



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΜΗΤΡΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΤΣΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΘΗΝΑ
[ΙΟΥΛΙΟΣ], [2023]

© Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018

Η παρούσα Εργασία καθώς και τα αποτελέσματα αυτής, αποτελούν συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης, αναπαραγωγής και αναδιανομής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και το συγγραφέα της Εργασίας καθώς και το όνομα του ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε.



**ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΩΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Σωτήριος Ν. Μήτρον

Επιβλέπων Καθηγητής:
Dr Νικόλαος Κοτσόπουλος

Αθήνα, Ιούλιος 2023

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Νικόλαο Κοτσόπουλο, για την καθοδήγηση χωρίς την οποία δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του ΠΜΣ «Διοίκηση Οικονομικών Μονάδων» για τις γνώσεις και την εμπειρία που μου μετέδωσαν κατά τη φοίτηση μου στο Τμήμα κάτω από τις πρωτόγνωρες συνθήκες της πανδημίας.

Τέλος ευχαριστώ τη σύζυγο μου Βίκη για την υποστήριξη και την υπομονή της

Αφιερώνεται στη σύζυγο μου Βίκη και τα παιδιά μας Νίκο, Μαριέττα και Ιωάννα.

Περίληψη

Η οικονομική ανάλυση της σχέσης κόστους-οφέλους των υπηρεσιών Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΙΥΑ) δεν έχει ελεγχθεί στη χώρα μας παρότι επηρεάζει καθοριστικά τον προϋπολογισμό της Υγείας. Βασικός λόγος μη ύπαρξης τέτοιων αναλύσεων είναι η πολυπλοκότητα των διαθέσιμων μεθόδων και φαρμάκων που οδηγεί σε δυσκολίες ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Η παρούσα μελέτη θα προσπαθήσει να αποσαφηνίσει τη διενέργεια οικονομικών αναλύσεων στο χώρο της ΙΥΑ στην Ελλάδα ώστε να υπάρξει το μέγιστο όφελος για τους ασθενείς και το κράτος.

Λέξεις – Κλειδιά

Ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, εξωσωματική γονιμοποίηση, οικονομική αξιολόγηση

Abstract

The economic evaluation of assisted reproduction techniques has not been sufficiently studied in Greece even though it affects the healthcare spendings in a significant extent. This is mainly due to the complexity of methods and drugs involved, resulting in difficulties in their interpretation. The present study will try to clarify the methodology regarding economic evaluation in assisted reproduction techniques in Greece aiming to maximise the benefits for patients and the government.

Keywords

Assisted reproduction techniques, IVF, economic evaluation

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	ixx
Κατάλογος Πινάκων	x
Συνοτομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xii
Εισαγωγή.....	1
1. Υπογονιμότητα και θεραπείες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	2
1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία	2
1.2 Αίτια υπογονιμότητας	Error! Bookmark not defined.
1.2.1 Ο γυναικείος παράγοντας.....	3
1.2.2 Ο ανδρικός παράγοντας	6
1.2.3 Άλλοι παράγοντες	9
1.3 Διάγνωση υπογονιμότητας.....	11
1.4 Θεραπεία υπογονιμότητας.....	13
1.5 Μέθοδοι ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	14
2. Νομικό πλαίσιο	19
2.1 Ελλάδα	20
2.2 Ευρώπη.....	25
3. Ηθικά ζητήματα.....	28
3.1 Ηλικία υποβοηθούμενων ατόμων.....	28
3.2 Κρυοσυντηρημένα έμβρυα.....	29
3.3 Παρένθετη μητρότητα.....	29
3.4 Μεταθανάτια αναπαραγωγή.....	30
3.5 Δωρεά γενετικού υλικού	30
3.6 Αναπαραγωγή από ομοφυλόφιλα ζευγάρια και μονογονεϊκές οικογένειες.....	30
3.7 Επιλογή φύλου.....	31
4. Το οικονομικό κόστος της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.....	33
4.1 Κόστος εξετάσεων	33
4.2 Κόστος φαρμακευτικής αγωγής.....	33
4.3 Κόστος θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.....	34

4.4 Ασφαλιστική κάλυψη.....	34
5. Τα οικονομικά της Υγείας και Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	35
5.1 Σημασία της υπογονιμότητας.....	35
5.2 Προσβασιμότητα στις μεθόδους ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.....	35
5.3 Βιωσιμότητα των Συστημάτων Υγείας.....	37
5.4 Quality Adjusted Life Years	38
5.5 Προθυμία πληρωμής-WTP.....	39
5.6 Η προσέγγιση του κόστους ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	40
6. Συστηματική Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας.....	41
7. Ανάλυση οικονομικών επιπτώσεων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.....	60
7.1 Μεθοδολογία ανάλυσης.....	61
7.2 Συλλογή δεδομένων.....	62
7.3 Αποτελέσματα.....	63
Βιβλιογραφία.....	64
Παράρτημα Α: Δημοσιονομικοί παράγοντες κατά ηλικία προσαρμοσμένοι στην επιβίωση και την οικονομική δραστηριότητα (Conolly et al, 2010)	94
Παράρτημα Β: Μοντέλο Conolly et al (2010) με βάση τα στοιχεία για την Ελλάδα.....	95

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1. Διερεύνηση υπογονιμότητας	13
Εικόνα 2. Δημοσιονομική οικονομική ανάλυση κατά Connolly et al. (2010).....	61

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Νομική ρύθμιση της γενικής καταλληλότητας για εξωσωματική γονιμοποίηση στην Ευρώπη.....	27
Πίνακας 2. Κριτήρια PICOS.....	42
Πίνακας 3. Αλγόριθμος έρευνας της βιβλιογραφίας Α.....	42
Πίνακας 4. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας Α.....	42
Πίνακας 5. Επιλογή σχετικών μελετών βιβλιογραφικής έρευνας Α.....	43
Πίνακας 6. Αλγόριθμος έρευνας της βιβλιογραφίας Β.....	52
Πίνακας 7. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας Β.....	52
Πίνακας 8. Επιλογή σχετικών μελετών βιβλιογραφικής έρευνας Β.....	52
Πίνακας 9. Grey search strategy	58
Πίνακας 10. Επιλογή σχετικών μελετών Grey search έρευνας.....	58
Πίνακας 11. Εφαρμογή μεθοδολογίας Connolly et al (2010) στην Ελλάδα.....	63

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΜΙΥΑ	Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
ΕΛΣΤΑΤ	Ελληνική Στατιστική Αρχή
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως
Α.Κ	Αστικός Κώδικας
ν.	Νόμος
π.χ.	Παραδείγματος χάριν
κ.ά.	και άλλα
Ν.Τ	Νοσοκομειακή Τιμή
Χ.Τ	Χονδρική Τιμή
Λ.Τ	Λιανική Τιμή
WHO	World Health Organisation
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EBCOG	European Board and College of Obstetrics and Gynaecology
ΕΑΙΥΑ	Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
IVF	In Vitro Fertilization – Εξωσωματική γονιμοποίηση
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection - Τεχνική Μικρογονιμοποίηση
IUI	Intra Uterine Insemination - Ενδομητρική Σπερματέγχυση
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
QALY	Quality-Adjusted Life Year
ΒΚΠ	Βιβλιοθήκη και Κέντρο Πληροφόρησης , ΕΚΠΑ
ΕΚΠΑ	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΙΥΑ	Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή
ART	Assisted Reproductive Technology
WTP	Willingness To Pay
ΤΥΑ	Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
ΕΟΠΥΥ	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας.
Ε.Ε	Ευρωπαϊκά Ένωση
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
HIV	Human Immunodeficiency Viruses (AIDS)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome

PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PGD	Preimplantation Genetic Diagnosis
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
FER-FET	Κρυοσυντήρηση εμβρύων και ορχικού ιστού
TESE	Βιοψία όρχεων
HCG	Χοριακής Γοναδοτροπίνη
LH	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
CC	Κιτρική Κλομφαίνη
hMG	Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation
GnRH	Γοναδοτροπική εκλυτική ορμόνη
GKV	Νόμιμη ασφάλιση υγείας
CEA	Cost Effectiveness Analysis
CUA	Cost Utility Analysis
CMA	Cost Minimization Analysis
CBA	Cost Benefit Analysis

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα είναι ένα πρόβλημα που απασχολεί πολλά ζευγάρια παγκοσμίως. Αν και κυρίως προσεγγίζεται από ιατρικής πλευράς δε θα πρέπει κάποιος να παραγνωρίσει και τις επιπτώσεις που αυτή έχει στην ψυχολογία των ζευγαριών και των οικογενειών τους, στην οικονομία τόσο σε μικρο-οικονομικό όσο και σε μάκρο-οικονομικό επίπεδο και στην κοινωνία.

Μεταξύ των αιτιών, εκτός από κάποιες καταστάσεις υγείας πχ ενδομητρίωση, PCOS, και η μετάθεση της ηλικίας απόκτησης πρώτου τέκνου μετά την ηλικία των 30 ετών από την πλευρά των γυναικών λόγω κοινωνικών, ακαδημαϊκών και επαγγελματικών υποχρεώσεων είναι μια τάση που παρατηρείται σταθερά σε όλο τον δυτικό κόσμο. Επιπλέον, δεν πρέπει να παραγνωρίζονται αιτίες που αφορούν τις ευρύτερες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες πχ οικονομική ύφεση, πανδημία COVID-19.

Υπογόνιμο είναι το ζευγάρι που μετά από 12 μήνες τακτικών ελεύθερων επαφών δεν έχει καταφέρει να επιτύχει εγκυμοσύνη. Το χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να είναι και 6 μήνες όταν η ηλικία της γυναίκας είναι άνω των 35 ετών ή υπάρχει κάποιος αναγνωρισμένος παράγοντας υπογονιμότητας. Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή είναι ο τομέας της Ιατρικής που ασχολείται με τα υπογόνιμα ζευγάρια. Η διερεύνηση των αιτιών και η συντηρητική ή χειρουργική αντιμετώπιση τους, η συμβουλευτική και η εφαρμογή των σύγχρονων μεθόδων Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής όπως Σπερματέγχυση (IUI), Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF) και Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπέρματος (Μικρογονιμοποίηση-ICSI), προσφέρονται σε οργανωμένες μονάδες γονιμότητας υπό την εποπτεία ανεξάρτητων αρχών. Ο αντικειμενικός σκοπός των ανωτέρω είναι αναμφισβήτητα η επίτευξη κύησης και η γέννηση παιδιού. Αυτό επιτυγχάνεται σε έναν μεγάλο αριθμό ζευγαριών.

Ωστόσο, η υπογονιμότητα δεν πρέπει να προσεγγίζεται μόνο από ιατρικής πλευράς, καθώς υπάρχουν και άλλες εκφάνσεις όπως ψυχολογικές και οικονομικές. Για τις τελευταίες, αν και όλοι αναγνωρίζουν το υψηλό χρηματικό κόστος, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τα πραγματικά οικονομικά δεδομένα όπως αυτά μελετώνται από τον κλάδο των Οικονομικών της Υγείας. Το όφελος των θεραπειών γονιμότητας σε αντίθεση με τις άλλες θεραπείες δεν είναι η βελτίωση της ατομικής υγείας αλλά η γέννηση παιδιού. Επομένως, η απόφαση του ζευγαριού να υποβληθεί σε θεραπεία γονιμότητας δεν εξαρτάται μόνο από

ιατρικούς παράγοντες και την επιθυμία απόκτησης τέκνου αλλά και από κοινωνικο-οικονομικούς που συντρέχουν σε δεδομένο τόπο και χρόνο.

Η εργασία συνίσταται από δύο μέρη, θεωρητικό και ερευνητικό. Στο θεωρητικό, προσεγγίζεται το πρόβλημα της υπογονιμότητας από ιατρικής, νομικής και ηθικής σκοπιάς. Γίνεται αναφορά στα αίτια της υπογονιμότητας και παρουσιάζονται οι μέθοδοι και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή. Επίσης αναλύονται νομικά και ηθικά ζητήματα. Στο δεύτερο μέρος επιχειρείται μια επισκόπηση του οικονομικού κόστους μέσα από μία συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την οικονομική αξιολόγηση υπηρεσιών ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και παρουσιάζεται μία ανάλυση που ποσοτικοποιεί τις μακροπρόθεσμες καθαρές φορολογικές επιπτώσεις της χρηματοδότησης της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Το μέσο κόστος που απαιτείται για τη σύλληψη ενός παιδιού εξωσωματικής γονιμοποίησης αντιμετωπίζεται ως επένδυση με μακροπρόθεσμες δημοσιονομικές επιπτώσεις. Το μοντέλο περιγράφει τη διά βίου οικονομική αλληλεπίδραση μεταξύ του κράτους και ενός υποθετικού παιδιού που συνελήφθη με εξωσωματική γονιμοποίηση και γεννήθηκε το 2021 με το τρέχον προσδόκιμο ζωής.

ΜΕΡΟΣ Α΄

Κεφάλαιο 1^ο - Υπογονιμότητα και θεραπείες Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπογόνιμο είναι το ζευγάρι που αποτυγχάνει να επιτύχει εγκυμοσύνη μετά από 12 μήνες τακτικών και ελεύθερων επαφών (WHO, 2023). Για τα ζευγάρια στα οποία η ηλικία της γυναίκας είναι άνω των 35 ετών ή όπου υπάρχει κάποιος γνωστός παράγοντας, το χρονικό περιθώριο μειώνεται στους 6 μήνες (Kuohung etal, 2015).

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Στην πρωτοπαθή, το ζευγάρι δεν έχει επιτύχει ποτέ εγκυμοσύνη ενώ στη δευτεροπαθή υπάρχει αποτυχία σύλληψης μετά από μία επιτυχημένη εγκυμοσύνη (WHO, 2013).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 1 στους 6 ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως βιώνει υπογονιμότητα κατά τη διάρκεια της ζωής του ενώ το ίδιο ισχύει

και για 1 στα 4 ζευγάρια στις αναπτυγμένες χώρες (WHO, 2023). Επιπλέον, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών των ΗΠΑ (CDC), αναφέρει ότι περίπου 1 στις 5 (19%) παντρεμένες γυναίκες 15-49 ετών βιώνει πρωτοπαθή υπογονιμότητα και περίπου 1 στις 4 (26%) έχουν δυσκολίες είτε να μείνουν έγκυες είτε να έχουν μια επιτυχημένη κύηση (CDC, 2023, WHO 2023).

1.2 Αίτια υπογονιμότητας

Το πρόβλημα της υπογονιμότητας αρχικά προσεγγίζεται διαγνωστικά με σκοπό την ανεύρεση του/των παράγοντα/παραγόντων που συντελούν στην δυσκολία επίτευξης εγκυμοσύνης. Οι παράγοντες μπορεί να αφορούν τη γυναίκα (20-30%) ή τον άνδρα (30%) ενώ δεν αποκλείεται να ευθύνονται και οι δύο πλευρές ταυτόχρονα (30-40%). Όπως προκύπτει, ένα σημαντικό ποσοστό ζευγαριών (περίπου 15%) παρουσιάζει υπογονιμότητα που δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποιον παράγοντα και επομένως παραμένει ανεξήγητη (Ελληνική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, 2020).

1.2.1 Ο γυναικείος παράγοντας

Η φυσιολογία της αναπαραγωγής των γυναικών χαρακτηρίζεται από πολυπλοκότητα καθώς επηρεάζεται τόσο από ανατομικούς όσο και από λειτουργικούς παράγοντες. Οποιαδήποτε νόσος βλάπτει τη μήτρα, τις σάλπιγγες, και την ομαλή λειτουργία των ωοθηκών αποτελεί δυνητικά παράγοντα υπογονιμότητας (WHO, 2023).

1.2.1.1 Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας

Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας αποτελούν το 1/4 των αιτιών γυναικείας υπογονιμότητας και διακρίνονται σε:

A) Κεντρικής (υποθαλαμικής) αιτιολογίας αμηνόρροια – Υπογοναδικός Υπογοναδισμός

Άτομα λιποβαρή, με πτωχή πρόσληψη θερμίδων ημερησίως ή άτομα με έντονη σωματική άσκηση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης από τα επινεφρίδια η οποία οδηγεί σε μειωμένη έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο. Αυτή με τη σειρά της προκαλεί ελαττωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη) και LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) από την υπόφυση με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα E2 (οιστραδιόλης) και τη μη πραγματοποίηση ωοθυλακιορρηξίας από τις ωοθήκες (Luciano et al, 2013).

Β) Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) – Νορμογοναδοτροπική ανωοθυλακιορρηξία

Το σύνδρομο αφορά περίπου το 8% των νέων γυναικών και το 80% αυτών με ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (Hull, 1987). Για τη διάγνωσή του έχουν θεσπιστεί τα κριτήρια του Ρότερνταμ εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα παθολογικά αίτια (Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004):

- I. Όλιγο- ή Αν- ωοθυλακιορρηξία
- II. Κλινική ή ορμονολογική υπερανδρογοναιμία
- III. Πολυκυστικές ωοθήκες υπερηχογραφικά

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Παρότι η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) είναι φυσιολογική, η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) μπορεί να είναι αυξημένη. Η διαταραχή των ώσεων έκλυσης της GnRH έχει προταθεί ως πιθανό αίτιο (Deyhoul et al, 2017).

Γ) Πρόωρη Ωοθηκική Ανεπάρκεια – Υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Τα θηλυκά έμβρυα έχουν περίπου 6.000.000 ωοθυλάκια στις γονάδες τους στις 20 εβδομάδες κύησης ενώ κατά τη γέννηση ο αριθμός έχει ήδη ελαττωθεί σε 1.000.000. Κατά την εμμηναρχή ο αριθμός των ωοθυλακίων έχει μειωθεί περαιτέρω κι έτσι οι γυναίκες ξεκινούν την αναπαραγωγική τους ηλικία με μόλις 300.000 ωοθυλάκια. Η απώλεια ωοθυλακίων συνεχίζει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και επιταχύνεται μετά τα 35 έτη έως την εμμηνόπαυση. Εκτός από την ηλικία, και άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στη μείωση όπως το κάπνισμα, φάρμακα, χρόνιες παθήσεις κ.α.

Εξίσου σημαντική όμως είναι και η επιδείνωση στην ποιότητα των ωοθυλακίων που οδηγεί αύξηση των περιπτώσεων χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως οι ανευπολιδίες (Walker et al, 2022)

Δ) Υπερπρολακτιναιμία

Η προλακτίνη, μία ορμόνη που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, καταστέλλει την έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο με αποτέλεσμα την ελλιπή έκκριση Ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την υπόφυση. Αυτό οδηγεί σε αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας με αποτέλεσμα oligομηνόρροια ή /και αμηνόρροια. Επιπλέον, η υπερπρολακτιναιμία συνδέεται και με ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης του κύκλου. Πολύ

υψηλές τιμές προλακτίνης (>100 ng/mL) σχετίζονται και με αδενώματα της υπόφυσης με κλινική εκδήλωση την αμηνόρροια (Luciano et al, 2013, Moridi et al, 2019, Walker&Tobler, 2020).

1.2.1.2 Ανωμαλίες μήτρας και σαλπίγγων

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται όλες οι περιπτώσεις ανωμαλιών του σχήματος της μήτρας και της ενδομητρικής κοιλότητας. Αυτές διακρίνονται σε συγγενείς (π.χ. τοξοειδής μήτρα, δίκερως μήτρα κ.α) και επίκτητες (π.χ. ινομώματα, πολύποδες, συμφύσεις κ.α). Εκτός από υπογονιμότητα μπορούν να προκαλέσουν και επαναλαμβανόμενες αποβολές ή στειρότητα. Επίσης συνδέονται και με καθ' ἑξίν αποβολές, πρόωρο τοκετό, και ανώμαλες προβολές του εμβρύου. Υπολογίζεται ότι 5% των γυναικών έχει μια συγγενή ανωμαλία της μήτρας και η μεγάλη πλειοψηφία αυτών (40%) είναι η τοξοειδής (διαφραγματοφόρος) μήτρα. Τα ινομώματα της μήτρας επηρεάζουν το 20% έως 50% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα υποβλεννογόνια ή ενδοτοιχωματικά ινομώματα επηρεάζουν δυσμενώς τη γονιμότητα, τόσο στη φυσική σύλληψη όσο και στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) (Abrao et al, 2013).

1.2.1.3 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση είναι μια καλοήθης, χρόνια, φλεγμονώδης νόσος κατά την οποία ιστός παρόμοιος με το ενδομήτριο, βρίσκεται έξω από τη μήτρα. Η νόσος συχνά είναι ασυμπτωματική και μπορεί να έχει πυελική εντόπιση αλλά και εξωπυελική (πχ πνεύμονας). Από τις προτεινόμενες θεωρίες για την αιτιοπαθογένεια (παλίνδρομη έμμηνος ρύση, υπολείμματα πόρου του Müller κα), καμία δεν εξηγεί όλους τους διαφορετικούς τύπους ενδομητρίωσης (Abrao et al, 2013, Vercellini et al, 2014). Εκτιμάται ότι το 5-10% του γενικού γυναικείου πληθυσμού και το 20-30% των γυναικών με ιστορικό υπογονιμότητας, πάσχουν από τη νόσο. Η διάγνωσή της γίνεται συνήθως μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και απεικονιστικών εξετάσεων. Ωστόσο, η επιβεβαίωση γίνεται μετά από χειρουργική επέμβαση, συνήθως λαπαροσκόπηση. Η αιτιώδης συσχέτιση ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας δεν έχει επιβεβαιωθεί και οι εκτιμήσεις επιπολασμού και επίπτωσης στις υπογόνιμες γυναίκες είναι πιθανώς υπερεκτίμηση των αναμενόμενων στον γενικό πληθυσμό. Η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής κατατάσσει την

έκταση της νόσου σε τέσσερα στάδια, όπου το στάδιο I να είναι ελάχιστο και το στάδιο IV σοβαρό (Prescott et al,2016).

1.2.1.4 Απόφραξη Σαλπίγγων και Πυελικές συμφύσεις

Οποιαδήποτε φλεγμονή εντός της κοιλιάς μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία πυελικών/σαλπγγικών συμφύσεων. Η πιο κοινή αιτία είναι η Φλεγμονώδης Νόσος της Πυέλου (Pelvic Inflammatory Disease). Ο μικροοργανισμός που φέρει τον μεγαλύτερο κίνδυνο υπογονιμότητας σε συνδυασμό με PID είναι τα *Chlamydia trachomatis* (Abrao et al,2013). Το 25% των γυναικών με σαλπγγικό παράγοντα υπογονιμότητας θα έχει θετικά αντισώματα στα χλαμύδια. Ο αριθμός των επεισοδίων PID και η σοβαρότητα παίζουν ρόλο στην πιθανότητα υπογονιμότητας. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από PID ήταν 89% μετά από 1 επεισόδιο, 77% μετά από δύο επεισόδια και 46% μετά από τρία επεισόδια. Όσον αφορά στη σοβαρότητα της PID ήπιας, μέτριας και σοβαρής, τα ποσοστά γεννήσεων ήταν 90%, 82% και 57%, αντίστοιχα (Weström et al, 1980).

Οι υδροσάλπιγγες, προκαλούνται από μία βλάβη της δομικής ακεραιότητας των σαλπίγγων ως συνέπεια μίας οξείας ή χρόνιας φλεγμονής. Αυτή η βλάβη οδηγεί σε απόφραξη των σαλπίγγων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση υγρού εντός του αυλού αυτής. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός με τον οποίο οι υδροσάλπιγγες βλάπτουν τη γονιμότητα είναι μέσω της παλίνδρομης ροής τοξινών και προσταγλανδινών στο ενδομήτριο, και τη δημιουργία ενός εχθρικού περιβάλλοντος για εμφύτευση μειώνοντας την δεκτικότητα του ενδομητρίου (Walker&Tobler, 2020).

