלידה

ת"ד מאובחנת ברוב המקרים מייד לאחר הלידה. לתינוקות עם ת"ד יש תווי פנים אופייניים, ובנוסף הם עלולים להציג מגוון בעיות רפואיות ובכלל זה מום לבבי, קשיי נשימה, בעיות מבניות במערכת העיכול ובעיות האכלה. נכון להיום רוב הלידות של תינוקות עם ת"ד הן הפתעה להורים ולצוות המטפל. בשנים האחרונות אנו עדים למגמה מסוימת במדינות שונות, שעדיין מוקדם לכמת אותה, של הריונות שבהם החשד לטריזומיה 21 עלה, ובחלקם אף בוצעה בדיקה פולשנית/לא פולשנית אשר אישרה את קיום הבעיה הכרומוזומלית, והאישה החליטה להמשיך את ההיריון. הסיבות לכך עשויות להיות אותן סיבות חברתיות, דתיות ותרבותיות מוכרות, אך יתכן שהשינוי המשמעותי במאפייני החיים של אנשים עם ת"ד מביא למחשבה נוספת לפני החלטה על הפסקת היריון. כשנולדת תינוקת עם ת"ד ההורים והמשפחה כולה עוברים תהליך משמעותי של הסתגלות למצב חדש ולא צפוי. בחלק מהמקרים יש בעיות של היקשרות לתינוקת, דחק אצל ההורים, ודאגה בשל הבעיות הרפואיות אותן התינוקת מציגה (11). במקרים נדירים מתרחש מצב קיצוני של נטישת תינוקות בבתי החולים וסירוב לקחתם הביתה, מתוך החלטה של ההורים ו/או כתוצאה של עצה או הוראה מגורמים משפיעים אחרים. כאמור מדובר בתופעה נדירה בימינו, אך יש לזכור שמדובר במצב אשר היה מקובל וכמעט שגרתי ברחבי העולם עד לפני כמה עשורים. נטישת תינוקות עם מומים ופגמים מבניים היתה מקובלת ומוסדרת, גם בעידוד הצוות המטפל.

לאבחון לאחר הלידה יש השפעה מכרעת על הגדילה וההתקדמות של התינוקות. תוכניות להתערבות מוקדמת אשר כוללות טיפולים שיקומיים כגון פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, טיפול של קלינאית תקשורת ותמיכה במשפחות מסייעות באופן משמעותי להתפתחות בכל המישורים ומחזקות ומעצימות את המשפחות. בת"ד האבחנה נעשית בד"כ מייד לאחר הלידה, וכך אפשר להפנות את המשפחות לתוכניות מתאימות. לעומת זאת, במקרים של קנא"ב, האבחנה עלולה להתאחר מאוד. מאפיינים של קנא"ב ביילוד כגון קפלים אפיקנתאליים אופייניים בעיניים, שפה עליונה שטוחה ודקה, מרחק גדול בין האף לשפה העליונה והשטחה של האזור בין השפה העליונה לאף עשויים להיות עדינים ואף לא להופיע כלל. היקף ראש ומשקל לידה קטנים יחסית מתוארים בקנא"ב אך כמובן לא ספציפיים. לעיתים האימא תדווח על שתיית אלכוהול במהלך ההיריון ואז ניתן להתחיל הערכה ומעקב במכונים מתאימים. חשוב לציין שכיוון שאין בדיקת מעבדה או כל בדיקה אחרת אשר יכולה להראות באופן וודאי שתופעה כזאת או אחרת ביילוד/נובעת מצריכת אלכוהול במהלך ההיריון, בסיס חשוב לאבחנה הוא דיווח של האימא לגבי שתיית אלכוהול בהיריון.