1.2.2 Ο ανδρικός παράγοντας

Η ανδρική υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία του σπέρματος ενός άνδρα να γονιμοποιήσει το ωάριο μίας γόνιμης γυναίκας, έπειτα από τουλάχιστον 12 μήνες τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς προφυλάξεις. Ο άνδρας είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για περίπου το 20% και συνεργεί ως παράγοντας σε ένα 30%-40% όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας (Leslie et al, 2023). Μολαταύτα, σε περίπου 30% αυτών των περιπτώσεων η αιτιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας παραμένει άγνωστη. Αυτό το ενδεχόμενο, που ονομάζεται ιδιοπαθής υπογονιμότητα, απαιτεί εμπειρική ιατρική θεραπεία ή / και τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Duca, 2019).

Η επίτευξη εγκυμοσύνης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα του σπέρματος, η οποία ορίζεται από διάφορες παραμέτρους, ήτοι :

1. **Τον αριθμό των σπερματοζωαρίων που περιέχεται στο σπέρμα.** Εάν ο αριθμός αυτός είναι μικρότερος του φυσιολογικού, η κατάσταση ονομάζεται ολιγοσπερμία, ενώ αν δεν υπάρχουν καθόλου σπερματοζωάρια, αζωοσπερμία.
2. **Την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.** Η μειωμένη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων που ονομάζεται ασθενοσπερμία επηρεάζει αρνητικά τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος.
3. **Τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων.** Αυτή πρέπει να είναι, σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο ποσοστό αυτών, φυσιολογική.

Ο Π.Ο.Υ έχει καθορίσει τις φυσιολογικές τιμές των ανωτέρω καθώς και άλλων παραμέτρων όπως ο όγκος του σπέρματος, η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων σε αυτό, η βιοχημική του σύσταση, η ύπαρξη αντισπερμικών αντισωμάτων κ.α. Οι άνδρες με παραμέτρους σπέρματος κάτω από τις φυσιολογικές τιμές του Π.Ο.Υ θεωρείται ότι έχουν ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας (WHO,2021, (Cardona et al, 2020).

Υπάρχουν πολλαπλές αιτίες για την ανδρική υπογονιμότητα, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως λόγω της γενικής υποκείμενης αιτιολογίας τους. Αυτές περιλαμβάνουν:

1. **Ενδοκρινικές διαταραχές (2-5%)** πχ Συγγενής ανεπάρκεια GnRH (σύνδρομο Kallmann), σύνδρομο Prader-Willi, κ.ά).
2. **Ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα (10% -20%),** κατά την οποία όλες οι σπερματικές παράμετροι είναι, αλλά υπάρχει υπογονιμότητα.
3. **Γενετικά αίτια (2-8%)** πχ. Σύνδρομο Klinefelter, μικροελλείψεις χρωμοσώματος Y, μεταλλάξεις AR κ.ά. Ο επιπολασμός των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι υψηλότερος σε υπογόνιμους άνδρες, ο αριθμός αυτός σχετίζεται αντιστρόφως με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Στους αζωοσπερμικούς άνδρες, περίπου 15% εμφανίζει κάποια γενετική ανωμαλία συμβάλλοντας σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με ανευπλοειδία 47,XXY (Ferlin et al, 2006).
4. **Συγγενείς ανωμαλίες του ουρογεννητικού** πχ. δυσλειτουργική ή αποφραγμένη επιδιδυμίδα, συγγενείς ανωμαλίες του σπερματικού πόρου, κρυφορχία κ.α.

5. **Επίκτητες ανωμαλίες του ουρογεννητικού** πχ. αμφοτερόπλευρη απόφραξη ή απολίνωση των σπερματικών πόρων, αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, επιδιδυμίτιδα, κισσοκήλη, παλίνδρομη εκσπερμάτωση (Moradi et al, 2019).
6. **Ανοσολογικά αίτια** πχ αιμοσιδήρωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, ιστιοκυττάρωση, φυματίωση, μυκητιασικές λοιμώξεις κλπ.
7. **Λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος** πχ λοιμώξεις από γονόκοκκο, χλαμύδια, σύφιλη, φυματίωση που προκαλούν ουρηθρίτιδα, προστατίτιδα, και επιδιδυμίτιδα. Η λοίμωξη από χλαμύδια είναι η πιο συνηθισμένη και πιο κρίσιμη λοίμωξη στο ανδρικό ουρογεννητικό σύστημα (Olayemi, 2010).
8. **Σεξουαλική δυσλειτουργία** - πρόωρη εκσπερμάτωση, σπάνια σεξουαλική επαφή και στυτική δυσλειτουργία,
9. **Κακοήθεις όγκοι** - αδενώματα υπόφυσης, όγκοι όρχεων, ή όγκοι των επινεφριδίων που οδηγούν σε υπερανδρογοναιμία.
10. **Φάρμακα** ως αποτέλεσμα επίδρασης στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων ή με άμεση τοξική επίδραση στους όρχεις. Τέτοια φάρμακα είναι κάποια αντινεοπλασματικά, αντιανδρογόνα, εξωγενή συμπληρώματα τεστοστερόνης ή ανδρογόνων στεροειδών, νευροληπτικά, μαριχουάνα, οπιούχα, ανθελονοσιακά φάρμακα κ.ά.(Olayemi, 2010),
11. **Περιβαλλοντικοί παράγοντες** πχ χημικές τοξίνες που εντοπίζονται σε εντομοκτόνα, μυκητοκτόνα, φυτοφάρμακα κι αλλού. Επίσης, ο μόλυβδος, επιδρά αρνητικά στην ανδρική γονιμότητα, προκαλώντας μειωμένη κινητικότητα και διάρκεια ζωής του σπέρματος. Τέλος, η εκτεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα, στα παράγωγά τους που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κτηνοτροφία, στα προϊόντα πουλερικών και γαλακτοκομικών βιομηχανιών, πιστεύεται πως συνδέεται όχι μόνο με προγεννητική βλάβη των όρχεων, αλλά και με τη μεταγεννητική καταστολή της λειτουργίας και της σπερματογένεσης των όρχεων. Ωστόσο υπάρχουν και στοιχεία με θετική επίδραση όπως ο ψευδάργυρος που ευνοεί την ανδρική αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένου του ορμονικού μεταβολισμού, της σπερματογένεσης και της κινητικότητας σπέρματος. (Olayemi, 2010)
12. **Χειρουργικές επεμβάσεις** πχ βασηκτομή σε ποσοστό 5%,

13. **Πρωτοπαθείς ανωμαλίες των όρχεων** είτε με μη φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος χωρίς αναγνωρίσιμη αιτία (σε ποσοστό 65% έως 80%) είτε ιδιοπαθείς όπου ένα υπογόνιμο αρσενικό έχει φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος και σπέρματος (σε ποσοστό 10% έως 20%) (Cardona et al, 2020, Leslie et al, 2023).
14. **Κάπνισμα και αλκοόλ** : Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, μεταβολές στην κινητικότητα και συνολική αύξηση του αριθμού των μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (Olayemi, 2010). Σχετικά με το αλκοόλ, οι έρευνες υποδηλώνουν ότι η κατανάλωσή του επιδεινώνει τις παραμέτρους του σπέρματος και αυξάνει την παθολογία των όρχεων. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανωμαλία είναι το υψηλότερο ποσοστό μορφολογικά ανώμαλων σπερματοζωαρίων (La Vignera et al, 2013).

1.2.3 Άλλοι παράγοντες

1.2.3.1 Ηλικία

Συγκριτικά με παλαιότερα, οι γυναίκες τεκνοποιούν σε μεγαλύτερη ηλικία. Η ηλικία όμως είναι ο σημαντικότερος παράγοντας υπογονιμότητας των γυναικών. Η γονιμότητα των γυναικών βρίσκεται στο μέγιστο σημείο της μεταξύ των ηλικιών 18 και 24 ετών, ενώ αρχίζει να μειώνεται με μεγαλύτερο ρυθμό μετά την ηλικία των 35 ετών. Σχετικά με τον αριθμό των ωοθυλακίων των ωοθηκών, μειώνεται κι αυτός με την ηλικία και φτάνει το 12% των εφεδρειών στην ηλικία των 30 ετών, ενώ μετά τα 40 έτη μόνο το 3% έχει απομείνει. Επιπλέον, η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας σχετίζεται με αυξανόμενα ποσοστά ανευπλοειδίας σε ωάρια και έμβρυα και συνδέεται ιδιαίτερα στενά με την παρουσία σύνθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών. (Fragouli *et al.*, 2013).

Ωστόσο, η ηλικία του πατέρα αποτελεί επίσης καθοριστικό παράγοντα στην σύλληψη παιδιού, και αυτό γιατί η ποιότητα του σπέρματος και η ικανότητα του να γονιμοποιήσει τα ωάρια μειώνεται με τον χρόνο. Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές, η μείωση της ανδρικής γονιμότητας οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως στη μείωση της συχνότητας σεξουαλικών επαφών, στην αλλαγή της ποιότητας του σπέρματος και σε αλλαγές της ενδοκρινούς λειτουργίας (Γουρνή *et al.*, 2009).

1.2.3.2 Επίπεδο μόρφωσης

Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συμβάλλει στην καλύτερη ενημέρωση και επιτρέπει στα ζευγάρια να αποδεχθούν το πρόβλημα και να απευθυνθούν στους ειδικούς για την επίλυση του. Αντιθέτως, το χαμηλό επίπεδο μόρφωσης επηρεάζει αρνητικά, ακόμα και σε χώρες, όπου η πρόσβαση και η αναζήτηση βοήθειας σε δημόσιους φορείς είναι εύκολη και έχει μικρό κόστος (Γουρνή *et al.*, 2009). Επίσης, ζευγάρια με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, με μικρότερη διάρκεια στειρότητας, και με υψηλότερο εισόδημα είναι πιο ικανοποιημένα από τις συζυγικές τους σχέσεις. Το ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο, το υψηλότερο μηνιαίο εισόδημα, η διαβίωση σε αστική περιοχή, η μικρότερη διάρκεια γάμου και η υπογονιμότητα και το ανδρικό φύλο συσχετίστηκαν με καλύτερη ποιότητα ζωής στις περισσότερες συνιστώσες. Οι συσχετίσεις ανάμεσα στην ποιότητα ζωής, την αυτοεκτίμηση, την κοινωνική υποστήριξη, τη σεξουαλική ικανοποίηση και τη συζυγική ικανοποίηση αποδείχθηκαν σημαντικές (Keramat *et al.*, 2014).

1.2.3.3 Συνήθειες διαβίωσης

Το αυξημένο σωματικό βάρος, εκτός από άλλους πιθανούς κινδύνους για την υγεία, μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Η παχυσαρκία είναι ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα του δυτικού κόσμου και οφείλεται τόσο στην αυξημένη ποσότητα τροφής όσο και στον περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας και άσκησης. Η παχυσαρκία μπορεί να συσχετιστεί, επίσης, με το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών καθώς σχεδόν το 50% των γυναικών που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο είναι υπέρβαρες. Έχει προταθεί ότι η μείωση βάρους είναι σημαντική για μια επιτυχημένη σύλληψη και εγκυμοσύνη με ελάχιστες ή καθόλου επιπλοκές (Messinis *et al.*, 2016).

Για τις γυναίκες όμως, εξίσου σημαντικό είναι να μην είναι λιποβαρείς, είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης τροφής είτε λόγω διατροφικών διαταραχών, καθώς το πολύ χαμηλό ποσοστό σωματικού λίπους σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή ορμονών και συνοδή δυσλειτουργία των ωοθηκών.

Η σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει προστατευτικό παράγοντα επίδρασης στη γονιμότητα σε συνδυασμό με απώλεια βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες. Ωστόσο, η υπερβολική άσκηση μπορεί να αλλάξει αρνητικά το ενεργειακό ισοζύγιο στο σώμα και να επηρεάσει το αναπαραγωγικό σύστημα. Στους άνδρες μια υγιής ποσότητα άσκησης μπορεί να είναι ευεργετική. Οι σωματικά δραστήριοι άνδρες που ασκούνταν τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα για μία ώρα έχουν συνήθως υψηλότερα σκορ σε

όλες σχεδόν τις παραμέτρους του σπέρματος σε σύγκριση με τους άνδρες που συμμετέχουν σε πιο συχνή και αυστηρή άσκηση (Sharma *et al.*, 2013).

1.2.3.4 Κάπνισμα

Πάνω από το ένα τρίτο όλων των ενηλίκων ανδρών παγκοσμίως κάνουν χρήση καπνού. Ομοίως, περίπου το 30% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Το χρόνια κάπνισμα αυξάνει το ηπατικό μεταβολισμό της τεστοστερόνης, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί δυσλειτουργία των κυττάρων του σώματος (Sansone *et al.*, 2018). Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για υπογονιμότητα. Επίσης, επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική. Στους άνδρες, το κάπνισμα προκαλεί οξειδωτική βλάβη στο DNA του σπέρματος και σχετίζεται με χαμηλότερο αριθμό σπερματοζωαρίων και μη φυσιολογική ικανότητα γονιμοποίησης, κινητικότητας και μορφολογίας του σπέρματος. Οι επιδράσεις του ενεργητικού και του παθητικού καπνίσματος στην εγκυμοσύνη είναι ευρέως γνωστές και περιλαμβάνουν αύξηση του κινδύνου αυτόματης αποβολής, έκτοπη κύηση, περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρο τοκετό και χαμηλό βάρος γέννησης. (Anderson *et al.*, 2010).

1.2.3.5 Αλκοόλ

Η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τόσο τη γυναικεία όσο και την ανδρική γονιμότητα χωρίς ωστόσο να είναι καθορισμένο το όριο πάνω από το οποίο αυτό γίνεται εμφανές. Στους άνδρες, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ατροφία των όρχεων, ανικανότητα, μειωμένη λίμπιντο και επιδείνωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. Στις γυναίκες, το αλκοόλ μπορεί να αλλάξει τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης και έχει συσχετιστεί με ανωορρηξία, δυσλειτουργία ωχρινικής φάσης και διαταραχή της εμφύτευσης και της ανάπτυξης βλαστοκύστης. Η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, και εμβρυϊκού θανάτου (Anderson *et al.*, 2010).

1.3 Διάγνωση υπογονιμότητας

Ένα ζευγάρι είναι υπογόνιμο μετά από την πάροδο ενός έτους τακτικών και ελεύθερων επαφών κατά την οποία δεν προκύπτει εγκυμοσύνη. Στην περίπτωση που η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών ή το ζευγάρι εμφανίζει κάποιους από τους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες, η διερεύνηση μπορεί να ξεκινήσει ήδη στους έξι μήνες (Lindsay&Vitrikas,

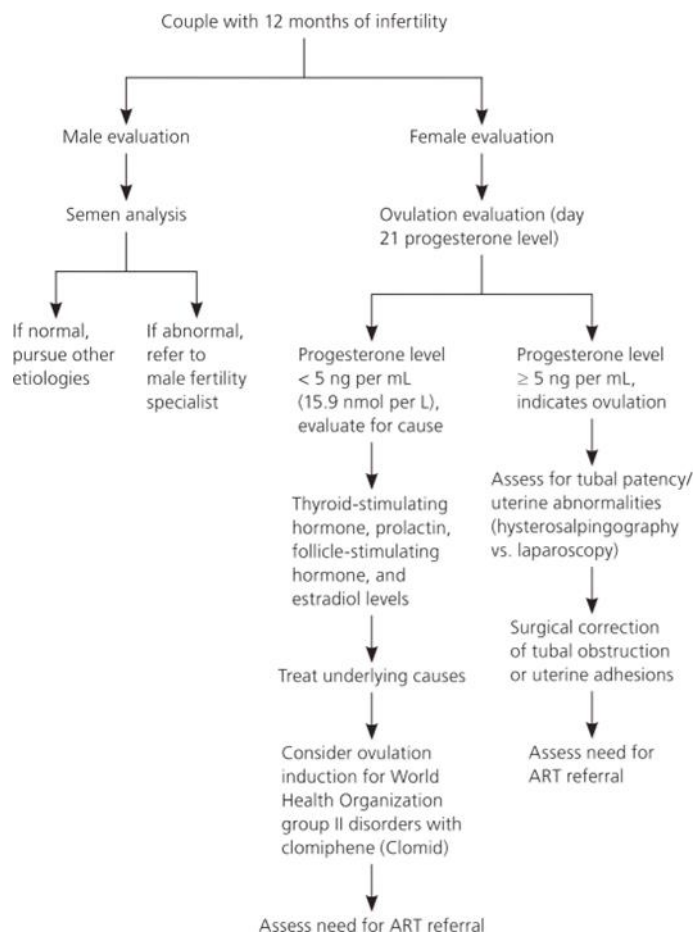
2015). Η υπογονιμότητα είναι ένα πολυπαραγοντικό ιατρικό ζήτημα και η σωστή αξιολόγηση του ζευγαριού θα επιτρέψει τη επιτυχημένη διαχείριση, καθώς μπορεί να εντοπίσει συγκεκριμένα αίτια και, βάσει αυτών, να προτείνει κατάλληλους τρόπους θεραπείας (Makar&Toth, 2002).

Αρχικά λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό και ακολουθεί η κλινική και εργαστηριακή εξέταση.

Στην περίπτωση των ανδρών, με τη λήψη ιστορικού διαπιστώνεται τυχόν έκθεση σε ακτινοβολίες, ύπαρξη χρόνιων ασθενειών (πχ. διαβήτη, θυροειδής, υπέρταση κ.ά), παιδικών ή αφροδίστιων λοιμώξεων, τραυματισμών στην πυελική ή βουβονική περιοχή. Ακολουθεί ο εργαστηριακός έλεγχος, που συνίσταται σε σπερμοδιάγραμμα, για να διαπιστωθεί η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος, και μέτρηση των ορμονών που αφορούν στην αναπαραγωγική υγεία (τεστοστερόνη, FSH, οιστραδιόλη, ορμόνες του θυροειδή κ.ά). Ανάλογα με τα ευρήματα, είναι πιθανό να ακολουθήσει περαιτέρω διερεύνηση, όπως η βιοψία όρχεων και η γενετική εξέταση και απεικόνιση (Makar&Toth, 2002, Sharma et al, 2017, Lindsay&Vitrikas, 2015).

Στις γυναίκες, είναι αναγκαία η ενδελεχής λήψη ιστορικού. Αυτό περιλαμβάνει το ιστορικό της εμμηνου ρύσεως, ο χρόνος και η συχνότητα σεξουαλικής επαφής, η αντισύλληψη, οι προηγούμενες εγκυμοσύνες, οι πυελικές λοιμώξεις, η χρήση φαρμάκων, η κατάχρηση ουσιών, η πρόσληψη αλκοόλ κτλ. Ακολουθεί η φυσική και εργαστηριακή εξέταση του ενδοκρινικού και γυναικολογικού συστήματος. Ανάλογα με τα ευρήματα, συστήνονται αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο των ορμονών, υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων και υστεροσαλπιγγογραφία για τον έλεγχο της βατότητας των σαλπίγγων. Παράλληλα, αν χρειαστεί, χρησιμοποιούνται και πιο παρεμβατικές μέθοδοι, όπως υστεροσκόπηση και λαπαροσκόπηση για τη διάγνωση και αντιμετώπιση ινομυωμάτων στη μήτρα και παθήσεων της πυέλου. Τέλος, σε γυναίκες με εικόνα ενδομητρίτιδας πραγματοποιείται βιοψία και καλλιέργεια ενδομητρίου (Lindsay&Vitrikas, 2015).

Εικόνα 1. Διερεύνηση υπογονιμότητας



Πηγή : American Academy of Family Physicians, AAFP, 2015

1.4 Θεραπεία Υπογονιμότητας

Η επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπευτικής στρατηγικής για την υπογονιμότητα στηρίζεται στα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Η προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η συσχέτιση τους με το ιστορικό του εκάστοτε ζευγαριού οδηγεί τελικά στην εφαρμογή ενός συγκεκριμένου για το ζευγάρι, θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό κόστος, τη ψυχολογική φθορά και τη διάρκεια των θεραπειών υπογονιμότητας, ο σχεδιασμός των ανωτέρω οφείλει να είναι μεθοδικός και να περιλαμβάνει όλες τις παραμέτρους.

Στους άνδρες, αν διαγνωστούν ανατομικά προβλήματα, όπως για παράδειγμα κίρσοκλήλη, συνιστάται η χειρουργική αποκατάσταση, ενώ στην περίπτωση των λοιμώξεων του

αναπαραγωγικού συστήματος, ακολουθείται φαρμακευτική αντιμετώπιση (Lindsay&Vitrikas, 2015, Palermo et al, 2014). Ένα μεγάλο ποσοστό ανδρών, περίπου οι μισοί, μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης της υπογονιμότητας, δε θα έχουν κάποια αναγνωρισμένη αιτία. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να απευθυνθούν σε ειδικό αναπαραγωγής και ενδοκρινολόγο αφού η υπογονιμότητα είναι ανεξήγητη και χρήζουν εξατομικευμένης εμπειρικής θεραπείας(Sharma et al, 2017, Lindsay&Vitrikas, 2015, Duca et al, 2019). Οι συντηρητικές θεραπείες ιδιοπαθούς υπογονιμότητας διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες: Ορμονικές θεραπείες όπως η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs) και μη ορμονικές θεραπείες που είναι και πιο αποτελεσματικές με βάση τα βιβλιογραφικά στοιχεία. Τέτοιες είναι ουσίες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως ο ψευδάργυρος, βιταμίνη Ε, ή L-καρνιτίνη και το συνένζυμο Q-10 (Check, 2007,Lindsay&Vitrikas, 2015, Duca et al, 2019). Παράλληλα, συστήνεται η αλλαγή τρόπου ζωής, όπως η σωστή διατροφή, η τακτική σωματική άσκηση, η μείωση της χρήσης αλκοόλ, η αποχή από το κάπνισμα ή ουσίες κτλ (Check, 2007, Dabaja&Schegel, 2014, Palermo et al, 2014, Lindsay&Vitrikas, 2015).

Στις γυναίκες, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής επίσης συστήνονται προκειμένου να μειώσουν τους παράγοντες κινδύνου και να αυξήσουν τα ποσοστά αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Lindsay&Vitrikas, 2015). Ειδικά σε όσες εμφανίζουν ανοωθυλακιορρηξία λόγω παχυσαρκίας, απώλεια του 10% του σωματικού βάρους αποκαθιστά τη φυσιολογική ωορρηξία στο 50 έως 100% των γυναικών σε λιγότερο από 1 χρόνο (Clark et al,1995, Crosignani et al, 2003). Η ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι επίσης σημαντική ενώ για τη ρύθμιση ή τη διέγερση των ωοθηκών, η κιτρική κλομιφαίνη (CC) και η λερτοζόλη αποτελούν τις πρώτες επιλογές. Οι γοναδοτροπίνες χρησιμοποιούνται επί αποτυχίας των θεραπειών με κιτρική κλομιφαίνη. Στην περίπτωση των γυναικών με ανατομικά προβλήματα του αναπαραγωγικού συστήματος κρίνεται αναγκαία η χειρουργική επέμβαση. Οι χειρουργικές επεμβάσεις στις σάλπιγγες στοχεύουν στην αποκατάσταση των ανατομικών σχέσεων και της βατότητας των σαλπίγγων, ενώ η επεμβατική υστεροσκόπηση στοχεύει στην αποκατάσταση των ανωμαλιών της μήτρας πχ αφαίρεση πολύποδα ή διατομή διαφράγματος (Walker&Tobler, 2020).

1.5 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Αν οι θεραπείες πρώτης γραμμής που αναφέρθηκαν πιο πάνω δεν έχουν θετικό αποτέλεσμα, τότε οι μέθοδοι ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελούν το επόμενο βήμα (Check, 2007, Dabaja&Schegel, 2014, Palermo et al, 2015, Lindsay&Vitrikas, 2015).

Το πρώτο παιδί που γεννήθηκε μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν το 1978 από τους Patrick Steptoe και Robert Edwards, που θεωρούνται πατέρες της εξωσωματικής γονιμοποίησης και άνοιξαν το δρόμο σε εκατομμύρια υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν παιδιά. Από τότε, η εξέλιξη των Τεχνολογιών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής είναι ραγδαία και πλέον μία αξιόπιστη εναλλακτική για τα υπογόνιμα ζευγάρια παγκοσμίως.

Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι οι μέθοδοι θεραπείας γονιμότητας, στις οποίες τα ανθρώπινα γεννητικά κύτταρα, ωάρια και σπερματοζώαρια ή/και τα έμβρυα που προκύπτουν στο εργαστήριο (in vitro) μετά από την εφαρμογή τους, έχουν ως στόχο την επίτευξη κύησης. Μεταξύ αυτών των παρεμβάσεων είναι η σπερματέγχυση, η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος και η κρυοσυντήρηση γαμετών και εμβρύων και η εμβρυομεταφορά (De Geyter, 2019).

Με βάση τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, στην ετήσια αναφορά της, πραγματοποιήθηκαν 1.007.598 κύκλοι θεραπείας κατά το έτος 2018. Παρότι η συλλογή στοιχείων σε ευρωπαϊκό επίπεδο είναι δύσκολη, από το 1997, έχουν αναφερθεί συνολικά σε 11.726.598 κύκλοι και 2.275.585 γεννήσεις βρεφών (Wyns C et al, 2022). Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη, τουλάχιστον 5.000.000 παιδιά έχουν γεννηθεί με τη χρήση κάποιας τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μέχρι το 2019, ενώ σε ορισμένες χώρες το ποσοστό των βρεφών που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική ξεπερνά τώρα το 5%. Παράγοντες όπως η επιστροφή των εξόδων θεραπείας από ασφαλιστικό φορέα και η πολιτισμική θεώρηση αυτής της τεχνολογίας καθορίζουν και την επιλογή χρήσης της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει ομοιόμορφη κατανομή ανάμεσα στις ευρωπαϊκές χώρες. Μάλιστα, ο συνεχώς αυξανόμενος αντίκτυπος της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην αναπαραγωγική επιλογή έχει προκαλέσει και εξακολουθεί να προκαλεί έντονη πολιτική συζήτηση (De Geyter, 2019).

Εν κατακλείδι, παρά τις έντονες αντιθέσεις που έχει εγείρει η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, είναι γεγονός ότι πρόκειται για μια διαρκώς εξελισσόμενη βιομηχανία, που πλαισιώνεται από διαφορετικές δραστηριότητες και ειδικότητες. Η φαρμακευτική

βιομηχανία συνεισφέρει με την παραγωγή εξελιγμένων φαρμάκων για τον έλεγχο των λειτουργιών των ωοθηκών και της μήτρας, ενώ η βιομηχανία ιατροτεχνολογίας παράγει και εξελίσσει τον εξοπλισμό των εργαστηρίων. Επίσης, οι κλινικές γονιμότητας στελεχώνονται από εξειδικευμένους ιατρούς συναφών ειδικοτήτων, κλινικούς εμβρυολόγους και γενετιστές, νοσηλευτές, ψυχολόγους και διοικητικό προσωπικό (De Geyter, 2019).

1.5.1 Σπερματέγχυση (Intrauterine insemination - IUI)

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα δείγμα επεξεργασμένου-ενεργοποιημένου σπέρματος τοποθετείται διατραχηλικά στην κοιλότητα της μήτρας με τη χρήση ειδικού καθετήρα. Τα σπερματοζωάρια έχουν υποστεί επεξεργασία προκειμένου να απομακρυνθούν τυχόν μολυσματικοί παράγοντες, αντιγονικές πρωτεΐνες, λευκοκύτταρα και ανώριμα γεννητικά κύτταρα. Η μέθοδος αυτή συμβάλλει στη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων σε μικρό όγκο μέσω καλλιέργειας. Έτσι, επιτρέπει σε σχετικά μεγαλύτερο αριθμό κινητικών σπερματοζωαρίων να φτάσουν στο ωάριο (Abdelkader et al, 2009).

Στο αρχικό στάδιο της διαδικασίας γίνεται παρακολούθηση της ωορρηξίας, που μπορεί να προκληθεί είτε με διέγερση των ωοθηκών είτε με φυσικό τρόπο. Σκοπός είναι να ανιχνευτεί έγκαιρα η ωορρηξία, για να ακολουθήσει η έγχυση των επεξεργασμένων σπερματοζωαρίων στη μήτρα. Η επεξεργασία του δείγματος σπέρματος ξεκινά μετά τη λήψη του και περιλαμβάνει την έκπλυση του σπέρματος, τον διαχωρισμό των σπερματοζωαρίων και την *in vitro* ενδυνάμωσή του. Ο χρόνος εκτέλεσης της σπερματέγχυσης είναι σημαντικός για την επιτυχή έκβαση της διαδικασίας. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών για την ενδεδειγμένη ώρα. Κάποιοι συστήνουν να πραγματοποιηθεί μεταξύ 12 και 60 ωρών μετά την ένεση hCG, ενώ άλλοι διαπιστώνουν πως οι σπερματεγχύσεις σε 38-40 ώρες μετά την ένεση HCG συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τις πρώιμες σπερματεγχύσεις. (Abdelkader et al, 2009). Μία άλλη μέθοδος είναι της διπλής σπερματέγχυσης, πριν και μετά την ωορρηξία, προκειμένου να αυξηθούν σημαντικά οι πιθανότητες εγκυμοσύνης (Ombele, 2013, Wang et al, 2021).

Η ενδομητρική σπερματέγχυση, σε σύγκριση με την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) και την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), ακολουθεί πιο απλό, ασφαλές και φθινό πρωτόκολλο θεραπείας, με χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών. Ωστόσο, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης μετά από σπερματέγχυση είναι χαμηλότερο σε σύγκριση με τα

ποσοστά των υπολοίπων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς η επιτυχία της μεθόδου επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία της γυναίκας και του άντρα, η ποιότητα του σπέρματος, ο χρόνος της σπερματέγχυσης κ.ά. (Ombele, 2013, Wang et al, 2021).

1.5.2 Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilisation – IVF)

Η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η πιο κοινή μέθοδος ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατά την οποία το ωάριο γονιμοποιείται στο εργαστήριο (in vitro) και όχι μέσα στο γυναικείο σώμα. Αν και αρχικά η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε σε γυναίκες που είχαν αποκλειστικά πρόβλημα σαλπίγγων, η πρόοδος των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων και η εξέλιξη της τεχνολογίας της επιτρέπουν να εφαρμόζεται με ασφάλεια, για όλες σχεδόν τις μορφές υπογονιμότητας (Wang&Sauer, 2006).

Η διαδικασία ακολουθεί τα παρακάτω τέσσερα βασικά στάδια :

1) Διέγερση των ωοθηκών

Στόχος της διέγερσης των ωοθηκών είναι η παραγωγή και ωρίμανση πολλαπλών ωαρίων ή ωοθυλακίων. Αυτή πραγματοποιείται μέσω της χορήγησης φαρμάκων όπως η κιτρική κλομφαίνη, γοναδοτροπίνες ή FSH. Το ζητούμενο είναι να ληφθούν περισσότερα, αλλά κυρίως καλύτερης ποιότητας ωάρια προς γονιμοποίηση. Κατά τη διαδικασία αυτή, η ασθενής υποβάλλεται σε εξετάσεις αίματος και υπερηχογραφήματα, προκειμένου να παρακολουθείται η ανταπόκριση των ωοθηκών.

2) Ωοληψία

Όταν τα ωάρια ωριμάσουν, χορηγείται ένεση χοριακής γοναδοτροπίνης και τα ωάρια συλλέγονται μέσω μιας βελόνας που εισάγεται στον κόλπο, καθοδηγούμενη από υπέρηχο περίπου 36 ώρες μετά. Στη συνέχεια τα ωάρια αποστέλλονται στο εμβρυολογικό εργαστήριο.

3) Γονιμοποίηση

Την ημέρα της ωοληψίας παραλαμβάνεται από το εργαστήριο και το σπέρμα του άνδρα, το οποίο, αφού υποστεί την κατάλληλη επεξεργασία για τη βελτιστοποίηση της ποιότητάς του, τοποθετείται σε ειδικό τρυβλίο, για να γονιμοποιήσει το ωάριο. Εάν στο στάδιο αυτό, ένα μόνο σπερματοζώαριο καλής ποιότητας, εγχυθεί σε ένα μόνο ωάριο για να επιτευχθεί γονιμοποίηση η διαδικασία ονομάζεται ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI).

Τα γονιμοποιημένα ωάρια αφήνονται να διαιρεθούν σε έμβρυα δύο, μετά τεσσάρων, μετά έξι έως οκτώ κυττάρων τις επόμενες σαράντα οκτώ με εβδομήντα δύο ώρες και ελέγχονται για την ποιότητά τους. Η διαδικασία της γονιμοποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του γαμέτη παρατηρείται μέσω ειδικού μικροσκοπίου.

4) Εμβρυομεταφορά

Στο τελευταίο στάδιο, τα μορφολογικά άρτια έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα με την καθοδήγηση υπερήχου. Τα έμβρυα τοποθετούνται στο άκρο ενός λεπτού και μαλακού ειδικού καθετήρα, ο οποίος εισέρχεται στην ενδομητρική κοιλότητα διατραχηλικά. Ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα εξαρτάται από την ποιότητα των εμβρύων, την ηλικία της μητέρας και καθορίζεται από κανόνες που ορίζονται από την Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής κάθε χώρας (ASRM, 2017). Μετά την ολοκλήρωση της εμβρυομεταφοράς, συνήθως χορηγείται προγεστερόνη, προκειμένου να βοηθηθεί η εμφύτευση του εμβρύου (Burns and Covington, 2006).

1.5.3 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI)

Η τεχνική αυτή πρωτοεφαρμόστηκε πριν από περίπου 30 χρόνια και αποτέλεσε μία σημαντική καινοτομία στον τομέα της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς έδωσε την ευκαιρία στους άνδρες με σοβαρές ανωμαλίες στο σπέρμα να αποκτήσουν παιδί (Rubino et al, 2016). Τα τελευταία χρόνια μάλιστα, αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο γονιμοποίησης. Η χρήση της αυξήθηκε από το 39,6% των κύκλων το 1997 σε 58,9% το 2004 (ΗΠΑ 57,5%, Ευρώπη 59,3%) ενώ στις χώρες της Νότιας Ευρώπης όπως η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ισπανία, η χρήση της άγγιξε το 2008 και το 81,2% (Nyboe Andersen et al, 2008). Η δημοτικότητά της, όπως προείπαμε, οφείλεται στην αποτελεσματικότητά της και στην τυποποιημένη διαδικασία της, η οποία δύναται αφενός να ενσωματωθεί στις συνήθεις πρακτικές των κλινικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αφετέρου να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία σχεδόν όλων των μορφών υπογονιμότητας (Esteves et al, 2018).

Η διαδικασία που ακολουθείται είναι κοινή με αυτή της εξωσωματικής μέχρι και το στάδιο της ωοληψίας. Ωστόσο, κατά την ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, το ωάριο ακινητοποιείται χρησιμοποιώντας μια πιπέτα συγκράτησης και παράλληλα μια πιπέτα έγχυσης χρησιμοποιείται για την αναρρόφηση ενός μόνο σπερματοζωαρίου. Πριν από την αναρρόφηση το σπέρμα ακινητοποιείται σε πολυβινυλοπυρρολιδόνη. Ένα μορφολογικά

φυσιολογικό σπέρμα αναρροφάται στη βελόνα της ένεσης. Η ακινητοποίηση του σπέρματος μπορεί επίσης να επιτευχθεί με σύνθλιψη της ουράς με την πιπέτα έγχυσης. Η πιπέτα έγχυσης διέρχεται μέσω της διαφανούς ζώνης και της μεμβράνης του ωοκυττάρου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου. Τα ωάρια παρακολουθούνται με ειδικό εξοπλισμό προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επιτυχία της γονιμοποίησης και η εξέλιξη των εμβρύων που προέκυψαν. Η εμβρυομεταφορά γίνεται μεταξύ τρίτης και πέμπτης ημέρας μετά τη γονιμοποίηση και είναι όμοια με αυτή της κλασσικής εξωσωματικής (Devroey & Van Steiterghem, 2004).

1.5.4 Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Εφόσον μετά την εμβρυομεταφορά υπάρχει περίσσεια εμβρύων καλής ποιότητας το ζευγάρι μπορεί να αποφασίσει για την κρυοσυντήρηση αυτών των εμβρύων (κατάψυξη εμβρύων). Τα έμβρυα αυτά καταψύχονται και συντηρούνται σε υγρό άζωτο στους -196 βαθμούς Κελσίου, θερμοκρασία που αναστέλλει την ανάπτυξη τους, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά από απόψυξή τους σε επόμενη προσπάθεια. Η διάρκεια της κρυοσυντήρησης είναι πέντε έτη και μόνο η Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής μπορεί να δώσει παράταση του χρόνου κατάψυξης.

Κεφάλαιο 2^ο – Νομικό πλαίσιο

Τα ηθικά, νομικά και κοινωνικά θέματα που προκύπτουν από την εφαρμογή των μεθόδων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένουν πολύπλοκα ακόμα και σήμερα, σχεδόν 40 χρόνια μετά την πρώτη επιτυχημένη γονιμοποίηση ανθρώπινων ωαρίων στο εργαστήριο που έγινε στην Αγγλία.

Τα ζητήματα αυτά είναι πολύ σημαντικά και διαφέρουν ανάλογα με την καταγωγή, τις ηθικές αρχές και τις θρησκευτικές αντιλήψεις των ζευγαριών. Όλες αυτές οι παράμετροι είναι που επηρεάζουν τελικά το πλαίσιο μέσα στο οποίο ένα ζευγάρι θα υποβληθεί σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ιατρικές πράξεις, όπως η δωρεά σπέρματος και ωαρίων, και η κρυοσυντήρηση εμβρύου αντιμετωπίζονται διαφορετικά ανάλογα την χώρα στην οποία θα εφαρμοστούν. Η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), ήδη από το 2004 με την οδηγία 2004/23/ΕΚ, διαθέτει ένα αυστηρό νομοθετικό πλαίσιο γύρω από την ιατρικώς

υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και τη διαχείριση των γαμετών και τα κράτη μέλη το εφαρμόζουν μαζί με την εκάστοτε εγχώρια νομοθεσία.

2.1 Ελλάδα

Η γέννηση του πρώτου παιδιού στην Ελλάδα μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση έγινε το 1984, πολύ πριν τη θέσπιση νομοθετικού πλαισίου που να ρυθμίζει και να ελέγχει τις διαδικασίες. Χρειάστηκε να περάσουν 18 χρόνια για να υπάρξει στο οικογενειακό δίκαιο, η εισαγωγή ολόκληρου κεφαλαίου στον αστικό κώδικα σχετικά με το επιτρεπτό (ή μη) των επί μέρους ιατρικών αναπαραγωγικών μεθόδων, την αποδοχή των εναλλακτικών οικογενειακών σχημάτων και την επικράτηση της αρχής της κοινωνικό-συναισθηματικής συγγένειας. Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή στη χώρα μας ρυθμίζεται από τρεις νόμους που έχοντας λάβει υπόψη το Σύνταγμα της Ελλάδας, την Ευρωπαϊκή Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική, θέτουν το πλαίσιο που μεταξύ άλλων προστατεύει ακόμα και το συμφέρον του παιδιού που πρόκειται να γεννηθεί. Το νομοθετικό πλαίσιο της Ελλάδας είναι άκρως προοδευτικό με αποτέλεσμα η χώρα να είναι προορισμός ζευγαριών από άλλες χώρες, στο πλαίσιο της διασυνοριακής αναπαραγωγικής φροντίδας. Πολλή προσοχή χρειάζεται λόγω της διαφορετικότητας κάθε εθνικού δικαίου κυρίως για τους πολίτες της χώρας προέλευσης, αλλά και της χώρας υποδοχής. Επιπλέον, η Ορθόδοξη Εκκλησία της Ελλάδας εντάσσεται σε ένα πλαίσιο μη παρεμβατικό και δεσμευτικό για τις ατομικές ελευθερίες, κατευθύνοντας και περιγράφοντας το ήθος προσέγγισής τους (Πιερράκος, Σολωμού and Λατσού, 2020).

2.1.1 Νομοθεσία Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην Ελλάδα

Η ιατρικώς υποβοήθηση στην ανθρώπινη αναπαραγωγή εισάγεται και νομιμοποιείται με τον υπ' αριθ. 3089/2002 (ΦΕΚ 327/Α/23-12-2002), και συγκεκριμένα έξι άρθρα του Αστικού Κώδικα (Α.Κ.) (1455-1460), με τα οποία καθορίζονται οι πράξεις και οι ενέργειες που θεωρούνται σύννομες αλλά και εκείνες που αντίκεινται στο νόμο. Η αναφορά έγκειται στις εγκεκριμένες και ρητώς απαγορευμένες ενέργειες που μπορεί να προβούν οι ενδιαφερόμενοι πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

2.1.1.1 Νόμος 3089/2002 «Ιατρική Υποβοήθηση στην Ανθρώπινη Αναπαραγωγή»

Άρθρο 1455

Η ιατρική υποβοήθηση ανθρώπινης αναπαραγωγής – τεχνητή γονιμοποίηση, επιτρέπεται μόνο για να αντιμετωπίζεται η αδυναμία απόκτησης τέκνων με φυσικό τρόπο ή για να αποφεύγεται η μετάδοση στο τέκνο σοβαρής ασθένειας και επιτρέπεται μόνο μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου. Απαγορεύτηκε, δε, η κλωνοποίηση ανθρώπου καθώς και η επιλογή φύλου του εμβρύου εκτός αν πρόκειται να αποφευχθεί σοβαρή κλινική νόσος που συνδέεται με το φύλο.

Άρθρο 1456

Σύμφωνα με τους όρους του προηγούμενου άρθρου, κάθε ιατρική παρέμβαση που αποβλέπει στην υποβοήθηση της ανθρώπινης αναπαραγωγής αποτελεί έγγραφη πράξη συναίνεσης των προσώπων που επιθυμούν την απόκτηση τέκνου. Σε περιπτώσεις αγαμίας ενός ζευγαριού, ο νομοθέτης καλύπτει τη περίπτωση επιθυμίας απόκτησης τέκνου μέσω συμβολαιογραφικής πράξης. Η συναίνεση ανακαλείται με τον ίδιο τύπο μέχρι τη μεταφορά των γαμετών ή των γονιμοποιημένων ωαρίων στο γυναικείο σώμα. Με την επιφύλαξη του άρθρου 1457, η συναίνεση θεωρείται ότι ανακλήθηκε, αν ένα από τα πρόσωπα που είχαν συναινέσει πέθανε πριν τη μεταφορά.

Άρθρο 1457

Η εφαρμογή της τεχνητής γονιμοποίησης μετά τον θάνατο του συζύγου ή του συντρόφου, γίνεται αποδεκτή με την έκδοση δικαστικής άδειας και μόνο εφόσον συντρέχουν σωρευτικώς οι εξής προϋποθέσεις:

1. Ο σύζυγος ή ο μόνιμος σύντροφος της γυναίκας να έπασχε από νόσο που συνδέεται με πιθανό κίνδυνο στειρότητας ή να υπήρχε κίνδυνος θανάτου του.
2. Ο σύζυγος ή ο μόνιμος σύντροφος της γυναίκας να είχε συναινέσει με συμβολαιογραφικό έγγραφο και στη μεταθανάτια τεχνητή γονιμοποίηση.

Επίσης, τίθεται και χρονικός προσδιορισμός της εφαρμογής της μεθόδου, με χρόνο αναφοράς το θάνατο του συζύγου ή συντρόφου. Η τεχνητή γονιμοποίηση διενεργείται μετά την πάροδο έξι μηνών και πριν από τη συμπλήρωση διετίας από το θάνατο του άνδρα.

Άρθρο 1459

Το ζευγάρι αποφασίζει με κοινή έγγραφη δήλωση, πριν από την έναρξη της σχετικής διαδικασίας, ότι οι κρυοσυντηρημένοι γαμέτες και τα κρυοσυντηρημένα γονιμοποιημένα ωάρια που δε θα χρησιμοποιηθούν για τεκνοποίηση:

1. θα διατεθούν χωρίς αντάλλαγμα, κατά προτεραιότητα σε άλλα πρόσωπα, που θα επιλέξει ο ιατρός ή το ιατρικό κέντρο,
2. θα χρησιμοποιηθούν χωρίς αντάλλαγμα για ερευνητικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς,
3. θα καταστραφούν.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει κοινή δήλωση των ενδιαφερόμενων, οι γαμέτες και τα γονιμοποιημένα ωάρια διατηρούνται για χρονικό διάστημα 5 ετών από τη λήψη ή τη δημιουργία τους και μετά είτε χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς είτε καταστρέφονται.

Τα μη κρυοσυντηρημένα γονιμοποιημένα ωάρια καταστρέφονται μετά τη συμπλήρωση 14 ημερών από τη γονιμοποίηση.

Άρθρο 1460

Το Άρθρο 1460 ρυθμίζει τη περίπτωση διάθεσης των κρυοσυντηρημένων γαμετών και γονιμοποιημένων ωαρίων σε τρίτο άτομο. Η ταυτότητα των τρίτων προσώπων που έχουν προσφέρει τους γαμέτες ή τα γονιμοποιημένα ωάρια δε γνωστοποιείται στα πρόσωπα που επιθυμούν να αποκτήσουν τέκνο. Οι ιατρικές πληροφορίες του τρίτου δότη τηρούνται σε απόρρητο αρχείο και πρόσβαση σε αυτό επιτρέπεται μόνο στο τέκνο και για λόγους σχετικά με την υγεία του. Η ταυτότητα του τέκνου και των γονέων δε γνωστοποιείται στους τρίτους δότες γαμετών ή γονιμοποιημένων ωαρίων (Ελληνική Δημοκρατία, 2002)

Ο νόμος 3089/2002 (ΦΕΚ Α 327/23-12-2002), αποτέλεσε ένα πολύ σημαντικό πρώτο βήμα για τη ρύθμιση των ζητημάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και κάλυψε γενικότερα αλλά και ειδικότερα ζητήματα που προκύπτουν κατά την εφαρμογή της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής πχ. την περίπτωση της παρένθετης μητέρας ή την περίπτωση προσφοράς ωαρίων και γαμετών σε τρίτους. Ωστόσο, κατά τη λειτουργία των μονάδων εξωσωματικής εντοπίστηκαν ζητήματα που έχρηζαν αποσαφήνιση ή και ακόμα εκ νέου περιγραφή πχ οι προδιαγραφές λειτουργίας των κέντρων υποβοηθούμενης

αναπαραγωγής, οι προϋποθέσεις ιατρικής φύσης για τα άτομα που λάμβαναν μέρος στις αντίστοιχες διαδικασίες και τέλος οι κυρώσεις για τις περιπτώσεις παραβίασης των κανόνων που θεσπίστηκαν (Σπυρόπουλος, 2020).

2.1.1.2 Νόμος 3305/2005 «Εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής»

Τρία χρόνια μετά τη θεσμοθέτηση του ν.3089/2002, ψηφίστηκε από τη Βουλή ο υπ' αριθ. 3305/2005 (ΦΕΚ Α'17 27.1.2005), ο οποίος αντικατέστησε τον νόμο 3089/2002 και αποτελείται από οκτώ κεφάλαια.