לאבחון קנא"ב יש משמעות ארוכת טווח והשפעה על מהלך חייהם של המאובחנים. אחת מקבוצות הסיכון הידועות והנחקרות הן ילדים אשר אומצו במזרח אירופה והגיעו למשפחותיהן החדשות בצפון אמריקה (12). אחוזים ניכרים מהם מציגים בעיות אשר אופייניות לחשיפה לאלכוהול בזמן ההיריון, כגון עיכוב

התפתחותי, קשיי הסתגלות, מחלות נפש ובעיות למידה מורכבות. בשל מחסור במידע לגבי ההורים הביולוגיים יש קושי להגיע לאבחנה וודאית. הבעיה מורכבת במיוחד בגיל צעיר מאוד, שבו עדיין לא מופיעות בעיות אשר עלולות לצוץ בגיל מבוגר יותר, כגון הפרעת קשב וריכוז או בעיות למידה. זיהוי מוקדם של בעיות ביילודים וביילדים צעירים אשר מחשידים לצריכה אימהית של אלכוהול במהלך ההיריון עלולה לסכן את האימוץ מלכתחילה, וזאת דווקא כאשר התערבות מוקדמת ובכללה מסגרת משפחתית תומכת ואוהבת היא הבסיס לשינוי לטובה של עתיד התינוק/ת המאומצ/ת. למרות שהאלכוהול פוגע בעובר וגורם לנזק שניתן לעיתים לראות סימנים ראשוניים לאחר הלידה, עתיד התינוק/ת רחוק מלהיות נחרץ, לאור העובדה שהתערבות מוקדמת והשפעה סביבתית עשויים להיטיב באופן משמעותי את הגדילה וההתפתחות ולמנוע מתסמינים התנהגותיים ונפשיים להופיע בגיל מבוגר יותר.

בכנס הקנא"ב האירופאי הדו-שנתי שנערך בברצלונה בשנת 2012 דיווח אחד המציגים, שמייד לאחר הכנס הוא זומן להעיד במשפטו של חשוד ברצח. סיבת זימונו היא, שכנראה אימו של החשוד שתתה אלכוהול במהלך ההיריון, והחשוד טוען לשיפוט לקוי ולבעיות אחרות על רקע נזק שנגרם למוחו במהלך ההיריון, ובשל כך אחריותו למעשיו היא מופחתת. שלא כמו בתסמונת דאון שבה קיימת בעיה כרומוזומלית ידועה עם תסמינים מוכרים, קנא"ב כוללת בעיות התנהגות, הפרעות נפש וקשיי התפתחות אשר מופיעים בשכיחות גבוהה יחסית באוכלוסיה הכללית גם ללא קשר לאלכוהול.

מניעה והתערבות

קנא"ב היא תופעה שניתן למנוע אותה לחלוטין, וזאת על ידי התנזרות מאלכוהול בזמן ההיריון. העלאת מודעות בקרב הצוותים המטפלים ותוכניות התערבות ומניעה בקהילה כולה ובקבוצות סיכון עשויים להפחית את התופעה באופן משמעותי, ויש תקדימים לכך ברחבי העולם. דפי מידע, מסעי פרסום, סימון על בקבוקי משקאות וכדומה נהוגים במקומות שונים בעולם וגם בישראל.

הקשר בין כמות האלכוהול שנצרכה במהלך ההיריון קשה למדידה. כמו כן, נשים אשר צרכו כמויות דומות של אלכוהול ילדו תינוקות עם קשת רחבה של נזקי אלכוהול, אך מידת הנזק ואופיו משתנה מיילוד ליילוד. הקושי באבחנה ובביסוס הקשר בין בעיה בתינוק לבין שתיית האלכוהול מקשה על תוכניות המניעה וההסברה.

ת"ד אף היא ניתנת למניעה, אם כי זה מצריך התערבות רפואית אשר תביא להפסקת ההיריון על פי החלטה של ההורים. ביצוע בדיקות הסקר המקובלות היום בישראל ובעולם המערבי, יחד עם בדיקות פולשניות לפי הסיכון המחושב, עשויות להביא לזיהוי של ת"ד ברוב גדול של העוברים. לכאורה מצב זה אמור להוריד באופן ניכר את השיעור של ת"ד בקרב יילודים ברחבי העולם המערבי, אך למעשה יש יציבות מתמשכת בשיעור ובמספר של היילודים עם ת"ד בכל שנה. פרט לעליה של הגיל הממוצע של הנשים ההרות, יש להניח שמדובר בסיבות שהן לא רפואיות או גנטיות, ושיילודים אלה נולדים מתוך החלטה של ההורים להימנע מבדיקות בהיריון, חלקן או כולן, או מהתערבות רפואית להפסקת ההיריון.