Κεφάλαιο Α'

Στα Άρθρα 1 ως 5 αναλύονται οι γενικές αρχές, οι μέθοδοι και οι συναφείς τεχνικές, οι ορισμοί, οι προϋποθέσεις εφαρμογής των μεθόδων καθώς και η ενημέρωση και συναίνεσεις των προσώπων που επιθυμούν να προσφύγουν ή να συμμετάσχουν στις μεθόδους Ι.Υ.Α. Στο Άρθρο 4 διευκρινίζεται η ηλικία φυσικής αναπαραγωγικής ικανότητας (πεντηκοστό έτος) όταν το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα, καθώς και οι υποχρεωτικές αιματολογικές εξετάσεις (λοιμώδη νοσήματα - HIV-1&2, ηπατίτιδα Β και C και σύφιλη) στις οποίες πρέπει να υποβληθούν και τα δύο μέλη του ζευγαριού πριν από κάθε προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Κεφάλαιο Β'

Το Άρθρο 6 αναφέρει τον επιτρεπτό αριθμό μεταφερόμενων ωαρίων και γονιμοποιημένων ωαρίων τα οποία ορίζονται σύμφωνα με την ηλικία της γυναίκας και τις ιατρικές ενδείξεις. Όταν η ηλικία της γυναίκας είναι κάτω των 40 ετών έως 2 έμβρυα μπορούν να μεταφερθούν ενώ για τις γυναίκες άνω των 40 ετών, έως 3 έμβρυα όταν προκύπτουν από το δικό της γενετικό υλικό (ωάρια) και έως 2 έμβρυα σε περιπτώσεις δωρεάς ωαρίων.

Τα Άρθρα 7 και 8 περιγράφουν τη διαδικασία της κρυοσυντήρησης γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων και τη διάθεση αυτών.

Στα Άρθρα 9 έως και 12 αναφέρονται οι ειδικοί περιορισμοί, η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, η έρευνα που οδηγεί και δεν οδηγεί σε εγκυμοσύνη.

Τέλος, το άρθρο 13 αναλύει τις προϋποθέσεις της παρένθετης μητρότητας.

Κεφάλαιο Γ'

Αποτελείται από τα Άρθρα 14 και 15 που ορίζουν την διακίνηση του ανθρώπινου γεννητικού υλικού, των γονιμοποιημένων ωαρίων και βιολογικών συστατικών και παραγώγων τους καθώς και την ιχνηλασιμότητα αυτού.

Κεφάλαιο Δ'

Τα Άρθρα 16 έως 18 ορίζουν τις ελάχιστες απαραίτητες προϋποθέσεις ίδρυσης και λειτουργίας των Μονάδων Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και Τραπεζών Κρυσυντήρησης Γενετικού Υλικού.

Κεφάλαιο Ε'

Τα Άρθρα 19 έως 25 ανακοινώνουν την ίδρυση και λειτουργία της Ανώτατης Αρχής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, η οποία είχε τετραετή θητεία.

Τέλος, τα άρθρα 26 και 27 ορίζουν τις ποινικές και διοικητικές κυρώσεις για τη μη συμμόρφωση με τις παραπάνω προϋποθέσεις που θέτει ο νόμος.

Κεφάλαιο ΣΤ'

Τα Άρθρα 26 και 27 αναφέρονται στις ποινικές και διοικητικές κυρώσεις κατά παράβαση των Άρθρων 1455 Α.Κ.

Κεφάλαιο Ζ'

Το Άρθρο 28 καθορίζει τους όρους, τις προϋποθέσεις και την απαιτούμενη διαδικασία για την κάλυψη από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς των δαπανών της Ι.Υ.Α καθώς και τους δικαιούχους παροχών μητρότητας.

Κεφάλαιο Η'

Τα Άρθρα 29 έως 33 που αναφέρονται στις τελικές – μεταβατικές διατάξεις για την έναρξη λειτουργίας της Αρχής, τις υπάρχουσες Μ.Ι.Υ.Α και τράπεζες κρυσυντήρησης, και την έναρξη ισχύος εφαρμογής του νόμου.

(Ελληνική Δημοκρατία, 2005; Σπυρόπουλος, 2020).

2.1.1.3 Νόμος 4958/2022 «Οδηγία της Εθνικής Αρχής Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σχετικά με την προσαύξηση του ηλικιακού ορίου»

Με ανακοίνωση της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής την 1-8-2022 σχετικά με την προσαύξηση του ηλικιακού ορίου του Ν. 4958/2022 (ΦΕΚ Α' 142/21.07.2022), το Εποπτικό Συμβούλιο της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, στο πλαίσιο των αρμοδιοτήτων του, στην 29η Συνεδρίαση στις 28.07.2022, αποφάσισε την έκδοση οδηγίας σχετικά με τη διαδικασία χορήγησης άδειας, από την Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, για την εφαρμογή μεθόδου ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε γυναίκα άνω των 50 ετών και μέχρι την ηλικία των 54 ετών.

Πιο αναλυτικά:

Σύμφωνα με το άρθρο 3 του Ν. 4958/2022 (ΦΕΚ Α' 142/21.07.2022), τροποποιείται η παράγραφος 1 του άρθρου 4 του Ν. 3305/2005 (ΦΕΚ Α' 17/27-01-2005) ως εξής: «Οι μέθοδοι Ι.Υ.Α. εφαρμόζονται σε ενήλικα πρόσωπα μέχρι την ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής του υποβοηθούμενου προσώπου. Σε περίπτωση που το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα, ως ηλικία φυσικής ικανότητας αναπαραγωγής νοείται το πεντηκοστό τέταρτο έτος (54 έτη και 0 ημέρες). Σε γυναίκες ηλικίας πενήντα ετών και μίας ημέρας (50 έτη και 1 ημέρα) μέχρι πενήντα τεσσάρων ετών (54 έτη και 0 ημέρες) δύναται να εφαρμοσθεί μέθοδος ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μόνο μετά από σχετική άδεια της Αρχής. Η εφαρμογή τους σε ανήλικα πρόσωπα επιτρέπεται κατ' εξαίρεση λόγω σοβαρού νοσήματος που επισύρει κίνδυνο στειρότητας, για να εξασφαλιστεί η δυνατότητα τεκνοποίησης. Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται οι όροι του άρθρου 7.».

Η ως άνω άδεια της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, εφ' όσον χορηγηθεί, θα έχει ισχύ για 1 έτος από την ημερομηνία εκδόσεώς της, και πάντα μέχρι το 54ο έτος της ηλικίας και μηδέν ημέρες κατά την ημέρα της εμβρυομεταφοράς.

Διευκρινίζεται ότι το ηλικιακό όριο της επιτρεπτής διενέργειας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε περίπτωση που το υποβοηθούμενο πρόσωπο είναι γυναίκα είναι το 54ο έτος της ηλικίας κατά την ημέρα της εμβρυομεταφοράς. Κατ' εξαίρεση σύμφωνα με το άρθρο 43 παρ. 1 του Ν. 4958/2022 μέχρι 31.12.2022 δύναται να υποβληθούν σε μέθοδο ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μετά από σχετική άδεια της Αρχής, το σύνολο των γυναικών που έχουν ήδη συμπληρώσει ή συμπληρώνουν την ηλικία των πενήντα τεσσάρων ετών κατά τη διάρκεια του έτους 2022 (ΕΑΙΥΑ, 2022).

2.2 Ευρώπη

Αν και η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει θεσπίσει ένα κεντρικό πλαίσιο σχετικά με την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, οι υπηρεσίες γονιμότητας που παρέχονται εντός της αυτής δεν είναι ίδιες σε όλες τις χώρες μέλη. Αυτό σημαίνει ότι δεν είναι διαθέσιμες όλες οι ιατρικές παρεμβάσεις στον ίδιο βαθμό σε κάθε χώρα και ορισμένες από αυτές απαγορεύονται πλήρως. Για παράδειγμα, η δωρεά ωαρίων, η δωρεά σπέρματος και η παρένθετη μητρότητα δεν επιτρέπονται σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες.

Για το λόγο αυτό, οι εμπλεκόμενοι φορείς σε ευρωπαϊκό επίπεδο - επιστημονικές εταιρείες αναπαραγωγής, Ευρωπαϊκό Συμβούλιο και Ευρωπαϊκό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (EBCOG) – έχουν ξεκινήσει συζητήσεις για πιθανή εναρμόνιση των υπηρεσιών ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις διάφορες χώρες μέσω ενοποιημένης νομοθεσίας με τις αρχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η τελευταία, έχει εκδώσει σχετικές οδηγίες για τον χειρισμό ευαίσθητων θεμάτων υγείας, με τις οποίες είναι υποχρεωτικό τα κράτη μέλη να συμμορφωθούν. Ωστόσο, δεν μπορεί κάποιος να παραβλέψει τα πολιτιστικά, θρησκευτικά, και νομικά θέματα, τα οποία διαφοροποιούν τις ευρωπαϊκές χώρες, ειδικά στον ευαίσθητο τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα οποία δρουν τελικά ως εμπόδια στην υιοθέτηση κοινού νομικού πλαισίου. Η ύπαρξη κοινής ευρωπαϊκής νομοθεσίας σχετικά με τις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα οδηγούσε όχι μόνο στην άμβλυση αλλά στην εξάλειψη των ανισοτήτων που σχετίζονται με τις υπηρεσίες γονιμότητας και τη μείωση των διασυνοριακών αιτημάτων υγειονομικής περίθαλψης στις ευρωπαϊκές χώρες. (Messinis et al., 2016)

Παρά τις διαφορές αυτές, οι πολίτες μιας Ευρωπαϊκής χώρας είναι ελεύθεροι να διασχίζουν τα σύνορα και να λαμβάνουν θεραπείες που δεν είναι επιτρεπτές στη χώρα τους. Η δωρεά ωαρίων για παράδειγμα και το υψηλό κόστος των υπηρεσιών σε τοπικό επίπεδο είναι συνήθεις λόγοι αυτής της κινητικότητας. Το γεγονός ότι ορισμένα ζευγάρια «μεταναστεύουν» σε άλλες χώρες και αποφεύγουν τη νομοθεσία της χώρας τους σε μια προσπάθεια να αποκτήσουν παιδί δείχνει ότι υπάρχουν πάντα διαφορές στο τι θεωρείται ηθικό από το νόμο και από τις πεποιθήσεις των ανθρώπων. Η θεραπεία γονιμότητας θα πρέπει να παρέχεται σύμφωνα με τις ανάγκες των ασθενών στο πλαίσιο της φροντίδας με επίκεντρο τον ασθενή.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται επιγραμματικά οι 13 χώρες της ΕΕ που μελετήθηκαν για τις παρεχόμενες υπηρεσίες. Είναι πρόδηλη η ποικιλομορφία των ρυθμιστικών

προσεγγίσεων για την επιλογή των και τη δημόσια χρηματοδότηση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθώς και για θέματα δωρητών. Η Αυστρία, η Γερμανία και η Ιταλία είναι ιδιαίτερα αυστηρές, περιορίζοντας τη θεραπεία στη διαγνωσμένη υπογονιμότητα ετερόφυλων ζευγαριών. Αντιθέτως, στη Φιλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο δεν υπάρχουν τέτοιοι περιορισμοί. Στη Γαλλία, η νομοθεσία της για τη βιοηθική, αναγνωρίζει ως υπογόνιμο ένα ζευγάρι όταν υπάρχει παθολογία και διαγιγνώσκεται ιατρικά. Επιπλέον, ο νόμος ενσωματώνει κοινωνικά κριτήρια καθώς «ο άνδρας και η γυναίκα συνθέτουν το ζευγάρι», αποκλείοντας έτσι τις ανύπαντρες γυναίκες και τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια ανεξαρτήτως παθολογίας (Brigham et al., 2013). Η Γαλλία, η Ολλανδία, η Πορτογαλία και η Σουηδία επιτρέπουν επίσης τη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης για την αποφυγή της μετάδοσης σοβαρών ασθενειών, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ή γενετικές διαταραχές.

Πίνακας 1. Νομική ρύθμιση της γενικής καταλληλότητας για εξωσωματική γονιμοποίηση στην Ευρώπη (2009)

Country	Age limit (years)	Only medical indications	Only couples	Only heterosexuals
Austria	None	Yes	Yes	Yes
Belgium	Strict <45	No	No	No
Denmark	Strict <45	No	No	No
Finland	None	No	No	No
France	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	Yes
Germany	None	Yes	Yes	Yes
Greece	Strict <50	No	No	No
Italy	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	Yes
Netherlands	Strict <45	Yes	No	No
Portugal	None	Yes	Yes	Yes
Spain	None	No	No	No
Sweden	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	No
UK	None	No	No	No

(Berg B et al., 2013)

Έξι χώρες έχουν υιοθετήσει μια πιο φιλελεύθερη προσέγγιση για την πρόσβαση στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Αυτές οι χώρες (Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Ελλάδα, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο) δεν απαιτούν ιατρική διάγνωση υπογονιμότητας για πρόσβαση σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης, ούτε αποκλείουν τις ανύπαντρες και τις ομοφυλόφιλες γυναίκες. Η Ολλανδία και η Σουηδία βρίσκονται μεταξύ των δύο άκρων, με

αμφότερες να απαιτούν ιατρική ένδειξη, ενώ επιτρέπουν την πρόσβαση στη θεραπεία για ομοφυλόφιλες γυναίκες που διαφορετικά δεν μπορούν να συλλάβουν. Η Σουηδία αποκλείει τους άγαμους από την πρόσβαση στη θεραπεία, ενώ παρέχει θεραπεία σε ομοφυλόφιλα ζευγάρια. Ορισμένες χώρες έχουν επιβάλει σταθερά ηλικιακά όρια που φαίνεται να συνδέονται με τα όρια της αναπαραγωγικής ηλικίας (45 ετών για το Βέλγιο, τη Δανία και την Ολλανδία· 50 έτη για την Ελλάδα), αποφεύγοντας έτσι τη διαμάχη σχετικά με τη μητρότητα μετά την εμμηνόπαυση (Berg Brigham, Cadier and Chevreur, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο – Ηθικά ζητήματα

Η επιθυμία απόκτησης παιδιού με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σημαίνει τη δημιουργία ενός ατόμου δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στη διαδικασία λήψης αποφάσεων και στη θεραπεία καθώς δεν υπάρχει ακόμα. Ερωτήματα όπως, ποιο είναι το συμφέρον του παιδιού, εάν το οικογενειακό περιβάλλον μέσα στο οποίο θα γεννηθεί είναι υγιές και εάν υπάρχουν συγκρούσεις μεταξύ των εμπλεκόμενων μελών (Boivin *et al.*, 2001).

Επομένως, η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν περιορίζεται μόνο στον ιατρικό τομέα αλλά αγγίζει κι άλλα ζητήματα όπως νομικά, κοινωνικά, θρησκευτικά και φιλοσοφικά. Οι δυνατότητες που παρέχουν πλέον οι τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα, δίνουν τη δυνατότητα να ξεπεραστούν εμπόδια που μέχρι πριν από λίγα χρόνια φάνταζαν ανυπέρβλητα. Ποια είναι επομένως τα όρια των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πώς δε θα ξεπεραστούν λεπτές ηθικές, οντολογικές και διοικητικές γραμμές; (Jasanoff and Metzler, 2020).

3.1 Ηλικία υποβοηθούμενων προσώπων

Η ηλικία των γονέων σχετίζεται τόσο με ιατρικά όσο και κοινωνικά και ψυχολογικά ζητήματα. Είναι γνωστό ότι οι εγκυμοσύνες όπου η ηλικία της γυναίκας είναι πάνω από 40 έτη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η προεκλαμψία. Επιπλέον, το ζήτημα που προκύπτει σχετικά με την ηλικία των γονέων είναι κατά πόσο τα άτομα προχωρημένης ηλικίας μπορούν να ανταπεξέλθουν στα γονεϊκά τους καθήκοντα. Τα παιδιά ενδέχεται να υποφέρουν από μεγάλο χάσμα γενεών, ενώ μπορεί να αγχώνονται στην ιδέα του θανάτου των γονέων τους.

Στον αντίλογο, τα ζευγάρια μεγαλύτερης ηλικίας είναι πιο συνειδητοποιημένα για το ρόλο τους και διαθέτουν περισσότερο χρόνο για την ανατροφή των παιδιών τους. Επίσης είναι πιο πιθανό να έχουν καλύτερο οικονομικό επίπεδο από τα νεότερα ζευγάρια.

3.2 Κρυοσυντηρημένα έμβρυα

Πολύ συχνά, μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου εξωσωματικής, υπάρχουν πλεονάζοντα έμβρυα για τα οποία το ζευγάρι αποφασίζει πώς θα τα διαχειριστεί. Προφανώς αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά από το ζευγάρι ώστε να προκύψει νέα εγκυμοσύνη. Ωστόσο πάντα υπάρχει η επιλογή να καταστραφούν, να δοθούν σε κάποιο άλλο ζευγάρι προκειμένου να τεκνοποιήσει ή να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς. Επιπλέον, η διάρκεια της κρυοσυντήρησης δεν είναι σαφώς καθορισμένη αφού δεν μπορεί να εξασφαλιστεί η ποιότητα των εμβρύων μετά από μακροχρόνια κατάψυξη καθώς και οι κοινωνικές συνθήκες επίσης μπορεί να αλλάξουν πχ διαζύγιο, θάνατος. Οι περισσότερες επιτροπές δεοντολογίας προτείνουν η διατήρηση των κρυοσυντηρημένων εμβρύων να διαρκεί μέχρι και 10 έτη. Στην Ελλάδα οι γονείς έχουν τη δυνατότητα να επιλέξουν μεταξύ δωρεάς, καταστροφής και διάθεσης των εμβρύων για έρευνα, αλλά σε κάθε περίπτωση απαγορεύεται η χρησιμοποίηση για κλωνοποίηση, μεταφορά σε άλλα είδη και γενετική χειραγώγηση.

3.3 Παρένθετη μητρότητα

Η έννοια της λέξης «μητέρα» εμπεριέχει τόσο τη βιολογική μητέρα, η οποία δωρίζει το γενετικό υλικό (ωάριο), τη φυσική μητέρα που κυοφορεί και γεννά και την κοινωνική μητέρα που ανατρέφει το παιδί. Η παρένθετη μητρότητα προκύπτει όταν μια γυναίκα που δεν μπορεί να τεκνοποιήσει ζητά από μια άλλη γυναίκα να αναλάβει την εγκυμοσύνη και να κυοφορήσει γι' αυτή. Στην περίπτωση αυτή, υφίσταται ο όρος της γενετικής μητέρας, η οποία δωρίζει το ωάριο, ο όρος της φυσικής μητέρας, που κυοφορεί και γεννά, και ο όρος της κοινωνικής μητέρας, ο οποίος αναφέρεται στη γυναίκα που ανατρέφει το παιδί. Ο τρισυπόστατη έννοια της μητρότητας δυστυχώς δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο σύγκρουσης μεταξύ των διαφορετικών υποστάσεων πχ όταν η φυσική μητέρα αρνείται να αποχωριστεί το τέκνο της βιολογικής. Επίσης, δεν είναι σπάνιες οι ρήξεις μεταξύ του ζευγαριού καθώς μόνο ο ένας είναι ταυτόχρονα βιολογικός, φυσικός και κοινωνικός γονέας. Σχετικά με την παρένθετη μητέρα, δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η ύπαρξη κάποιου δεσμού με το έμβρυο και ο αρνητικός αντίκτυπος του αποχωρισμού. Τέλος, χρήζει

ιδιαίτερης προσοχής ο κίνδυνος εμπορευματοποίησης του γυναικείου σώματος, μέσα από την οικονομική ανάγκη των υποψήφιων παρένθετων εγκύων, καθώς και η ιδιοτέλεια των επαγγελματιών υγείας λόγω των μεγάλων κερδών που αποκομίζουν (Φράγκου and Γαλάνης, 2016; Σπυρόπουλος, 2020).

3.4 Μεταθανάτια αναπαραγωγή

Η μεταθανάτια υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, είναι η περίπτωση στην οποία η γυναίκα τεκνοποιεί, χρησιμοποιώντας σπέρμα του αποθανόντος συζύγου. Στην περίπτωση που ο θάνατος προέλθει από κάποια ανίατη νόσο, ο σύζυγος μπορεί να συναινέσει να δώσει το σπέρμα του προκειμένου η σύζυγός του να τεκνοποιήσει μετά τον θάνατό του, οπότε το ζευγάρι από κοινού αποφασίζει για να έλθει στον κόσμο ένα παιδί κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες. Σε περίπτωση που ο θάνατος επέλθει αιφνίδια, η σύζυγος θα πρέπει να αποφασίσει μόνη της για τη λήψη γενετικού υλικού. Το βασικό επιχείρημα κατά της συγκεκριμένης μεθόδου έγκειται στο ότι η μέθοδος αυτή αντιστρατεύεται το συμφέρον του παιδιού που πρόκειται να γεννηθεί αφού γεννιέται εξ αρχής χωρίς τον έναν γονέα και ο βαθμός της αποδοχής της μονογονεϊκής οικογένειας από το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο.

3.5 Δωρεά γενετικού υλικού

Στις περιπτώσεις δωτών γενετικού υλικού τίθεται το ζήτημα της ανωνυμίας ή μη αυτών. Υπέρ της ανωνυμίας τάσσονται όσοι θεωρούν ότι με τον συγκεκριμένο τρόπο εξασφαλίζεται η ανατροφή του παιδιού σε ένα ήρεμο και ισορροπημένο περιβάλλον. Παράλληλα η ανωνυμία προφυλάσσει τους δωρητές από θέματα νομικής φύσης, όπως η αναγνώριση του παιδιού και τα κληρονομικά ζητήματα. Από την άλλη μεριά, η ανωνυμία οδηγεί και σε άγνοια τυχόν γενετικών ανωμαλιών τις οποίες μπορεί να κληρονομήσει το τέκνο αλλά και ότι καταπατώνται τα βασικά ατομικά δικαιώματα αυτού, καθώς δεν έχει τη δυνατότητα να ενημερωθεί για την καταγωγή του. Στην Ελλάδα ισχύει η ανωνυμία των δωτών εκτός από περιπτώσεις προβλημάτων υγείας του τέκνου, το οποίο και μόνο μπορεί να έχει πρόσβαση στα σχετικά δεδομένα με άδεια της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Ένα ακόμη ηθικό ζήτημα που προκαλείται από τη δωρεά γενετικού υλικού είναι κατά πόσο η συγκεκριμένη πράξη αποτελεί πραγματική δωρεά ή γίνεται κατόπιν οικονομικής αποζημίωσης. Ο νόμος και οι περισσότερες επιτροπές δεοντολογίας αναφέρουν ρητά ότι οι δωρητές δεν θα πρέπει να αποζημιώνονται οικονομικά για την προσφορά τους. Η πώληση γενετικού υλικού σε ζευγάρια που βρίσκονται σε

ευάλωτη θέση και επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά χαρακτηρίζεται ως ανήθικη και αισχροκερδής. Τέλος, δεδομένου ότι στην ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή λαμβάνεται υπ' όψη η ποιότητα της ζωής του παιδιού, τίθεται το ερώτημα εάν και σε ποιον βαθμό πρέπει να ελέγχεται η ποιότητα ζωής των δωρητών, έτσι ώστε να αποφευχθεί η γέννηση ενός παιδιού με γενετική ανωμαλία.

3.6 Αναπαραγωγή από ομοφυλόφιλα ζευγάρια και μονογονεϊκές οικογένειες

Ηθικά ζητήματα παρουσιάζονται και στις περιπτώσεις όπου ομόφυλα ζευγάρια, ή άγαμες γυναίκες καταφεύγουν σε μεθόδους I.Y.A., χαρακτηρίζοντάς τα περισσότερο ζήτημα κοινωνικής ηθικής παρά ιατρικής δεοντολογίας. Η ανάπτυξη της ιατρικά υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε με την πάροδο των ετών στη δημιουργία οικογενειών με διαφορετική δομή από την παραδοσιακή. Το ηθικό ζήτημα το οποίο προκύπτει από τη σχετική εξέλιξη αφορά στην κοινωνική αποδοχή των εναλλακτικών αυτών οικογενειών και στις συνέπειες που θα επιφέρει η εν λόγω εξέλιξη στην ανάπτυξη και στην ψυχολογία του παιδιού. Οτιδήποτε παρεκκλίνει από τα κοινωνικά αποδεκτά πρότυπα, όπως οι άγαμες γυναίκες και τα ομοφυλόφιλα ζευγάρια, έχει αποδειχθεί πως οι κοινωνίες είναι πολύ διστακτικές στην αποδοχή αυτών. Ωστόσο, μελέτες έχουν αποδείξει ότι δεν παρατηρούνται διαφορές στην ανάπτυξη παιδιών που μεγάλωσαν σε παραδοσιακές μορφές οικογένειας και σε εκείνα που μεγάλωσαν σε μονογονεϊκές οικογένειες ή οικογένειες ομόφυλων ζευγαριών, παρά τη στέρηση της φυσικής παρουσίας του μητρικού ή του πατρικού προτύπου.

3.7 Επιλογή φύλου

Με την ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μπορεί πλέον να επιλεγεί το φύλο του παιδιού, γεγονός που βρίσκει εφαρμογή σε περιπτώσεις κληρονομικής νόσου στις οποίες το φύλο αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη μετάδοση της νόσου στο παιδί. Υπάρχουν όμως γονείς που επιθυμούν να καθορίσουν το φύλο του παιδιού τους χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης κάποιας νόσου. Στην περίπτωση αυτή, το ηθικό δίλημμα που προκύπτει είναι αφ' ενός κατά πόσο οι γονείς έχουν το δικαίωμα να παρεμβαίνουν στη φύση και μέχρι ποιον βαθμό και αφ' ετέρου κατά πόσο οι ειδικοί για την υποβοηθούμενη παραγωγή πρέπει να συμβάλλουν στη γέννηση ενός «κατά παραγγελία» παιδιού (Φράγκου and Γαλάνης, 2016; Σπυρόπουλος, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο- Το οικονομικό κόστος της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα

Η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι μια διαδικασία δαπανηρή και το οικονομικό περιβάλλον της Ελλάδας τα τελευταία χρόνια δυσκολεύει ακόμα περισσότερο τα ζευγάρια που χρειάζεται να υποβληθούν σε θεραπεία δρώντας συχνά αποτρεπτικά. Για να προσεγγίσει κάποιος το οικονομικό κόστος, θα πρέπει να συνυπολογίσει το κόστος των εξετάσεων, της φαρμακευτικής αγωγής και της καθεαυτής της διαδικασίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Για το λόγο αυτό η μερική ή η συνολική ασφαλιστική κάλυψη του κόστους είναι σημαντική

4.1 Κόστος εξετάσεων

Όπως έχει προαναφερθεί, μετά τη λήψη του ιστορικού, το ζευγάρι υποβάλλεται σε μία σειρά εξετάσεων ώστε να ανακαλυφθούν οι παράγοντες που έχουν συμβάλει στην υπογονιμότητα.

Ο βασικός έλεγχος των γυναικών περιλαμβάνει τις εξής εξετάσεις:

1. Μικροβιολογική εξέταση των κολπικών υγρών για αποκλεισμό λοιμώξεων
2. Υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων για την ανίχνευση συγγενών ή επίκτητων ανωμαλιών της μήτρας, των ωοθηκών και των σαλπίγγων
3. Υστεροσαλπιγγογραφία ή υπερηχογραφική σαλπιγγογραφία για τον έλεγχο της βατότητας των σαλπίγγων
4. Ορμονικές εξετάσεις για τον έλεγχο της παραγωγής ορμονών και της αλληλεπίδρασης των ορμονών στον εμμηνορροϊκό κύκλο,
5. Υστεροσκόπηση ή λαπαροσκόπηση επί ενδείξεων για τον εντοπισμό δυσπλασιών ή λειτουργικών διαταραχών

Στους άνδρες οι εξετάσεις αφορούν κυρίως την ποιότητα του σπέρματος και αποτελούνται από τις ακόλουθες εξετάσεις:

1. Σπερμοδιάγραμμα. Προσδιορίζει τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων
2. Ειδική ανάλυση σπέρματος για οξειδωτικό stress και δείκτη κατακερματισμού DNA σπερματοζωαρίων
3. Κλινική εξέταση από ουρολόγο επί ενδείξεων

4. Υπερηχογράφημα οσχέου, προστάτη και ουροποιητικού συστήματος επί ενδείξεων
5. Περαιτέρω έλεγχος επί ευρημάτων

4.2 Κόστος φαρμακευτικής αγωγής

Τα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής, μεμονωμένα ή συνδυαστικά, είναι η κιτρική κλομιφαίνη (CC) , τα ανάλογα της GnRH (αγωνιστές, ανταγωνιστές), οι γοναδοτροπίνες (hMG, FSH), η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), η προγεστερόνη, και διάφορα άλλα υποστηρικτικά φάρμακα (π.χ. κορτιζόνη, αντιβιώσεις κ.α.).

Στόχος της χορήγησης των φαρμάκων είναι η διέγερση των ωοθηκών, η ανάπτυξη και ωρίμανση πολλαπλών ωοθυλακίων, καθώς και η καλύτερη ποιότητα τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων κατά την ωοληψία και επομένως περισσότερες πιθανότητες γονιμοποίησης και καλύτερης ποιότητας εμβρύων. Η φαρμακευτική αγωγή καθορίζεται από τους ειδικούς στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και είναι προσαρμοσμένη ως προς τα φάρμακα και τη δόση τους.

Κυριότεροι εκπρόσωποι των **GnRH** είναι οι αγωνιστές τριπτορελίνη (Arvekap), λευπρολίδη (Daronda) και βουσερελίνη (Buserelin), καθώς και οι ανταγωνιστές σετρορελίνη (Cetrotide) και γκανιρελίνη (Orgalutran, Superfact) (Gardner, 2012).

Η διέγερση των ωοθηκών για την ανάπτυξη και την ωρίμανση πολλαπλών ωοθυλακίων επιτυγχάνεται με χορήγηση **γοναδοτροπινών** που προσομοιάζουν αυτών της υπόφυσης και διατίθενται στο εμπόριο είτε με τη μορφή ανασυνδυασμένων φαρμάκων (Gonal-F, Puregon, Bemfolia), είτε μετά από επεξεργασία φυσικών ορμονών (Altermon και Menopur). Η χορήγηση των φαρμάκων αυτών γίνεται κυρίως με υποδόριες ενέσεις χρησιμοποιώντας ειδικές συσκευές (στυλεούς).

Τα σκευάσματα **προγεστερόνης** προετοιμάζουν κατάλληλα το ενδομήτριο για να διευκολύνουν την εμφύτευση του εμβρύου. Χορηγούνται μετά την εμβρυομεταφορά και είναι είτε με μορφή καψακίων (Utrogestan), είτε με μορφή κολπικής γέλης (Vasclor, Crinone) (Edwards, 2007)

4.3 Κόστος θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα

Το άμεσο κόστος των θεραπειών ΙΥΑ είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, καθώς είναι συνάρτηση διαφορετικών παραγόντων όπως:

1. Απαραίτητες παρακλινικές εξετάσεις
2. Φαρμακευτικές δαπάνες
3. Αμοιβές ιατρών
4. Χρόνος επίτευξης της εγκυμοσύνης και αριθμός προσπαθειών
5. Αμοιβή Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (κάθε κλινική καθορίζει ανεξάρτητα την τιμολογιακή της πολιτική)
6. Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Στην Ελλάδα το κόστος της ΙΥΑ παρουσιάζει διαφορές ανάμεσα σε δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία και κλινικές. Για παράδειγμα, το κόστος ανά κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης σε κάποια δημόσια νοσοκομεία είναι δωρεάν και σε κάποια άλλα κυμαίνεται από 200 έως 500 ευρώ. Όσον αφορά ιδιωτικά κέντρα, εκεί το κόστος ενός κύκλου εξωσωματικής κυμαίνεται από 3.000 έως 3.500 ευρώ, και μπορεί να φτάσει τα 4500 ευρώ αν συμπεριληφθεί και το κόστος των φαρμάκων διέγερσης των ωοθηκών.

Κάθε Μονάδα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής διαθέτει τον δικό της τιμοκατάλογο για τις διαδικασίες εξωσωματικής με τιμές που παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια σε σύγκριση με τις αντίστοιχες άλλων μονάδων. Επίσης, δεν είναι ξεκάθαρο το κόστος ανά μέθοδο γιατί αρκετά συχνά ως κόστος αναφέρεται το τελικό ποσό που περιλαμβάνει εκτός από τη μέθοδο και το κόστος των φαρμάκων και των εξετάσεων.

4.4 Ασφαλιστική κάλυψη

Οι άμεσες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που βαρύνουν τους ασθενείς και τα ταμεία ασθενείας κοινωνικής ασφάλισης αποτελούνται από το κόστος των φαρμάκων, τις επισκέψεις στο νοσοκομείο και τους ιατρούς και τις εξετάσεις. (Fragoulakis et al., 2012). Άλλες μορφές έμμεσης οικονομικής επιβάρυνσης που σχετίζονται με τη θεραπεία υπογονιμότητας, είναι η απουσία από την εργασία, τα έξοδα ταξιδιού ή ακόμη και η ψυχολογική δυσφορία.

Οι πόροι υγειονομικής περίθαλψης είναι σπάνιοι και πρέπει να διατίθενται με τρόπο αποτελεσματικό που να εξασφαλίζει τη βελτίωση της υγείας ατομικά και ως κοινωνικό

σύνολο, ενώ ταυτόχρονα να προστατεύει τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας. Ο αριθμός των ζευγαριών που χρησιμοποιούν την ΙΥΑ για να επιτύχουν εγκυμοσύνη ετησίως είναι μεγάλος και το κόστος της θεραπείας υψηλό (Fragoulakis et al., 2012). Η πλειονότητα των θεραπειών υπογονιμότητας πραγματοποιείται στον ιδιωτικό τομέα, στα τμήματα εξωσωματικής γονιμοποίησης ιδιωτικών νοσοκομείων ή εξειδικευμένων κλινικών της χώρας. Το κόστος της θεραπείας, εφόσον πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις, καλύπτεται κατά ένα ποσοστό από τον ΕΟΠΥΥ ο οποίος χορηγεί δωρεάν μέσω των φαρμακείων του τα υψηλού κόστους φάρμακα και αποζημιώνει ένα μέρος των εργαστηριακών εξετάσεων. Οι ασθενείς καλούνται να καταβάλουν το υπόλοιπο ποσό στη Μονάδα Εξωσωματικής που επιλέγουν για τη θεραπεία τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – Τα οικονομικά της υγείας και η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

5.1 Η σημασία της Υπογονιμότητας

Οι μέθοδοι ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρήζουν ιδιαίτερης προσέγγισης από τον τομέα των οικονομικών της υγείας καθώς αποτελούν μια ξεχωριστή ιατρική παρέμβαση. Τα οικονομικά της υγείας παραδοσιακά μελετούν τις οικονομικές επιπτώσεις της επιδίωξης βελτίωσης του επιπέδου υγείας των ατόμων ή του συνόλου. Αντιθέτως, στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή το προσδοκώμενο όφελος δεν είναι η βελτίωση της υγείας αλλά η γέννηση ζώντος μωρού.

Σύμφωνα με τον Grossman, η ζήτηση των υπηρεσιών υγείας προέρχεται από την επιθυμία βελτίωσης της υγείας και των οφελών που προκύπτουν από αυτή (Grossman, 1972). Επομένως, εάν χρησιμοποιήσουμε τη θεωρία αυτή για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, θα λέγαμε ότι, η κατανάλωση υπηρεσιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επηρεάζεται από την επιθυμία δημιουργίας οικογένειας. Ωστόσο, ο οικογενειακός προγραμματισμός δεν επηρεάζεται μόνο από την ικανότητα του ζεύγους να αποκτήσει παιδί, αλλά και από κοινωνικούς, οικονομικούς και άλλους παράγοντες (D'Addio 2005).

Στα Οικονομικά της Υγείας τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η χρήση των QALYs (Quality Adjusted Life Years) δηλαδή των Ποιοτικών Προσαρμοσμένων Ετών Ζωής, ενός δείκτη που συνδυάζει την ποσότητα της ζωής (μακροβιότητα) με την ποιότητά της. Η

γέννηση μωρού μέσω της διαδικασίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επηρεάζεται, θετικά ή αρνητικά, από εξωτερικούς παράγοντες, κοινωνικούς, οικονομικούς κα. Αυτή ακριβώς η εξωτερικότητα μπορεί να υποεκτιμήσει τα αποτελέσματα και επομένως περιορίζει την αξία της χρήσης των QALYs στον τομέα αυτό. Επιπλέον, ο αυξανόμενος αριθμός παιδιών που γεννιούνται με εξωσωματική και η συνεισφορά της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην αύξηση του πληθυσμού οδηγεί ορισμένους να πιστεύουν ότι μπορεί η οικονομική ανάλυση των επιπτώσεων να γίνει όχι με τις μεθόδους των οικονομικών της υγείας αλλά στα πλαίσια των πολιτικών του πληθυσμού και επομένως να χρειάζεται μια εντελώς διαφορετική μεθοδολογία για την αποτίμηση των οικονομικών επιπτώσεων (Sunde A, 2007).

Όπως θα δειχθεί και στα επόμενα κεφάλαια της παρούσας, η σχετική βιβλιογραφία και οι αναλύσεις που έχουν γίνει για τα οικονομικά των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και των γεννήσεων που προκύπτουν από αυτές είναι περιορισμένες. Το ίδιο ισχύει και για τις μακροχρόνιες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις που προκύπτουν από τις γεννήσεις με εξωσωματική, οι οποίες και θα καθορίσουν τον καλύτερο και δικαιότερο καταμερισμό των διαθέσιμων πόρων του συστήματος.

Σε κάθε οικονομική ανάλυση είναι σημαντικός σαφής ορισμός των εννοιών και του δείγματος. Όσον αφορά την υπογονιμότητα, υπάρχουν διαφορετικοί ορισμοί ανάλογα με τις μελέτες με αποτέλεσμα να μην μπορεί να καθοριστεί επακριβώς η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό (Gnoth C, 2005). Επίσης, καθώς η γονιμότητα στους άνδρες και τις γυναίκες επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες πχ ηλικία, η επιλογή του προς μελέτη δείγματος μπορεί να επηρεάσει τα τελικά αποτελέσματα. Το βρετανικό NICE (National Institute of Clinical Excellence), υπολογίζει ότι 1 στα 7 ζευγάρια είναι υπογόνιμο. (NICE, 2004). Σε διεθνές επίπεδο, βάσει πληθυσμιακών μελετών με περισσότερους από 50000 συμμετέχοντες, υπολογίστηκε ότι η επίπτωση της υπογονιμότητας κυμαίνεται μεταξύ 3.5-16.7% με διάμεση τιμή 9%, με μόλις τα μισά ζευγάρια να απευθύνονται στους ειδικούς για περαιτέρω αντιμετώπιση (Boivin, 2007) λόγω οικονομικών, κοινωνικών, θρησκευτικών και άλλων περιορισμών (Boivin 2007, Cousinaeu TM, 2007).

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής (Quality of Life – QoL) των υπογόνιμων ζευγαριών, αυτή επηρεάζεται αρνητικά και μπορεί να φτάσει στο σημείο κοινωνικού στιγματισμού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαφορά μεταξύ γυναικών και ανδρών ως προς την πίεση που

δέχονται από το περιβάλλον και την ελαττωμένη ποιότητα ζωής, η οποία παραμένει και για αρκετά ακόμα χρόνια μετά την επιτυχή έκβαση και την απόκτηση παιδιού. Στον αντίποδα, η Ποιότητα Ζωής βελτιώνεται μετά από μία προσπάθεια εξωσωματικής, ακόμα κι αν αυτή δε στεφθεί με επιτυχία, πιθανώς λόγω της ικανοποίησης που αισθάνεται το ζεύγος ότι εξάντλησε τους διαθέσιμους τρόπους για την απόκτηση παιδιού (Johansson M, 2009).

Συμπερασματικά, το πρόβλημα της υπογονιμότητας έχει μακροχρόνιες αρνητικές επιπτώσεις τόσο στο ζευγάρι που το αντιμετωπίζει, όσο και στο ευρύτερο περιβάλλον τους, και την κοινωνία. Λόγω του αυξημένου ποσοστού των υπογόνιμων ζευγαριών στον πληθυσμό, κρίνεται ιατρικά σωστή αλλά και κοινωνικά δίκαιη η εύκολη πρόσβαση στις υπηρεσίες και τα φάρμακα ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

5.2 Προσβασιμότητα στις μεθόδους Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Δυστυχώς, παρά τη μεγάλη συχνότητα και τις αρνητικές επιπτώσεις της υπογονιμότητας, το κόστος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένει υψηλό, με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η πλήρης κάλυψη των εξόδων από το κράτος και τα ασφαλιστικά ταμεία, παρά μόνο σε ελάχιστες χώρες του κόσμου.

Η σχέση μεταξύ αποζημίωσης από τους ασφαλιστικούς φορείς και απόφασης για εξωσωματική, άρα και αριθμού κύκλων εξωσωματικής, έχει αποδειχθεί ότι είναι θετική (Katz P, 2002, Jain T, 2002, Hammoud AO, 2009). Κατά το έτος 2007, ο IFFS (International Federation of Fertility Societies) συνέλεξε στοιχεία από 57 χώρες και βρήκε ότι μόνο σε 6 από αυτές υπήρχε πλήρης κάλυψη του κόστους της εξωσωματικής. Ο αριθμός των κύκλων εξωσωματικής είναι αυξανόμενος στις χώρες με πλήρη αποζημίωση σε σύγκριση με εκείνες που παρέχουν κάλυψη για ένα μέρος της διαδικασίας (Jones HW, 2007).

Σημαντικό ρόλο επίσης παίζει και ο πάροχος των υπηρεσιών εξωσωματικής. Οι ιδιωτικές κλινικές έχουν μεγαλύτερο ποσοστό πολύδυμων κυήσεων μετά από εξωσωματική σε σχέση με το δημόσιο τομέα, πιθανώς ως αποτέλεσμα εμβρυομεταφοράς περισσότερων εμβρύων ώστε να επιτευχθούν μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας (Navarro JL, 2008).

5.3 Η βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας

Η βιωσιμότητα ενός συστήματος υγείας εξασφαλίζεται και από τον εξορθολογισμό των δαπανών καθώς η ζήτηση για καλύτερη υγεία ανακόπτεται από τους περιορισμένους

διαθέσιμους πόρους. Συνεπώς, η αποδοτικότερη διαχείριση των περιορισμένων πόρων είναι προαπαιτούμενο για τη δικαιότερη και καλύτερη παροχή υπηρεσιών υγείας (New B, 1996).

Η υπογονιμότητα, αν και αφορά ένα μεγάλο ποσοστό ανθρώπων, πολύ συχνά δε θεωρείται προτεραιότητα στον τομέα της υγείας και επομένως δεν τυγχάνει της χρηματοδότησης που τα ζευγάρια που πάσχουν από αυτή επιθυμούν. Αρκετοί είναι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι η υπογονιμότητα δεν αποτελεί πρόβλημα υγείας αλλά το αποτέλεσμα της αναβολής για μεγαλύτερη ηλικία απόκτησης παιδιού (Redmayne S, 1993). Επιπρόσθετα, τα φάρμακα και οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν υψηλότατο κόστος. Για το λόγο αυτό, σε πολλές χώρες, έχουν θεσπιστεί ειδικά κριτήρια, ιατρικά και κοινωνικά, που πρέπει να πληρούνται ώστε να χρηματοδοτηθεί μία προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Kennedy R, 2006).

Τέλος, υπάρχουν και αυτοί που υποστηρίζουν ότι οι θεραπείες υπογονιμότητας δεν πρέπει να αφορούν καν τα συστήματα υγείας. Ο στόχος του συστήματος υγείας είναι να παρέχει καλύτερες υπηρεσίες ώστε να βελτιώνει την υγεία των πολιτών. Η συνθήκη αυτή δεν ικανοποιείται από το αποτέλεσμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που είναι, όχι η βελτίωση του επιπέδου υγείας, αλλά η γέννηση ζώντος τέκνου. Επομένως, η χρηματοδότηση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να γίνεται σε διαφορετικό πλαίσιο, όχι ως υπηρεσία υγείας, και η αξιολόγηση της αποδοτικότητας με διαφορετική μεθοδολογία από αυτή των οικονομικών της υγείας (Devlin, 2003).

5.4 Quality Adjusted Life Years (QALYs) και αξιολόγηση μεθόδων ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Τα ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (QALYs) αποτελούν μια διαδεδομένη μονάδα μέτρησης και σύγκρισης των αποτελεσμάτων των τεχνολογιών υγείας που έχουν υιοθετήσει οι υπηρεσίες και οι οργανισμοί παροχής υπηρεσιών υγείας. Μέσω αυτών γίνεται η προτεραιοποίηση των αναγκών και η εκτίμηση του τελικού οφέλους. Μολαταύτα, η εφαρμογή τους στην περίπτωση της υπογονιμότητας παρουσιάζει περιορισμούς κυρίως λόγω των εξωτερικοτήτων και της ιδιαιτερότητας του αποτελέσματος, γέννηση ζώντος τέκνου, που δεν περιλαμβάνεται στους δείκτες υγείας που συνήθως παρακολουθούν οι υπηρεσίες υγείας οι οποίοι είναι η θνησιμότητα και η νοσηρότητα (Gold MR, 2002). Τα QALYs αφορούν το άτομο που έχει μία συγκεκριμένη κατάσταση υγείας την οποία μελετούν.

Όπως προείπαμε, η υπογονιμότητα αφορά όχι το άτομο αλλά το ζευγάρι. Ακόμα κι αν μόνο ένα από τα δύο μέλη ευθύνεται για αυτή, οι επιπτώσεις αφορούν και το άτομο που δεν είναι υπογόνιμο. Η χρήση των QALYs στην παρούσα μορφή τους, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την οικονομική αξιολόγηση υπηρεσιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παρά μόνο για την εκτίμηση των αλλαγών επιπέδου υγείας του ζευγαριού και όχι ως προς τη γέννηση παιδιού. Ειδικότερα, η μέτρηση των QALYs μπορεί να εφαρμοστεί ξεχωριστά στον άνδρα και τη γυναίκα χωρίς να δύναται να τις επιπτώσεις της υγείας του ενός στην υγεία του άλλου μέλους ενός ζευγαριού.

Συνεπώς, ελλοχεύει ο κίνδυνος, οι θετικές και αρνητικές εξωτερικότητες που επηρεάζουν την επίτευξη κύησης και γέννησης ενός παιδιού να οδηγούν σε λανθασμένα συμπεράσματα και πιθανώς να υποεκτιμούν την αποτελεσματικότητα των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

5.5 Προθυμία πληρωμής - Willingness To Pay (WTP)

Εξαιτίας των περιορισμών στη χρήση των QALYs στην αξιολόγηση των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η μέθοδος της Προθυμίας Πληρωμής (WTP) έχει προταθεί ως μία αξιόπιστη εναλλακτική.

Η προθυμία πληρωμής είναι μία δήλωση προτίμησης καθώς τα άτομα ερωτώνται πόσα χρήματα είναι πρόθυμα να πληρώσουν -άρα και τί είναι προετοιμασμένα να στερηθούν- για να επιτύχουν ένα συγκεκριμένο επίπεδο υγείας (Drummond, 1997).

Ειδικότερα στις υπηρεσίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορεί να είναι μία κατάλληλη μέθοδος αξιολόγησης καθώς:

1. Καθορίζεται από τα άτομα βάσει της μέγιστης τιμής των αγαθών που τα άτομα αυτά είναι διατεθειμένα να πληρώσουν ώστε να αποκτήσουν τα αγαθά
2. Λαμβάνει υπόψιν, όχι μόνο την επίτευξη του κύριου σκοπού που είναι η απόκτηση παιδιού, αλλά και άλλα οφέλη που δεν σχετίζονται με την υγεία και συνεπώς δεν μπορούν κατ' αρχήν να αξιολογηθούν από τα QALYs (Ryan M, 1997).
3. Μπορεί να υιοθετήσει μία ολοκληρωμένη εκτίμηση των οφελών και να συνεκτιμήσει μελλοντικές αλλαγές στα κόστη και την παραγωγικότητα (Drummond, 1997).