יש להניח שבישראל ובעולם כולו יש אנשים רבים עם קנא"ב אשר מעולם לא אובחנו. בעיות כגון הפרעות קשב וריכוז, בעיות התנהגותיות וחברתיות, התמכרויות, הסתבכות עם רשויות החוק, בעיות נפשיות ועוד – כולן עשויות להיות כתוצאה של חשיפה לאלכוהול בזמן ההיריון. כיוון שהתערבות מוקדמת עשויה לשפר ואף למנוע הופעה של חלק מהתופעות הללו, קיימת אפשרות תיאורטית לביצוע בדיקות סקר מקיפות, בקרב יילודים, יונקים, ילדים ובני נוער ולבדוק האם יש סיפור או סימנים גופניים או בעיות התפתחותיות ונפשיות אשר מחשידים לקנא"ב. הסכנה הברורה והמיידיה היא שהילדים עלולים להיות "מסומנים" לכל חייהם, גם אם האבחנה היא בספק או אם התופעה שנצפתה כלל לא קשורה לאלכוהול אך יש קושי להוכיח זאת.

אחד המחקרים שבוצעו באירופה בדק סימנים גופניים של קנא"ב בקרב תלמידי בית ספר במסגרת החינוך הרגיל (13). מדובר בילדים בריאים בד"כ וללא אבחון מוקדם. במחקר זה נמצאו אחוזים לא מבוטלים של ילדים אשר קיים חשד לגביהם לקיומה של קנא"ב. מצד אחד ילדים אלה עשויים להפיק תועלת מהאבחנה אשר תאפשר זיהוי מוקדם של בעיות וקשיים וכך להציע התערבויות מתאימות בהקדם. מצד שני הילדים עלולים לשלם מחיר כבד בשל הסטיגמה שתלווה לאבחנה ולחשד. דוגמא היפותטית סבירה היא ילדה שקיים חשד לגביה שהיא סובלת מקנא"ב אך בשלב זה אין שום תופעה התנהגותית או נוירולוגית מחשידה ויתכן שלעולם לא יופיעו תופעות מעין אלה – האם החשד הזה ימנע ממנה השתלבות במסגרת לימודית יוקרתית יותר או קידום בעבודה עתידית?

הגיל המבוגר

תוחלת החיים של אנשים עם ת"ד עלתה באופן משמעותי בעשורים האחרונים והחציון עומד על 60 שנה ויותר (14). במקביל חל שיפור ניכר באיכות חייהם. כשתינוק/ת עם ת"ד נולד/ת בימינו אנו צופים מעגל חיים עשיר ומגוון, שכולל חיי חברה ותעסוקה ואף תוכניות פרישה לגמלאות, וכל זאת במצב בריאותי משביע רצון. מחקרים שבוצעו בקרב אנשים עם ת"ד ומשפחותיהם מראים שאיכות החיים נתפסת כטובה מאוד (15). כשנולד/ת היום תינוק/ת עם ת"ד אנו מצפים לחיים מלאים. יתכן שמצב חדש זה משפיע על נשים הרות כשהן מחליטות בנושא בדיקות סקר ובדיקות אבחנתיות, ובהמשך האם להמשיך את ההיריון. לפני כמה עשורים תוחלת החיים היתה נמוכה מאוד ורבים מהילדים עם ת"ד לא הגיעו לגיל הבגרות. נשאלת השאלה מה גרם לשיפור המרשים בתוחלת החיים. אין ספק שההתקדמות בטיפול הרפואי היא גורם מוביל לשינוי מבורך זה, ודי אם נזכיר את ניתוחי הלב המוצלחים לתיקון מומים מולדים מקצרי חיים. אך לשינוי הסביבתי מיוחסת ההשפעה המיטיבה והמכריעה בגדילה ובהתפתחות של אנשים אלה. לא ניתן להשוות את מצבם כיום, כשהם גרים בבית עם המשפחה אשר אוהבת ומטפחת אותם ואת מצבם של אלו אשר מגיל הינקות זכו להתנכרות של המשפחה ושל החברה, והושמו במוסדות מבודדים.