4. Αντιλαμβάνεται τις εξωτερικότητες που επηρεάζουν τις γεννήσεις μετά από εξωσωματική

Μελέτες όπως του Ryan συσχέτισαν την τιμή μιας προσπάθειας εξωσωματικής με τα αποτελέσματα που είναι η γέννηση ζώντος τέκνου και οι ψυχολογικές επιπτώσεις. Οι συμμετέχοντες καθόρισαν την τιμή με βάση τα οφέλη στις 5000 λίρες Αγγλίας ανά κύκλο η οποία είναι μεγαλύτερη από τις 2700 λίρες που είναι το πραγματικό κόστος. Επομένως, η κρατική συμμετοχή πρέπει να ενθαρρύνεται καθώς το πραγματικό κέρδος για την κοινωνία είναι 2300 λίρες (Ryan M, 1997).

Εκτός από θετικά, υπάρχουν και περιορισμοί κατά την εφαρμογή της μεθόδου WTP:

1. Οι συμμετέχοντες στην αξιολόγηση πρέπει να κατανοήσουν το χαμηλό ποσοστό επιτυχίας των μεθόδων εξωσωματικής το οποίο είναι μεσοσταθμικά 25%.
2. Το αποτέλεσμα της αποτυχίας της εξωσωματικής είναι η πιθανότητα μη απόκτησης παιδιού εφ' όρου ζωής. Το γεγονός δυσκολεύει την επαρκή ανάθεση τιμής για τα θετικές και τα αρνητικές επιπτώσεις της αποτυχίας.
3. Η τιμή που καθορίζεται από το άτομο για τα οφέλη από τη γέννηση ενός παιδιού μπορεί να μην ανταποκρίνεται στην τιμή που ενδέχεται να ορίσει η κοινωνία. Το υπογόνιμο ζευγάρι προφανώς είναι ο κύριος παράγοντας αλλά η τιμή μπορεί να αλλάξει ανάλογα με το ποιος την καθορίζει.
4. Το κοινωνικό όφελος πολύ σπάνια λαμβάνεται υπόψη. Αυτό αναμένεται να αλλάξει καθώς αυξάνεται ο αριθμός των παιδιών που γεννιούνται από εξωσωματική και τα οικονομικά οφέλη για την κοινωνία γίνονται εμφανή (West JH, 2003).

5.6 Η προσέγγιση του κόστους Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Με δεδομένη την περιορισμένη χρηματοδότηση των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι σχεδόν μονόδρομος η χρηματοδότησή της από ίδια κεφάλαια. Τα ζευγάρια καλούνται να πληρώσουν από την τσέπη τους (out of pocket money) μερικές χιλιάδες ευρώ για να υποβληθούν σε μία θεραπεία με μια μέση πιθανότητα επιτυχίας 25% (Chambers GM, 2009). Άλλα ζευγάρια δε θα προσπαθήσουν λόγω του κόστους ή δε θα ξαναπροσπαθήσουν σε περίπτωση αποτυχίας την πρώτη φορά (Rajkova M, 2005). Τέλος, κάποια ζευγάρια θα υποβληθούν σε θεραπεία σε κάποια ξένη χώρα όπου το κόστος θα είναι χαμηλότερο από της δικής τους, χωρίς να αποκλείονται και άλλοι μη οικονομικοί λόγοι όπως ιατρικοί, κοινωνικοί και θρησκευτικοί (Pennings G, 2008).

ΜΕΡΟΣ Β'

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Systematic Literature Review)

Στην προσπάθεια να επιτευχθούν θετικά αποτελέσματα από τις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μέσω οικονομικών αξιολογήσεων ο αριθμός των τελευταίων έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια αποσκοπώντας στη σωστή διαχείριση των εκ των προτέρων περιορισμένων οικονομικών πόρων.

Η πλειοψηφία των αναλύσεων είναι κόστους οφέλους ανάμεσα στις διαφορετικές μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε αντίθεση με άλλες αξιολογήσεις ιατρικών τεχνολογιών, η σύγκριση γίνεται με βάση το «κόστος ανά γέννηση ζώντος τέκνου» ή «το κόστος ανά εγκυμοσύνη σε εξέλιξη». Οι αναλύσεις αφορούν κυρίως στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση των ωοθηκών. Αυτό είναι αποτέλεσμα της μεγάλης συμμετοχής των φαρμάκων στο συνολικό κόστος αλλά και της προσπάθειας των φαρμακευτικών εταιρειών να υποστηρίξουν την τιμή των φαρμάκων με τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση τους (Chambers GM, 2009).

Στους πίνακες που ακολουθούν παρατίθεται η μεθοδολογία εκπόνησής και τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης για οικονομικές αξιολογήσεις. Συγκεκριμένα, η βιβλιογραφία έγινε με 2 διαφορετικές στρατηγικές και στη συνέχεια έγινε και Grey Search προκειμένου να βρεθούν μελέτες οι οποίες ανέλυαν τις ευρύτερες επιπτώσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της πληθώρας των λέξεων κλειδιών που έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία, η ανεύρεση μελετών είναι εξόχως δύσκολη. Επίσης, οι περισσότερες οικονομικές αξιολογήσεις είναι σχετικώς παλαιές και δεν αφορούν στην τελευταία δεκαετία.

Πίνακας 2. Κριτήρια PICOS

Population	Any economic evaluation assessing the cost-effectiveness of IVF in the last 5 years among infertile couple in Europe, Northern America, Latin America and OECD countries in the last 5 years
Intervention	Any IVF technology
Comparators	Any IVF technology
Outcomes	Cost-effectiveness ratios, net present values of any economic outcome which can be used in a cost-benefit analysis
Study designs	Economic evaluation

Πίνακας 3. Αλγόριθμος έρευνας της βιβλιογραφίας A

Search algorithm
<pre>(("j in vitro fert embryo transf"[Journal] OR "ivf"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("cost effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR ("cost effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) AND (y_5[Filter])</pre> <pre>(("j in vitro fert embryo transf"[Journal] OR "ivf"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("cost effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR ("cost effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]))</pre>

("j in vitro fert embryo transf"[Journal] OR "ivf"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("cost effectiveness analysis"[MeSH Terms] OR ("cost effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) AND ("greece"[MeSH Terms] OR "greece"[All Fields] OR "greece s"[All Fields])

Πίνακας 4 Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας Α

Methods	Include	Exclude
CE Cost per live birth	30	128
Other	0	NA

Πίνακας 5. Επιλογή σχετικών μελετών βιβλιογραφικής επισκόπησης Α

Author	Year	Title	Description	Methods
T. O. Souza; J. Ben Â; J. M. V. Dongen; J. E. Bosmans; J. Cunha-Filho	2023	Effectiveness and Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation in-vitro Fertilization versus Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders: Economic Evaluation Alongside a Propensity Score	Effectiveness and Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation in-vitro Fertilization versus Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders: Economic Evaluation Alongside a Propensity Score Adjusted Prospective Observational Study	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
		Adjusted Prospective Observational Study		
C. Pham; A. Torre; B. Mol	2023	Cost-effectiveness modelling of three different hysterosalpingography diagnostic strategies in addition to standard fertility management for couples with unexplained infertility in the United Kingdom	Cost-effectiveness modelling of three different hysterosalpingography diagnostic strategies in addition to standard fertility management for couples with unexplained infertility in the United Kingdom	CE cost per live birth
D. K. Nguyen; S. O'Leary; C. T. Pham; M. G. Abdelhafez; B. Roberts; H. Alvino; K. Tremellen; B. W. Mol	2023	The cost-effectiveness of using a prognosis-tailored strategy model to triage couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology	The cost-effectiveness of using a prognosis-tailored strategy model to triage couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology	CE cost per live birth
A. Khorshid; A. L. H. Boyd; B. Behr; Q. Zhao; R. Alvero; B. Bavan	2023	Cost-effectiveness of IVF with PGT-M/A to prevent transmission of spinal muscular atrophy in offspring of carrier couples	Cost-effectiveness of IVF with PGT-M/A to prevent transmission of spinal muscular atrophy in offspring of carrier couples	CE cost per live birth
Y. M. Zhu; Y. Gao; D. H.	2022	[Effectiveness, safety and cost of urinary	[Effectiveness, safety and cost of urinary	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
Nai; L. L. Hu; L. Jin; Y. Zhong; Z.		follicle stimulating hormone in controlled ovarian stimulation in China: multi-center retrospective cohort study of 102 061 in vitro fertilization cycles]	follicle stimulating hormone in controlled ovarian stimulation in China: multi-center retrospective cohort study of 102 061 in vitro fertilization cycles]	
T. R. Zaat; J. P. de Bruin; F. Mol; M. van Wely	2022	Facilitators and barriers for home-based monitoring to time frozen embryo transfers in IVF among women and healthcare providers	Facilitators and barriers for home-based monitoring to time frozen embryo transfers in IVF among women and healthcare providers	CE cost per live birth
L. N. Vuong	2022	Con: freeze-all for all? One size does not fit all	Con: freeze-all for all? One size does not fit all	CE cost per live birth
S. G. Vitale; A. S. Laganà; P. Török; R. B. Lasmar; J. Carugno; M. Palumbo; J. Tesarik	2022	Virtual sonographic hysteroscopy in assisted reproduction: A retrospective cost-effectiveness analysis	Virtual sonographic hysteroscopy in assisted reproduction: A retrospective cost-effectiveness analysis	CE cost per live birth
N. E. van Hoogenhuijze; R. van Eekelen; F.	2022	Economic evaluation of endometrial scratching before the second IVF/ICSI	Economic evaluation of endometrial scratching before the second IVF/ICSI	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
Mol; I. Schipper; E. R. Groenewoud; M. A. F. Traas;		treatment: a cost-effectiveness analysis of a randomized controlled trial (SCRaTCH trial)	treatment: a cost-effectiveness analysis of a randomized controlled trial (SCRaTCH trial)	
A. Vaiarelli; D. Cimadomo; G. Gennarelli; M. Guido; C. Alviggi; A.	2022	Second stimulation in the same ovarian cycle: an option to fully-personalize the treatment in poor prognosis patients undergoing PGT-A	Second stimulation in the same ovarian cycle: an option to fully-personalize the treatment in poor prognosis patients undergoing PGT-A	CE cost per live birth
J. E. Schwarze; C. Venetis; S. Iniesta; E. Falla; V. Lukyanov; E. de Agustin	2022	Originator recombinant human follitropin alfa versus recombinant human follitropin alfa biosimilars in Spain: A cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology related to fresh embryo transfers	Originator recombinant human follitropin alfa versus recombinant human follitropin alfa biosimilars in Spain: A cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology related to fresh embryo transfers	CE cost per live birth
S. C. Esteves; H. Yarali; L. N. Vuong; A. Conforti; P. Humaidan; C. Alviggi	2022	POSEIDON groups and their distinct reproductive outcomes: Effectiveness and cost-effectiveness	POSEIDON groups and their distinct reproductive outcomes: Effectiveness and cost-effectiveness insights	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
		insights from real-world data research	from real-world data research	
J. Bakkensen; K. S. J. Flannagan; S. L. Mumford; A. P. Hutchinson; E.	2022	A SART data cost-effectiveness analysis of planned oocyte cryopreservation versus in vitro fertilization with preimplantation genetic testing for aneuploidy considering ideal family size	A SART data cost-effectiveness analysis of planned oocyte cryopreservation versus in vitro fertilization with preimplantation genetic testing for aneuploidy considering ideal family size	CE cost per live birth
M. Facadio Antero; B. Singh; A.	2021	Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy for fresh donor oocyte cycles	Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy for fresh donor oocyte cycles	CE cost per live birth
P. J. Cheng; J. Kim; J. R. Craig; J. Alukal; A. W. Pastuszak; T. J. Walsh; J. M. Hotaling	2021	The Back-up Vasectomy Reversal." Simultaneous Sperm Retrieval and Vasectomy Reversal in the Couple With Advanced Maternal Age: A Cost-Effectiveness Analysis"	The Back-up Vasectomy Reversal." Simultaneous Sperm Retrieval and Vasectomy Reversal in the Couple With Advanced Maternal Age: A Cost-Effectiveness Analysis"	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
J. C. Chang; Y. C. Yi; P. S. Shen; H. F. Chen; M. J. Chen	2021	Cost-effectiveness of freeze-all policy - A retrospective study based upon the outcome of cumulative live births	Cost-effectiveness of freeze-all policy - A retrospective study based upon the outcome of cumulative live births	CE cost per live birth
R. van Eekelen; M. J. Eijkemans; M. Mochtar; F. Mol; B. W. Mol; H. Groen; M. van Wely	2020	Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment?	Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment?	CE cost per live birth
Y. Liu; R. Su; Y. Wu	2020	Cumulative Live Birth Rate and Cost-Effectiveness Analysis of Gonadotropin Releasing Hormone-Antagonist Protocol and Multiple Minimal Ovarian Stimulation in Poor Responders	Cumulative Live Birth Rate and Cost-Effectiveness Analysis of Gonadotropin Releasing Hormone-Antagonist Protocol and Multiple Minimal Ovarian Stimulation in Poor Responders	CE cost per live birth
J. H. Lipton; M. Zargar; E. Warner; E. E. Greenblatt; E.	2020	Cost effectiveness of in vitro fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission	Cost effectiveness of in vitro fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission of BRCA1/2 mutations	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
		of BRCA1/2 mutations		
C. M. Klüber; B. H. Greene; U. Wagner; V. Ziller	2020	Cost-effectiveness of social oocyte freezing in Germany: estimates based on a Markov model	Cost-effectiveness of social oocyte freezing in Germany: estimates based on a Markov model	CE cost per live birth
M. Jing; C. Lin; W. Zhu; X. Tu; Q. Chen; X.	2020	Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization	Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization	CE cost per live birth
C. Ferrier; J. Boujenah; C. Poncelet; N.	2020	Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study	Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study	CE cost per live birth
G. Bahadur; R. Homburg; J. E. Bosmans; J. A. F. Huirne; P. Hintridge; K.	2020	Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles	Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles	CE cost per live birth
C. Sitler; M. Lustik; G. Levy; B. Pier	2020	Single Embryo Transfer Versus Double Embryo Transfer: A Cost-	Single Embryo Transfer Versus Double Embryo Transfer: A Cost-	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
		Effectiveness Analysis in a Non-IVF Insurance Mandated System	Effectiveness Analysis in a Non-IVF Insurance Mandated System	
M. Jing; C. Lin; W. Zhu; X. Tu; Q. Chen; X.	2020	Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization	Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization	CE cost per live birth
E. Somigliana; A. Busnelli; A. Rubio; A. Capalbo	2019	Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies	Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies	CE cost per live birth
W. Pan; H. Tu; L. Jin; C. Hu; Y. Li; R. Wang; W. Huang; S. Liao	2019	Decision analysis about the cost-effectiveness of different in vitro fertilization-embryo transfer protocol under considering governments, hospitals, and patient	Decision analysis about the cost-effectiveness of different in vitro fertilization-embryo transfer protocol under considering governments, hospitals, and patient	CE cost per live birth
E. Lee; M. F. Costello; W. C. Botha; P. Illingworth; G. M. Chambers	2019	A cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) for up to three	A cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) for up to three	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
		complete assisted reproductive technology cycles in women of advanced maternal age	complete assisted reproductive technology cycles in women of advanced maternal age	
M. B. Evans; T. Parikh; A. H. DeCherney; J. M. Csokmay; M. W. Healy; M. J. Hill	2019	Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles	Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles	CE cost per live birth
C. T. Pham; J. D. Karnon; R. J. Norman; B. W. Mol	2018	Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility	Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility	CE cost per live birth
K. D. Le; L. N. Vuong; T. M. Ho; V. Q. Dang;	2018	A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women	A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women	CE cost per live birth
C. T. Pham; J. D. Karnon; R. J. Norman; B. W. Mol	2018	Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility	Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility	CE cost per live birth
K. D. Le; L. N. Vuong; T. M.	2018	A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo	A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
Ho; V. Q. Dang;		transfer in IVF of non-PCOS women	transfer in IVF of non-PCOS women	

Πίνακας 6. Αλγόριθμος έρευνας της βιβλιογραφίας B

Search strategy
("economic evaluation"[All Fields] AND "assisted reproduction"[All Fields]) AND (y_10[Filter])

Πίνακας 7. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας B

Methods	Include	Exclude
CE Cost per live birth	22	0
Other	NA	NA

Πίνακας 8. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας B (σχετικές μελέτες)

Author	Year	Title	Description	Methods
N. Yilmaz; M. Kara; B. Coskun; M. Kaba; S. Erkilinc; O. Yenicesu; S. Erkaya	2017	Perinatal outcomes and cost-effectivity of the assisted reproduction pregnancies with advanced age: A retrospective analysis	Perinatal outcomes and cost-effectivity of the assisted reproduction pregnancies with advanced age: A retrospective analysis	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
M. M. van Heesch; A. D. van Asselt; J. L. Evers; M. A. van der	2016	Cost-effectiveness of embryo transfer strategies: a decision analytic model using long-term costs and consequences of singletons and multiples born as a consequence of IVF	Cost-effectiveness of embryo transfer strategies: a decision analytic model using long-term costs and consequences of singletons and multiples born as a consequence of IVF	CE cost per live birth
R. van Eekelen; R. Wang; N. A. Danhof; F.	2021	Cost-effectiveness of ovarian stimulation agents for IUI in couples with unexplained subfertility	Cost-effectiveness of ovarian stimulation agents for IUI in couples with unexplained subfertility	CE cost per live birth
T. O. Souza; J. Ben Â; J. M. V.	2023	Effectiveness and Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation in vitro Fertilization versus Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders: Economic Evaluation Alongside a Propensity Score Adjusted Prospective Observational Study	Effectiveness and Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation in vitro Fertilization versus Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders: Economic Evaluation Alongside a Propensity Score Adjusted Prospective Observational Study	CE cost per live birth
M. Simopoulou ; K. Sfakianoudis; N. Antoniou;	2018	Making IVF more effective through the evolution of prediction models: is prognosis the	Making IVF more effective through the evolution of prediction models: is prognosis the	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
E. Maziotis; ; A. Pantou; K. Pantos;		missing piece of the puzzle?	missing piece of the puzzle?	
S. Pandey; R. Tyagi	2018	Re: Medical therapy for preventing recurrent endometriosis after conservative surgery: a cost-effectiveness analysis: Cost-effectiveness in recurrent endometriosis prevention	Re: Medical therapy for preventing recurrent endometriosis after conservative surgery: a cost-effectiveness analysis: Cost-effectiveness in recurrent endometriosis prevention	CE cost per live birth
M. M. Pacis; C. N. Fortin; S. M. Zarek; S. L. Mumford; J. H. Segars	2015	Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review	Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review	CE cost per live birth
W. Ombelet; R. van Eekelen; A. McNally; W. Ledger; K. Doody; C. Farquhar	2020	Should couples with unexplained infertility have three to six cycles of intrauterine insemination with ovarian stimulation or in vitro fertilization as first-line treatment?	Should couples with unexplained infertility have three to six cycles of intrauterine insemination with ovarian stimulation or in vitro fertilization as first-line treatment?	CE cost per live birth
D. K. Nguyen; S. O'Leary; C.	2023	The cost-effectiveness of using a prognosis-tailored strategy model to triage	The cost-effectiveness of using a prognosis-tailored strategy model to triage	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
T. Pham; M. G.		couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology	couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology	
J. Luyten; M. P. Connolly; E. Verbeke; K. Buhler; G. Scotland; M.	2022	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Broader economic s
A. A. Leech; J. F. Burgess; M. Sullivan; W. Kuohung;	2018	Cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention for conception in the United States	Cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention for conception in the United States	CE cost per live birth
E. Keller; W. Botha; G. M. Chambers	2023	Does in vitro fertilization (IVF) treatment provide good value for money? A cost-benefit analysis	Does in vitro fertilization (IVF) treatment provide good value for money? A cost-benefit analysis	CE cost per live birth
M. J. Hill; M. W. Healy; K. S. Richter; T. Parikh; K. Devine; A. H. DeCherney; M.	2018	Defining thresholds for abnormal premature progesterone levels during ovarian stimulation for assisted reproduction technologies	Defining thresholds for abnormal premature progesterone levels during ovarian stimulation for assisted reproduction technologies	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
E. Hernandez Torres; J. L. Navarro-Espigares; A. Clavero; M. López-	2015	Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program	Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program	CE cost per live birth
D. Glujovsky; C. Farquhar	2016	Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms?	Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms?	CE cost per live birth
V. Fragoulakis; C. P. Pescott; J. M. Smeenk; E. J. van	2016	Economic Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands	Economic Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands	CE cost per live birth
M. B. Evans; T. Parikh; A. H. DeCherney; J. M. Csokmay; M. W.	2019	Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles	Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
Healy; M. J. Hill				
E. M. Dahdouh; J. Balayla; J. A. García- Velasco	2015	Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis	Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis	CE cost per live birth
E. K. Clennon; E. Pare; P. Amato; A. B. Caughey	2021	Use of gestational surrogates for women with Eisenmenger syndrome: a cost-effectiveness analysis	Use of gestational surrogates for women with Eisenmenger syndrome: a cost-effectiveness analysis	CE cost per live birth
D. M. Campagne	2013	Delayed childbearing: determining responsibilities for prime gamete quality	Delayed childbearing: determining responsibilities for prime gamete quality	CE cost per live birth
G. Bahadur; R. Homburg	2019	Growing body of evidence supports intrauterine insemination as first line treatment and rejects unfounded concerns about its efficacy, risks and cost effectiveness	Growing body of evidence supports intrauterine insemination as first line treatment and rejects unfounded concerns about its efficacy, risks and cost effectiveness	CE cost per live birth
S. G. Vitale; A. S. Laganà; P.	2022	Virtual sonographic hysteroscopy in assisted reproduction: A	Virtual sonographic hysteroscopy in assisted reproduction: A	CE cost per live birth

Author	Year	Title	Description	Methods
Török; R. B. Lasmar; J.		retrospective cost-effectiveness analysis	retrospective cost-effectiveness analysis	

Πίνακας 9. Grey research strategy

Search strategy
("CONNOLLY"[All Fields] AND "assisted reproduction"[All Fields]) AND (y_10[Filter])

Πίνακας 10. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής έρευνας Grey search (σχετικές μελέτες)

Author	Year	Title	Description	Methods
R. Martins; M. P. Connolly	2022	Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint	Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint	Broader
J. Luyten; M. P. Connolly; E. Verbeke; K. Buhler; G. Scotland; M.	2022	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Broader
M. P. Connolly; M. J. Postma; S.	2011	The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics	The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics	Broader

Author	Year	Title	Description	Methods
M. P. Connolly; W. Ledger; M. J. Postma	2010	Economics of assisted reproduction: access to fertility treatments and valuing live births in economic terms	Economics of assisted reproduction: access to fertility treatments and valuing live births in economic terms	Broader
M. P. Connolly; N. Kotsopoulos; M. L. Eisenberg	2023	The intergenerational economics of infertility, childrearing, and assisted reproduction	The intergenerational economics of infertility, childrearing, and assisted reproduction	Broader
M. Connolly	2011	Cross-border reproductive care: market forces in action or market failure? An economic perspective	Cross-border reproductive care: market forces in action or market failure? An economic perspective	Broader
J. Luyten; M. P. Connolly; E. Verbeke; K. Buhler; G. Scotland; M.	2022	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Broader
J. Luyten; M. P. Connolly; E. Verbeke; K. Buhler; G. Scotland; M.	2022	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Broader

Author	Year	Title	Description	Methods
R. Martins; M. P. Connolly	2022	Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint	Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint	Broader
J. Luyten; M. P. Connolly; E. Verbeke; K. Buhler; G. Scotland; M. Lispi; A.	2022	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals	Broader

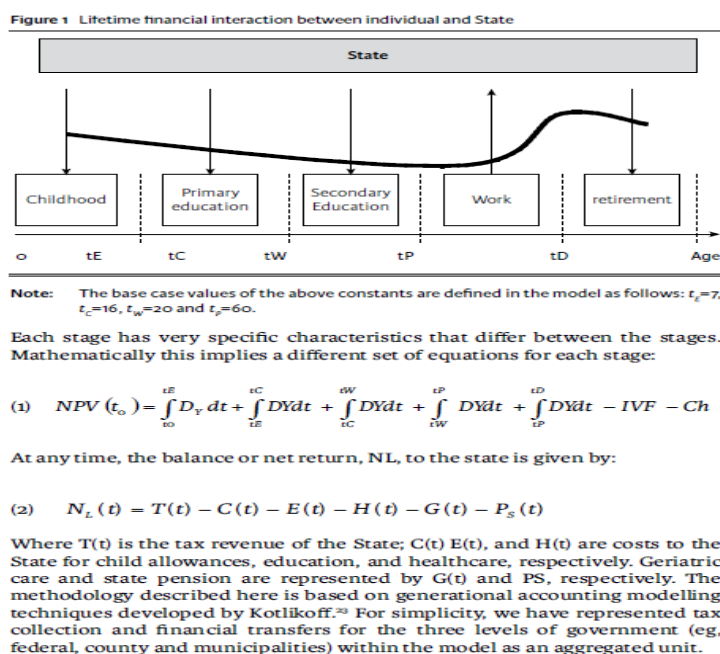
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 – Ανάλυση οικονομικών επιπτώσεων ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα

7.1 Μεθοδολογία ανάλυσης

Σκοπός της παρούσας ανάλυσης είναι να εφαρμόσει το μεθοδολογικό πλαίσιο των Connolly et al., το οποίο αναπτύχθηκε το 2005 για την ανάλυση των ευρύτερων οικονομικών επιπτώσεων της υποβοηθούμενης γονιμοποίησης. Συγκεκριμένα, η παρούσα ανάλυση ποσοτικοποιεί τις μακροπρόθεσμες καθαρές φορολογικές επιπτώσεις της χρηματοδότησης της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Το μέσο κόστος που απαιτείται για τη σύλληψη ενός παιδιού εξωσωματικής γονιμοποίησης αντιμετωπίζεται ως επένδυση με μακροπρόθεσμες δημοσιονομικές επιπτώσεις. Το μοντέλο περιγράφει τη διά βίου οικονομική αλληλεπίδραση μεταξύ του κράτους και ενός υποθετικού παιδιού που συνελήφθη με εξωσωματική γονιμοποίηση και γεννήθηκε το 2021 με το τρέχον προσδόκιμο ζωής. Με βάση τη μέθοδο των Connolly et al., το άτομο καταβάλλει χρήματα στον κρατικό προϋπολογισμό μέσω φόρου (θετική ταμειακή ροή για το κράτος), ενώ το κράτος πραγματοποιεί άμεσες χρηματοοικονομικές μεταφορές στο άτομο με τη μορφή κοινωνικών υπηρεσιών όπως η εκπαίδευση και η υγειονομική περίθαλψη (αρνητική ταμειακή ροή για το κράτος). Για την

ανάλυση υποθέτουμε έναν αριθμό σταδίων ζωής, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Κατά τα πρώτα στάδια της ζωής, το κράτος συμβάλλει στο κόστος εκπαίδευσης και υγειονομικής περίθαλψης ενός ατόμου. Το στάδιο αλλάζει όταν το άτομο εισέρχεται στο στάδιο της εργασίας του. Κατά το στάδιο αυτό το κράτος εξακολουθεί να συνεισφέρει στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, ωστόσο ένα μέσο άτομο έχει θετικό ισοζύγιο επειδή συνεισφέρει περισσότερο στο κράτος με τη μορφή φόρων από ό,τι λαμβάνει ως παροχές. Τέλος, μετά τη συνταξιοδότηση, το Δημόσιο βοηθά στη στήριξη των πολιτών μέχρι το τέλος της ζωής τους με τη μορφή υγειονομικής περίθαλψης και συντάξεων.

Εικόνα 2. Δημοσιονομική οικονομική ανάλυση κατά Connolly et al. (2010)



7.2 Συλλογή δεδομένων

Για την ανάλυση μας χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από πολλαπλές πηγές. Καθότι δεν υπήρξαν δεδομένα για τα ακαθάριστα εισοδήματα ανά ηλικία χρησιμοποιήθηκε ως προσέγγιση των κατά κεφαλήν ΑΕΠ της χώρας ([Greece GDP Per Capita 1960-2023 | MacroTrends](#)) συνδυασμένα με τα στοιχεία του ποσοστού απασχόλησης ανά ηλικία από την ΕΛΣΤΑΤ. Για το φορολογικό βάρος ανά άτομο και για κόστος της εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκαν τα διαθέσιμα στοιχεία του ΟΟΣΑ για το κόστος ανά μαθητή ανά έτος [[Title](#)] ([oecd.org](#)). Για το κόστος των μεταβιβαστικών πληρωμών, της υγειονομικής

περίθαλψης ανά άτομο και ανά έτος χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα της EUROSTAT (https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-12/chp_gr_english_0.pdf). Οι πίνακες επιβίωσης προήλθαν από επίσημα ευρωπαϊκά στοιχεία Life Tables (eurohex.eu). Το κόστος ανά “live birth” προήλθε από τη μελέτη των Fragkoulakis et al., (2022). Τα ακριβή δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση παρουσιάζονται στο παράρτημα της παρούσης.

7.3 Αποτελέσματα

Στον πίνακα και το σχήμα που ακολουθεί φαίνονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεθόδου των Connolly et al., για την Ελλάδα. Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται πως στην Ελλάδα τα φορολογικά έσοδα δια βίου δεν επαρκούν για να καλύψουν τις μεταβιβαστικές πληρωμές για υγεία, παιδεία και συντάξεις. Αυτό καθιστά τις γεννήσεις οικονομικά μη αποδοτικές. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να αντικατοπτρίζει τα δημοσιονομικά ελλείματα της χώρας. Εντούτοις αν λάβει κανείς υπόψη του μόνο τους προσδοκώμενους φόρους, σε αυτή τη περίπτωση ο ROI (return on investment) της εξωσωματικής είναι 5,27 που σημαίνει ότι για κάθε ευρώ επένδυσης σε υποβοηθούμενη γονιμοποίηση αναμένεται κέρδος σε φορολογικά έσοδα στο μέλλον ίσο με πάνω από 5 ευρώ σε παρούσες αξίες.

Πίνακας 3. Εφαρμογή μεθοδολογίας Connolly et al (2010) στην Ελλάδα

	Natural conception		ART conception	
Lifetime earnings				
Gross income*	€	107,280	€	107,280
Taxation				
Direct tax	€	39,801	€	39,801
Indirect tax	€	38,541	€	38,541
Gross tax	€	78,342	€	78,342
*Gross income includes employer's contributions to the government				
Transfer payments				
Government transfers	€	167,354	€	167,354
Healthcare costs	€	47,881	€	47,881
Educational costs	€	127,476	€	127,476
Average cost per live birth	€	-	€	14,872
Total transfers	€	342,712	€	357,584
Net tax	-€	264,370	-€	279,242
Outcomes				
Total transfers	€	357,584		
Gross tax	€	78,342		
Net tax	-€	279,242		
Investment	€	14,872		
Return On Investment (ROI)		5.27	Based on gross tax	

Βιβλιογραφία

ABDELKADER AM, YEH J. 2009. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet GynecolInt.* 2009;584837.

ABIGAIL, A., MARISA, B., VICTORIA, L., MEGHA, T., LORNA, K., KATHLEEN, B. & ZAIN, A. S. 2022. Rates of COVID-19 infection among in vitro fertilization patients undergoing treatment at a university reproductive health center. *J Assist Reprod Genet*, 39, 2163-2168.

ABRAO M. S., MUZZI L, MARANA R., 2013. Anatomical causes of female infertility and their management.

ALEXANDRU, P., CEKIC, S. G., YILDIZ, S., TURKGELDI, E. & ATA, B. 2020. Progestins versus GnRH analogues for pituitary suppression during ovarian stimulation for assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 40, 894-903.

ALMASLAMI, F. & ALJUNID, S. M. 2020. Cost-effectiveness of assisted reproductive technologies in Saudi Arabia: Comparing in vitro fertilization with intrauterine insemination. *SAGE Open Med*, 8, 2050312120931988.

ANDERSON K., NISENBLAT V., NORMAN R. 2010. ‘Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review’, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 50, pp. 8–20.

ARMSTRONG, S. C., VAUGHAN, E., LENSEN, S., CAUGHEY, L., FARQUHAR, C. M., PACEY, A., BALEN, A. H., PEATE, M. & WAINWRIGHT, E. 2023. Patient and professional perspectives about using in vitro fertilisation add-ons in the UK and Australia: a qualitative study. *BMJ Open*, 13, e069146.

ARMSTRONG, S., MACKENZIE, J., WOODWARD, B., PACEY, A. & FARQUHAR, C. 2020. GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)

supplementation in culture media for women undergoing assisted reproduction.

Cochrane Database Syst Rev, 7, Cd013497.

ATA, B. 2023. Why ovarian stimulation should be aimed to maximize oocyte yield.

Reprod Biomed Online, 46, 655-658.

ATA, B., CAPUZZO, M., TURKGELDI, E., YILDIZ, S. & LA MARCA, A. 2021.

Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*, 27, 48-66.

BAHADUR, G. & HOMBURG, R. 2019. Growing body of evidence supports

intrauterine insemination as first line treatment and rejects unfounded concerns about its efficacy, risks and cost effectiveness. *JBRA Assist Reprod*, 23, 62-67.

BAHADUR, G., HOMBURG, R., BOSMANS, J. E., HUIRNE, J. A. F.,

HINSTRIDGE, P., JAYAPRAKASAN, K., RACICH, P., ALAM, R., KARAPANOS, I., ILLAHIBUCCUS, A., AL-HABIB, A. & JAUNIAUX, E. 2020. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles. *BMJ Open*, 10, e034566.

BAHADUR, G., HOMBURG, R., MUNEER, A., RACICH, P., JAYAPRAKASAN,

K., ACHARYA, S. & JAUNIAUX, E. 2022. Global inequality in sub-fertility treatment needs safer, cost effective, evidence-based and economically viable choices for patients and stakeholders. *JBRA Assist Reprod*, 26, 1-2.

BAKKENSEN, J. B., FLANNAGAN, K. S. J., MUMFORD, S. L., HUTCHINSON,

A. P., CHEUNG, E. O., MORENO, P. I., JORDAN, N., FEINBERG, E. C. & GOLDMAN, K. N. 2022. A SART data cost-effectiveness analysis of planned oocyte cryopreservation versus in vitro fertilization with preimplantation genetic testing for aneuploidy considering ideal family size. *Fertil Steril*, 118, 875-884.

BELL, J. L., HARDY, P., GREENLAND, M., JUSZCZAK, E., COLE, C.,

MAHESHWARI, A., BHATTACHARYA, S. & LINSELL, L. 2020. E-Freeze - a randomised controlled trial evaluating the clinical and cost effectiveness of a policy of

freezing embryos followed by thawed frozen embryo transfer compared with a policy of fresh embryo transfer, in women undergoing in vitro fertilisation: a statistical analysis plan. *Trials*, 21, 596.

BENARD, J., TARGA, C., MURISIER, F., PAOLONI-GIACOBINO, A. & STREULI, I. 2019. [Preimplantation genetic testing]. *Rev Med Suisse*, 15, 53-56.

BEN-RAFAEL, Z. 2018. The dilemma of social oocyte freezing: usage rate is too low to make it cost-effective. *Reprod Biomed Online*, 37, 443-448.

BERGANDI, L., CANOSA, S., CAROSSO, A. R., PASCHERO, C., GENNARELLI, G., SILVAGNO, F., BENEDETTO, C. & REVELLI, A. 2020. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. *Pharmaceuticals (Basel)*, 13.

BIVIÁ-ROIG, G., BLASCO-SANZ, R., BOLDÓ-RODA, A., VARA, M. D., ESCRIVÁ-MARTÍNEZ, T., HERRERO, R., LA ROSA, V. L., BAÑOS, R. M. & LISÓN, J. F. 2020. Efficacy of an Internet-Based Intervention to Promote a Healthy Lifestyle on the Reproductive Parameters of Overweight and Obese Women: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*, 17.

BLAVIER, F., GROBET, D., DUFLOS, C., RAYSSIGUIER, R., RANISAVLJEVIC, N., DUPORT PERCIER, M., RODRIGUEZ, A., BLOCKEEL, C., SANTOS-RIBEIRO, S., FARON, G., GUCCIARDO, L. & FUCHS, F. 2023. Usability, accuracy, and cost-effectiveness of a medical software for early pregnancies: a retrospective study. *Hum Reprod*, 38, 549-559.

BOIVIN J, APPLETON TC, BAETENS P, BARON J, BITZER J, CORRIGAN E, DANIELS KR, DAEWISH J, GUERRA-DIAZ D, HAMMARA M, McWHINNIE A, STRAUSS B, THORN P, WISCHMANN T, KENTENICH H. 2001 Guidelines for counselling in infertility, ESHRE, Human Reproduction, 16(6), pp. 1301–1304. doi: 10.1093/humrep/16.6.1301.

BOIVIN J, BUNTING L, COLLINS JA, NYGREN KG. 2007. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*;22(6):1506-1512.

BRAAM, S. C., HO, V. N. A., PHAM, T. D., MOL, B. W., VAN WELY, M. & VUONG, L. N. 2021. In-vitro maturation versus IVF: a cost-effectiveness analysis. *Reprod Biomed Online*, 42, 143-149.

BRIGHAM K. B., CADIER B., CHEVREUL K. 2013. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization, *Human reproduction*, ESHRE, 28(3), pp. 666–675. doi: 10.1093/humrep/des418.

BROUILLET, S., BARON, C., BARRY, F., ANDREEVA, A., HAOUZI, D., GALA, A., FERRIÈRES-HOA, A., LOUP, V., ANAHORY, T., RANISAVLJEVIC, N., GASPARI, L. & HAMAMAH, S. 2021. Biphasic (5-2%) oxygen concentration strategy significantly improves the usable blastocyst and cumulative live birth rates in in vitro fertilization. *Sci Rep*, 11, 22461.

BROWN, R. C. H. 2019. Irresponsibly Infertile? Obesity, Efficiency, and Exclusion from Treatment. *Health Care Anal*, 27, 61-76.

BÜHLER, K., ROEDER, C., SCHWARZE, J. E., LISPI, M., ALLIGNOL, A., FALLA, E., LUKYANOV, V., T. D. H. & FISCHER, R. 2022. Cost-effectiveness analysis of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa(r-hFSH) and urinary highly purified menopausal gonadotropin (hMG) based on data from a large German registry. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85, 188-202.

BURNS L. H., COVINGTON S. N. 2006. Psychology of infertility. *Infertility counseling: A comprehensive handbook for clinicians*, 1-19.

CALAGNA, G., DELLA CORTE, L., GIAMPAOLINO, P., MARANTO, M. & PERINO, A. 2020. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 254, 218-225.

CAMPAGNE, D. M. 2013. Delayed childbearing: determining responsibilities for prime gamete quality. *J Reprod Med*, 58, 531-7.

CAPALBO, A., FABIANI, M., CAROSELLI, S., POLI, M., GIRARDI, L., PATASSINI, C., FAVERO, F., CIMADOMO, D., VAIARELLI, A., SIMON, C., RIENZI, L. F. & UBALDI, F. M. 2021. Clinical validity and utility of preconception expanded carrier screening for the management of reproductive genetic risk in IVF and general population. *Hum Reprod*, 36, 2050-2061.

CARDONA BARBERAN A., BOEL A., Vanden MEERSCHAUT F., STOOP D., HEINDRYCKX B. 2020. Diagnosis and Treatment of Male Infertility-Related Fertilization Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3899.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Reproductive Health, CDC. 2023. Available on <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>

CHANG, J. C., YI, Y. C., SHEN, P. S., GUU, H. F., CHEN, Y. F., KUNG, H. F., CHEN, L. Y. & CHEN, M. J. 2021. Cost-effectiveness of freeze-all policy - A retrospective study based upon the outcome of cumulative live births. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 60, 125-131.

CHECK J. H. 2007. Treatment of male infertility. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 34(4), 201-206.

CHENG, P. J., KIM, J., CRAIG, J. R., ALUKAL, J., PASTUSZAK, A. W., WALSH, T. J. & HOTALING, J. M. 2021. "The Back-up Vasectomy Reversal." Simultaneous Sperm Retrieval and Vasectomy Reversal in the Couple With Advanced Maternal Age: A Cost-Effectiveness Analysis. *Urology*, 153, 175-180.

CHRISTENSEN, A. A., PARKER, P. B., HERSH, A. R., CAUGHEY, A. B. & KRIEG, S. A. 2022. In vitro fertilization with preimplantation genetic testing for monogenetic diseases versus unassisted conception with prenatal diagnosis for Huntington disease: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*, 118, 56-64.

CHRONOPOULOU, E., RAPERPORT, C., SFAKIANAKIS, A., SRIVASTAVA, G. & HOMBURG, R. 2021. Elective oocyte cryopreservation for age-related fertility decline. *J Assist Reprod Genet*, 38, 1177-1186.

CHUA, K. H., CHAN, J. K. Y., LIU, S., TAN, T. Y., PHOON, J. W. L., VIARDOT-FOUCAULT, V. C., NADARAJAH, S. & TAN, H. H. 2020. Laparoscopic Tubal Re-anastomosis or In Vitro Fertilisation in Previously Ligated Patients: A Comparison of Fertility Outcomes and Survey of Patient Attitudes. *Ann Acad Med Singap*, 49, 180-185.

CHUNG, E. H., LIM, S. L., HAVRILESKY, L. J., STEINER, A. Z. & DOTTERS-KATZ, S. K. 2021. Cost-effectiveness of prenatal screening methods for congenital heart defects in pregnancies conceived by in-vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57, 979-986.

CIMADOMO, D., SOSCIA, D., CASCIANI, V., INNOCENTI, F., TRIO, S., CHIAPPETTA, V., ALBRICCI, L., MAGGIULLI, R., ERLICH, I., BEN-MEIR, A., HAR-VARDI, I., VAIARELLI, A., UBALDI, F. M. & RIENZI, L. 2022. How slow is too slow? A comprehensive portrait of Day 7 blastocysts and their clinical value standardized through artificial intelligence. *Hum Reprod*, 37, 1134-1147.

CLARK A.M., LEDGER W., GALLETLY C., TOMLINSON L., BLANEY F., WANG X. and NORMAN R.J. 1995. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.*, 10, 2705–2712.

CLENNON, E. K., PARE, E., AMATO, P. & CAUGHEY, A. B. 2021. Use of gestational surrogates for women with Eisenmenger syndrome: a cost-effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 34, 526-531.

CONNOLLY, M. 2011. Cross-border reproductive care: market forces in action or market failure? An economic perspective. *Reprod Biomed Online*, 23, 817-9.

CONNOLLY, M. P., KOTSOPOULOS, N. & EISENBERG, M. L. 2023. The intergenerational economics of infertility, childrearing, and assisted reproduction. *Fertil Steril*, 119, 184-185.

CONNOLLY, M. P., LEDGER, W. & POSTMA, M. J. 2010. Economics of assisted reproduction: access to fertility treatments and valuing live births in economic terms. *Hum Fertil (Camb)*, 13, 13-8.

CONNOLLY, M. P., POSTMA, M. J., CRESPI, S., ANDERSEN, A. N. & ZIEBE, S. 2011. The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics. *Reprod Biomed Online*, 23, 830-7.

COUSINEAU TM, DOMAR AD. 2007. Psychological impact of infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*;21(2):293–308.

CROSIGNANI PG, COLOMBO M, VEGETTI W, SOMIGLIANA E, GESSATI A, RAGNI G. 2003. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*.18(9):1928-32.

D’ADDIO AC, d’ERCOLE MM. 2005. Trends and Determinants of Fertility Rates in OECD Countries: The Role of Policies. *OECD Social, Employment, and Migration Working Papers No. 27*.

DABAJA AA, SCHLEGEL PN. 2014. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol*. 3(1):9-16.

DAHDOUH, E. M., BALAYLA, J. & GARCÍA-VELASCO, J. A. 2015. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 104, 1503-12.

DATTA, A. K., MAHESHWARI, A., FELIX, N., CAMPBELL, S. & NARGUND, G. 2021. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 27, 229-253.

DE GEYTER C. 2019. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 33, Issue 1, Pages 3-8.

- DEVLIN N, PARKIN D. 2003. Funding fertility: issues in the allocation and distribution of resources to assisted reproduction technologies. *Human Fertility*;6(Suppl):S2-S6.
- DEVROEY P, Van STEIRTEGHEM A. 2004. A review of ten years' experience of ICSI, *Human Reproduction Update*, Volume 10, Issue 1, Pages 19–28.
- DEYHOUL N., MOHAMMADDOOST T., & HOSSEINI M. 2017. Infertility-related risk factors: a systematic review. *Int J Womens Health Reprod Sci*, 5(1), 24-29.
- DOMINGUEZ, J. A., PACHECO, L. A., MORATALLA, E., CARUGNO, J. A., CARRERA, M., PEREZ-MILAN, F., CABALLERO, M. & ALCÁZAR, J. L. 2023. Diagnosis and management of isthmocele: a SWOT analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*.
- DRUMMOND MF, O'BRIEN B, STODDART GL, TORRANCE GW. 1997. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Press 2nd Edition. Oxford University Press.
- DUCA Y., CALOGERO AE., CANNARELLA R, CONDORELLI RA., La VIGNERA S. 2019. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20:1, 55-67.
- ESTEVEZ SC, ROQUE M, BEDOSCHI G, HAAHR T, HUMAIDAN P. 2018. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 15(9):535-562.
- ESTEVEZ, S. C., YARALI, H., VUONG, L. N., CONFORTI, A., HUMAIDAN, P. & ALVIGGI, C. 2022. POSEIDON groups and their distinct reproductive outcomes: Effectiveness and cost-effectiveness insights from real-world data research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85, 159-187.
- EVANS, M. B., PARIKH, T., DECHERNEY, A. H., CSOKMAY, J. M., HEALY, M. W. & HILL, M. J. 2019. Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*, 38, 691-698.

FACADIO ANTERO, M., SINGH, B., PRADHAN, A., GORNET, M., KEARNS, W. G., BAKER, V. & CHRISTIANSON, M. S. 2021. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy for fresh donor oocyte cycles. *F S Rep*, 2, 36-42.

FACCHINETTI, F., APPETECCHIA, M., ARAGONA, C., BEVILACQUA, A., BEZERRA ESPINOLA, M. S., BIZZARRI, M., D'ANNA, R., DEWAILLY, D., DIAMANTI-KANDARAKIS, E., HERNÁNDEZ MARÍN, I., KAMENOV, Z. A., KANDARAKI, E., LAGANÀ, A. S., MONASTRA, G., MONTANINO OLIVA, M., NESTLER, J. E., ORIO, F., OZAY, A. C., PAPALOU, O., PKHALADZE, L., PORCARO, G., PRAPAS, N., SOULAGE, C. O., STRINGARO, A., WDOWIAK, A. & UNFER, V. 2020. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16, 255-274.

FERLIN A., ARREDI B., FORESTA C. 2006. Genetic causes of male infertility, *Reproductive Toxicology* 22 133–141.

FERRIER, C., BOUJENAH, J., PONCELET, C., CHABBERT-BUFFET, N., MATHIEU D'ARGENT, E., CARBILLON, L., GRYNBERG, M., DARAI, E. & BENDIFALLAH, S. 2020. Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 253, 296-303.

FRAGOULAKIS V. et al. 2012 'Economic evaluation of alternative assisted reproduction techniques in management of infertility in Greece', Dovepress, 4, pp. 185–192.

FRAGOULAKIS, V., MANTIS, A., CHRISTOFORIDIS, N., DOVAS, D., DEFTEREOS, S., LAINAS, T., MANTOUDIS, E., PARASCHOS, T., SAKELLARIOU, D. & MAKRAKIS, E. 2022. Follitropin Alpha for assisted reproduction: an analysis based on a non-interventional study in Greece. *Curr Med Res Opin*, 38, 2227-2235.

FRAGOULAKIS, V., PEScott, C. P., SMEENK, J. M., VAN SANTBRINK, E. J., OOSTERHUIS, G. J., BROEKMANS, F. J. & MANIADAKIS, N. 2016. Economic

Evaluation of Three Frequently Used Gonadotrophins in Assisted Reproduction Techniques in the Management of Infertility in the Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy*, 14, 719-727.