קנא"ב באה לידי ביטוי בכל גיל. נמצא קשר בין אלכוהול בעובר לבין מגוון רב של בעיות בגיל המבוגר, ובכלל זה קשיים בתעסוקה, בזוגיות, נטייה להתמכרויות ובעיות הסתגלות. התערבות מוקדמת וסביבה תומכת ישפרו את המצב באופן משמעותי אך לצורך כך יש להגיע לאבחנה, שעלולה להיות מאתגרת ולעיתים גם לאחר בירור מקיף ומעמיק היא תישאר בסימן שאלה, ולא תמיד האבחנה תיטיב עם המאובחנים.

לסיכום, תינוק/ת אשר נולד/ה עם בעיה כרומוזומלית או לאחר חשיפה לאלכוהול במהלך ההיריון - הדין לא נחרץ. סביבת החיים וההשפעה המיטיבה שיש למשפחה, לקהילה שבה היא חייה ולצוות הטיפולי - הם שיקבעו במידה רבה את איכות החיים ואת מהלכם.

ביבליוגרפיה

1. JLH Down, Observations on an ethnic classification of idiots, Clinical Lecture Reports, London Hospital. 1866. 3: 259–262.
2. J. Lejeune, M. Gautier et R. Turpin, Les chromosomes humains en culture de tissus, *C. R. Acad. Sciences 1959*
3. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med.* 2017 Apr; 19(4): 439-447

4. Watring WG, Benson WL, Wiebe RA, Vaughn DL. Intravenous alcohol -- a single blind study in the prevention of premature delivery: a preliminary report. *J Reprod Med.* 1976 Jan; 16(1): 35-8
5. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973 Nov 3; 302(7836): 999-1001
6. Tenenbaum A, Hertz P, Dor T, Castiel Y, Sapir A, Wexler ID. Fetal alcohol spectrum disorder in Israel: increased prevalence in an at-risk population. *Isr Med Assoc J.* 2011 Dec; 13(12): 725-9
7. Ergaz-Shaltiel Z, Engel O, Erlichman I, Naveh Y, Schimmel MS, Tenenbaum A. Neonatal characteristics and perinatal complications in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 May; 173(5): 1279-1286
8. Hunter JE, Allen EG, Shin M, Bean LJ, Correa A, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Freeman SB, Sherman SL. The association of low socioeconomic status and the risk of having a child with Down syndrome, *Genet Med.* 2013 Sep; 15(9): 698-705
9. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 15; 3
10. Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, Tsaliki E, Velissariou V, Carter NP, Patsalis PC. Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Nat Med.* 2011 Apr; 17(4): 510-3
11. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics.* 2005 Jan; 115(1): 64-77
12. Robert M, Carceller A, Domken V, Ramos F, Dobrescu O, Simard MN, Gosselin J., Physical and neurodevelopmental evaluation of children adopted from Eastern Europe. *Can J Clin Pharmacol.* 2009 Fall; 16(3)
13. May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, RobinsonLK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, DeianaL, Buckley D, Ceccanti M. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Sep; 30(9): 1562-75
14. Alexander M, Ding Y, Foskett N, Petri H, Wandel C, Khwaja O. Population prevalence of Down's syndrome in the United Kingdom. *J Intellect Disabil Res.* 2016 Sep; 60(9): 874-8
15. Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Self-perceptions from people with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct; 155A(10): 2360-9