GALIANO, V., ORVIETO, R., MACHTINGER, R., NAHUM, R., GARZIA, E., SULPIZIO, P., MARCONI, A. M. & SEIDMAN, D. 2021. "Add-Ons" for Assisted Reproductive Technology: Do Patients Get Honest Information from Fertility Clinics' Websites? *Reprod Sci*, 28, 3466-3472.

GARDNER et al. 2012. Textbook of assisted reproductive techniques. 4th edition

GLATTHORN, H. N. & DECHERNEY, A. 2022. The efficacy of add-ons: selected IVF "add-on" procedures and future directions. *J Assist Reprod Genet*, 39, 581-589.

GLUJOVSKY, D. & FARQUHAR, C. 2016. Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms? *Fertil Steril*, 106, 244-50.

GNOTH C, GODEHARDT E, FRANK-HERMANN P, FRIOL K, TIGGES J, FREUND G. 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*;20(5):1144–1147.

GOLD MR, STEVENSON D, FRYBACK D. 2002. HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: Similarities and Differences in Summary Measures of Population Health. *Annual Review Public Health*; 23:115–34.

GREENAWAY, C., MAKARENKO, I., CHAKRA, C. N. A., ALABDULKARIM, B., CHRISTENSEN, R., PALAYEW, A., TRAN, A., STAUB, L., PAREEK, M., MEERPOHL, J. J., NOORI, T., VELDHUIJZEN, I., POTTIE, K., CASTELLI, F. & MORTON, R. L. 2018. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Hepatitis C Screening for Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 15.

GROSSMAN M. 1972. On the Concept of Health Capital and the Demand for Health. *Journal of Political Economy* 1972; 80: 223-255.

GRYNBERG, M., MURPHY, C., DORÉ, C., FRESNEAU, L., PAILLET, S., PETRICA, N., FRÉDÉRIQUE, M. & RAVONIMBOLA, H. 2018. A cost-

effectiveness analysis comparing the originator follitropin alfa to its biosimilars in patients undergoing a medically assisted reproduction program from a French perspective. *J Med Econ*, 1-15.

HAMILTON, J. A. M., VAN DER STEEG, J. W., HAMILTON, C. & DE BRUIN, J. P. 2021. A concise infertility work-up results in fewer pregnancies. *Hum Reprod Open*, 2021, hoab033.

HAMMOND AO, GIBSON M, STANFORD J, WHITE G, CARRELL DT, PETERSON M. I2009. In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors. *Fertility & Sterility*; 91(5): 1630-1635.

HE, X., WANG, X., SHEN, J., WAN, B., WANG, Y., ZHANG, Z., CAI, L., BAO, Y., DING, H. & LI, X. 2023. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy for women with subfertility in China: an economic evaluation using evidence from the CESE-PGS trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 23, 254.

HERNANDEZ TORRES, E., NAVARRO-ESPIGARES, J. L., CLAVERO, A., LÓPEZ-REGALADO, M., CAMACHO-BALLESTA, J. A., ONIEVA-GARCÍA, M., MARTÍNEZ, L. & CASTILLA, J. A. 2015. Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril*, 103, 699-706.

HILL, M. J., HEALY, M. W., RICHTER, K. S., PARIKH, T., DEVINE, K., DECHERNEY, A. H., LEVY, M., WIDRA, E. & PATOUNAKIS, G. 2018. Defining thresholds for abnormal premature progesterone levels during ovarian stimulation for assisted reproduction technologies. *Fertil Steril*, 110, 671-679.e2.

HO, V. N. A., BRAAM, S. C., PHAM, T. D., MOL, B. W. & VUONG, L. N. 2019. The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count. *Hum Reprod*, 34, 1055-1064.

HSU, C. C., HSU, I., CHANG, H. H., HSU, R. & DORJEE, S. 2022. Extended Injection Intervals of Gonadotropins by Intradermal Administration in IVF Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 107, e716-e733.

IBRAHIM, Y., EINERSON, B., CARRELL, D. T., EMERY, B. R. & JOHNSTONE, E. 2021. The hamster egg penetration test may decrease intracytoplasmic sperm injection utilization while maintaining high conventional fertilization rates. *Asian J Androl*, 23, 11-15.

IWAMOTO, A., VAN VOORHIS, B. J., SUMMERS, K. M., SPARKS, A. & MANCUSO, A. C. 2022. Intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization in patients with non-male factor infertility. *Fertil Steril*, 118, 465-472.

JAIN T, HARLOW BL, HORNSTEIN MD. 2002. Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*;347(9):661-6.

JASANOFF S., METZLER I. 2020. Borderlands of Life: IVF Embryos and the Law in the United States, United Kingdom, and Germany. *Science Technology and Human Values*, 45(6), pp. 1001–1037.

JIA, Z. C., LI, Y. Q., LI, R., HOU, S., XIA, Q. C., YANG, K., WANG, P. X., LI, S. M., SUN, Z. G. & GUO, Y. 2023. Comparison of two different starting dose of rhFSH in GnRH antagonist protocol for patients with normal ovarian reserve. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1068141.

JING, M., LIN, C., ZHU, W., TU, X., CHEN, Q., WANG, X., ZHENG, Y. & ZHANG, R. 2020. Cost-effectiveness analysis of GnRH-agonist long-protocol and GnRH-antagonist protocol for in vitro fertilization. *Sci Rep*, 10, 8732.

JOHANSSON M, ADOLFSSON A, BERG M, FRANCIS J, HOGSTROM L, JANSON PO, SOGN J, HELLSTROM AL. 2009. Quality of life for couples 4-5.5 years after unsuccessful IVF treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*;88(3):291-300.

JONES HW, COHEN J, COOKE I, KEMPERS R. 2007. IFFS Surveillance 07. *Fertility & Sterility*; 87(4): Suppl 1.

JONES, C. A., HAWKINS, L., FRIEDMAN, C., HITKARI, J., MCMAHON, E. & BORN, K. B. 2022. Choosing Wisely Canada: Canadian fertility and andrology society's list of top items physicians and patients should question in fertility medicine. *Arch Gynecol Obstet*, 306, 267-275.

KAMATH, M. S., MASCARENHAS, M., FRANIK, S., LIU, E. & SUNKARA, S. K. 2019. Clinical adjuncts in in vitro fertilization: a growing list. *Fertil Steril*, 112, 978-986.

KANG, M. K., KIM, M. K., KIM, T. H., KIM, J. W., CHANG, E. M., LYU, S. W., KIM, J. Y. & LEE, W. S. 2022. Association between different dual trigger dosages and in vitro fertilization results in patients with patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number group IV. *Obstet Gynecol Sci*, 65, 215-222.

KATZ P, NACHTIGALL R, SHOWWSTACK J. 2002. The economic impact of the assisted reproductive technologies. *Nature Cell Biology*;4 (S1):S29-S32.

KELLER, E., BOTHA, W. & CHAMBERS, G. M. 2023. Does in vitro fertilization (IVF) treatment provide good value for money? A cost-benefit analysis. *Front Glob Womens Health*, 4, 971553.

KENNEDY R, KINGSLAND C, RUTHERFORD A, HAMILTON M, LEDGER W. 2006. Implementation of the NICE guideline - Recommendations from the British Fertility Society for national criteria for NHS funding of assisted conception. *Human Fertility*;9(3):181-189. Chapter 1

KERAMAT A. et al. 2014. Quality of life and its related factors in infertile couples. *Journal of Research in Health Sciences*, 14(1), pp. 57–64.

KHOA, L. D., LAN, V. T. N., LOC, N. M. T., VINH, D. Q., TRAN, Q. N. & TUONG, H. M. 2020. Corifollitropin alfa versus follitropin beta: an economic analysis alongside a randomized controlled trial in women undergoing IVF/ICSI. *Reprod Biomed Soc Online*, 10, 28-36.

KHORSHID, A., BOYD, A. L. H., BEHR, B., ZHAO, Q., ALVERO, R. & BAVAN, B. 2023. Cost-effectiveness of IVF with PGT-M/A to prevent transmission of spinal muscular atrophy in offspring of carrier couples. *J Assist Reprod Genet*, 40, 793-801.

KLÜBER, C. M., GREENE, B. H., WAGNER, U. & ZILLER, V. 2020. Cost-effectiveness of social oocyte freezing in Germany: estimates based on a Markov model. *Arch Gynecol Obstet*, 301, 823-829.

KUOHUNG W., HORNSTEIN M., BARBIERU R., ECKLER K. 2015. Causes of infertility. Up to date.

KWAN, I., BHATTACHARYA, S. & WOOLNER, A. 2021. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd005289.

LA VIGNERA S, CONDORELLI RA, BALERCIA G, VICARI E, CALOGERO AE. 2013. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl.* (2):221-5.

LE, H., NGUYEN, D. D., CAO, A. T., NGUYEN, H. T. L., THAM, D. C., LE, T. D. & HUGUES, J. N. 2020. Comparative Effectiveness of Mild or Conventional GnRH-Antagonist Protocols for Ovarian Stimulation in Poor Responders (Poseidon Group 4). *Front Reprod Health*, 2, 606036.

LE, K. D., VUONG, L. N., HO, T. M., DANG, V. Q., PHAM, T. D., PHAM, C. T., NORMAN, R. J. & MOL, B. W. J. 2018. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women. *Hum Reprod*, 33, 1907-1914.

LEE, E., COSTELLO, M. F., BOTHA, W. C., ILLINGWORTH, P. & CHAMBERS, G. M. 2019. A cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) for up to three complete assisted reproductive technology cycles in women of advanced maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 59, 573-579.

LEECH, A. A., BURGESS, J. F., SULLIVAN, M., KUOHUNG, W., HORNÝ, M., DRAINONI, M. L., CHRISTIANSEN, C. L. & LINAS, B. P. 2018. Cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention for conception in the United States. *Aids*, 32, 2787-2798.

LENSEN, S., CHEN, S., GOODMAN, L., ROMBAUTS, L., FARQUHAR, C. & HAMMARBERG, K. 2021. IVF add-ons in Australia and New Zealand: A systematic assessment of IVF clinic websites. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 61, 430-438.

LENSEN, S., HAMMARBERG, K., POLYAKOV, A., WILKINSON, J., WHYTE, S., PEATE, M. & HICKEY, M. 2021. How common is add-on use and how do patients

decide whether to use them? A national survey of IVF patients. *Hum Reprod*, 36, 1854-1861.

LESLIE SW, SOON-SUTTON TL, KHAN MAB.2023. Male Infertility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

LI, S., HU, L. & ZHANG, C. 2022. Effect of chronological age of patients with diminished ovarian reserve on in vitro fertilization outcome. *J Obstet Gynaecol*, 42, 654-657.

LINDSAY TJ, VITRIKAS KR. 2015. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 91(5):308-14. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015 Sep 15;92 (6):437.

LIPTON, J. H., ZARGAR, M., WARNER, E., GREENBLATT, E. E., LEE, E., CHAN, K. K. W. & WONG, W. W. L. 2020. Cost effectiveness of in vitro fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission of BRCA1/2 mutations. *Hum Reprod*, 35, 434-445.

LIU, J., CHEN, T., CHEN, Y., REN, H., WANG, G., ZHANG, W. & ZHAO, Y. 2020. 2019 Chinese Clinical Practice Guidelines for the Prevention of Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus. *J Clin Transl Hepatol*, 8, 397-406.

LIU, S., LV, Y. S., HAN, S., LIU, M., MA, S., REN, H. & LI, Y. 2022. A novel GnRH antagonist protocol based on LH levels versus traditional flexible GnRH antagonist protocol in PCOS patients undergoing in vitro fertilization: study protocol for a randomized controlled, non-inferiority trial. *Trials*, 23, 654.

LIU, Y., SU, R. & WU, Y. 2020. Cumulative Live Birth Rate and Cost-Effectiveness Analysis of Gonadotropin Releasing Hormone-Antagonist Protocol and Multiple Minimal Ovarian Stimulation in Poor Responders. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 605939.

LUCIANO A.A., LANZONE A., GOVERDE A. J. 2013. Management of female infertility from hormonal causes, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 123, Supplement 2, Pages S9-S17.

LUO, X. F., WU, H. L., JI, X. R., TANG, Y. L., ZHOU, W. J., HUANG, Z. H., LIU, Q., FAN, L. Q., HUANG, C. & ZHU, W. B. 2023. Comparison of Clinical Outcomes, Risks, and Costs for 20,910 Donor In Vitro Fertilization and 16,850 Donor Artificial Insemination Treatment Cycles: A Retrospective Analysis in China. *J Clin Med*, 12.

LUYTEN, J., CONNOLLY, M. P., VERBEKE, E., BUHLER, K., SCOTLAND, G., LISPI, M., REVELLI, A., BORGET, I., CEDRIN-DURNERIN, I. & D'HOOGHE, T. 2022. Economic evaluation of Medically Assisted Reproduction: An educational overview of methods and applications for healthcare professionals. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85, 217-228.

MADANI, T., HEMAT, M., ARABIPOOR, A., KHODABAKHSHI, S. H. & ZOLFAGHARI, Z. 2019. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 48, 329-333.

MADISON, A., ALAMRI, L., SCHWARTZ, A., BROLINSON, M. & DECHERNEY, A. 2021. Conventional Laparoscopy Is the Better Option for Tubal Sterilization Reversal: A Closer Look at Tubal Reanastomosis. *Womens Health Rep (New Rochelle)*, 2, 375-380.

MAHESHWARI, A., BELL, J. L., BHIDE, P., BRISON, D., CHILD, T., CHONG, H. Y., CHEONG, Y., COLE, C., COOMARASAMY, A., CUTTING, R., HARDY, P., HAMODA, H., JUSZCZAK, E., KHALAF, Y., KURINCZUK, J. J., LAVERY, S., LINSELL, L., MACKLON, N., MATHUR, R., PUNDIR, J., RAINE-FENNING, N., RAJKOHWA, M., SCOTLAND, G., STANBURY, K., TROUP, S. & BHATTACHARYA, S. 2022. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Hum Reprod*, 37, 476-487.

MAHESHWARI, A., BHATTACHARYA, S., BOWLER, U., BRISON, D., CHILD, T., COLE, C., COOMARASAMY, A., CUTTING, R., HARBOTTLE, S., HARDY, P., JUSZCZAK, E., KHALAF, Y., KURINCZUK, J. J., LAVERY, S., LEWIS-JONES, C., MACKLON, N., RAINE-FENNING, N. J., RAJKOHWA, M., SCOTLAND, G. & TROUP, S. 2019. Study protocol: E-freeze - freezing of embryos

in assisted conception: a randomised controlled trial evaluating the clinical and cost effectiveness of a policy of freezing embryos followed by thawed frozen embryo transfer compared with a policy of fresh embryo transfer, in women undergoing in vitro fertilisation. *Reprod Health*, 16, 81.

MAHESHWARI, A., MUNEEER, A., LUCKY, M., MATHUR, R. & MCELENY, K. 2020. A review of varicocele treatment and fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb)*, 1-8.

MAKAR R.S., TOTH T.L. 2002. The Evaluation of Infertility, Pathology Patterns Reviews, Volume 117, Issue suppl_1, Pages S95–S103.

MALEKPOUR, P., HASANZADEH, R., JAVEDANI MASROOR, M., CHAMAN, R. & MOTAGHI, Z. 2023. Effectiveness of a mixed lifestyle program in couples undergoing assisted reproductive technology: a study protocol. *Reprod Health*, 20, 112.

MARTINS, R. & CONNOLLY, M. P. 2022. Valuing live births from assisted reproduction: A health economics viewpoint. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85, 149-158.

MESSINIS I. E. et al. 2016. The current situation of infertility services provision in Europe. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 207, pp. 200–204.

METWALLY, M., CHATTERS, R., PYE, C., DIMAIRO, M., WHITE, D., WALTERS, S., COHEN, J., YOUNG, T., CHEONG, Y., LAIRD, S., MOHIYIDDEEN, L., CHATER, T., PEMBERTON, K., TURTLE, C., HALL, J., TAYLOR, L., BRIAN, K., SIZER, A. & HUNTER, H. 2022. Endometrial scratch to increase live birth rates in women undergoing first-time in vitro fertilisation: RCT and systematic review. *Health Technol Assess*, 26, 1-212.

MICHAAN, N., LESHNO, M., COHEN, Y., SAFRA, T., PELEG-HASSON, S., LASKOV, I. & GRISARU, D. 2021. Preimplantation genetic testing for BRCA gene mutation carriers: a cost effectiveness analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 19, 153.

MOCHIDA, K. 2020. Development of assisted reproductive technologies in small animal species for their efficient preservation and production. *J Reprod Dev*, 66, 299-306.

MORIDI A., ROOZBEH N., YAGHOUBI H., SOLTANI S., DASHTI S., SHAHRAHMANI N., BANAEI M. 2019. Etiology and risk factors associated with infertility. *Int J Women's Health Reprod Sci*, 7(3), 346-353.

NAVARRO JL, CASTILLA JA, MARTINEZ L, HERNANDEZ E, FONTES J. 2008. Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*;138:3–9.

NEAL, S. A., MORIN, S. J., FRANASIYAK, J. M., GOODMAN, L. R., JUNEAU, C. R., FORMAN, E. J., WERNER, M. D. & SCOTT, R. T., JR. 2018. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril*, 110, 896-904.

NEUMANN P, JOHANNESSEN M. 1994. The willingness to pay for in-vitro fertilization: a pilot study using contingent valuation. *Medical Care*;32(7):686-699.

NEUMANN, K. & GRIESINGER, G. 2020. An Economic Analysis of Aneuploidy Screening of Oocytes in Assisted Reproduction in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 80, 172-178.

NEUMANN, K., SERMON, K., BOSSUYT, P., GOOSSENS, V., GERAEDTS, J., TRAEGER-SYNODINOS, J., PARRIEGO, M., SCHMUTZLER, A., VAN DER VEN, K., RUDOLPH-ROTHFELD, W., VONTHEIN, R. & GRIESINGER, G. 2020. An economic analysis of preimplantation genetic testing for aneuploidy by polar body biopsy in advanced maternal age. *Bjog*, 127, 710-718.

NEW B. 1996. On behalf of the Rationing Agenda Group. Education and debate: The rationing agenda in the NHS. *BMJ*;312:1593-1601.

NGUYEN, D. K., O'LEARY, S., PHAM, C. T., ABDELHAFEZ, M. G., ROBERTS, B., ALVINO, H., TREMELLEN, K. & MOL, B. W. 2023. The cost-effectiveness of

using a prognosis-tailored strategy model to triage couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 284, 131-135.

NGUYEN, D. K., O'LEARY, S., PHAM, C. T., GADALLA, M. A., ROBERTS, B., ALVINO, H., TREMELLEN, K. & MOL, B. W. 2023. Corrigendum to "The cost-effectiveness of using a prognosis-tailored strategy model to triage couples with idiopathic infertility for assisted reproduction technology" [Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 284 (2023) 131-135]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 286, 69.

NICE. 2004. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, London.

NORMAN, R. J. & HART, R. J. 2021. Human growth hormone use in poor ovarian response - caution and opportunities. *Ther Adv Reprod Health*, 15, 2633494121999420.

NYBOE ANDERSON A, CARLSEN E, LOFT A. 2008. Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection marked variability between countries. *Hum Reprod Update*.14(6):593-604.

OLAYEMI F.O. 2010. A review on some causes of male infertility, *African Journal of Biotechnology* Vol. 9(20), pp. 2834-2842.

OMBELET W. 2013. Evidence-based recommendations for IUI in daily practice, *Middle East Fertility Society Journal*, 18:2:74-77.

OMBELET, W., VAN BLERKOM, J., BRUCKERS, L., DHONT, N., NARGUND, G. & CAMPO, R. 2023. Promising Perinatal Outcome after Using a Simplified Low-Cost IVF Culture System Specifically Designed for Resource-Poor Countries. *J Clin Med*, 12.

OMBELET, W., VAN EEKELEN, R., MCNALLY, A., LEDGER, W., DOODY, K. & FARQUHAR, C. 2020. Should couples with unexplained infertility have three to six cycles of intrauterine insemination with ovarian stimulation or in vitro fertilization as first-line treatment? *Fertil Steril*, 114, 1141-1148.

OOSTINGH, E. C., OPHUIS, R. H., KOSTER, M. P., POLINDER, S., LINGSMA, H. F., LAVEN, J. S. & STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. 2019. Mobile Health Coaching on Nutrition and Lifestyle Behaviors for Subfertile Couples Using the Smarter Pregnancy Program: Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*, 7, e13935.

PACIS, M. M., FORTIN, C. N., ZAREK, S. M., MUMFORD, S. L. & SEGARS, J. H. 2015. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. *J Assist Reprod Genet*, 32, 323-35.

Palermo, G. D., Kocent, J., Monahan, D., Neri, Q. V., & Rosenwaks, Z. (2014). Treatment of male infertility. *Human Fertility: Methods and Protocols*, 385-405.

PAN, W., TU, H., JIN, L., HU, C., LI, Y., WANG, R., HUANG, W. & LIAO, S. 2019. Decision analysis about the cost-effectiveness of different in vitro fertilization-embryo transfer protocol under considering governments, hospitals, and patient. *Medicine (Baltimore)*, 98, e15492.

PANDEY, S. & TYAGI, R. 2018. Re: Medical therapy for preventing recurrent endometriosis after conservative surgery: a cost-effectiveness analysis: Cost-effectiveness in recurrent endometriosis prevention. *Bjog*, 125, 503-504.

PHAM, C. T., KARNON, J. D., NORMAN, R. J. & MOL, B. W. 2018. Cost-effectiveness modelling of IVF in couples with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*, 37, 555-563.

PHAM, C., TORRE, A. & MOL, B. 2023. Cost-effectiveness modelling of three different hysterosalpingography diagnostic strategies in addition to standard fertility management for couples with unexplained infertility in the United Kingdom. *Hum Fertil (Camb)*, 26, 97-106.

POLAT, M., MUMUSOGLU, S., YARALI OZBEK, I., BOZDAG, G. & YARALI, H. 2021. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Ther Adv Reprod Health*, 15, 26334941211024172.

POLI, M. & CAPALBO, A. 2021. Oocyte Cryopreservation at a Young Age Provides an Effective Strategy for Expanding Fertile Lifespan. *Front Reprod Health*, 3, 704283.

POLYAKOV, A. & ROZEN, G. 2021. Social egg freezing and donation: waste not, want not. *J Med Ethics*.

POLYAKOV, A., GYNGEL, C. & SAVULESCU, J. 2022. Modelling fertility in the setting of fertility treatment. *Hum Reprod*, 37, 877-883.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 ;107 (4):901-903.

PRESCOTT J., FARLAND LV., TOBIAS DK., GASKINS AJ., SPIEGELMAN D., CHAVARRO JE, RICH-EDWARDS JW., BARBIERI RL., MISSMER SA. 2016. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility, *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 7, Pages 1475–1482.

REDMAYNE S, KLEIN R.1993. Rationing in practice: the case of in vitro fertilisation. *BMJ*; 306:1521–1524.

RIENZI, L., CIMADOMO, D., VAIARELLI, A., GENNARELLI, G., HOLTE, J., LIVI, C., AURA MASIP, M., UHER, P., FABOZZI, G. & UBALDI, F. M. 2021. Measuring success in IVF is a complex multidisciplinary task: time for a consensus? *Reprod Biomed Online*, 43, 775-778.

ROBINS, J. C., KHAIR, A. F., WIDRA, E. A., ALPER, M. M., NELSON, W. W., FOSTER, E. D., SINHA, A., ANDO, M., HEISER, P. W. & DAFTARY, G. S. 2020. Economic evaluation of highly purified human menotropin or recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian stimulation in high-responder patients: analysis of the Menopur in Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Single Embryo Transfer-High Responder (MEGASET-HR) trial. *F S Rep*, 1, 257-263.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7.

RUBAN-FELL, B., ATILAKOS, G., HASKINS-COULTER, T., HYDE, C., KUSEL, J., MACKIE, A., RIVERO-ARIAS, O., THILAGANATHAN, B., THOMSON, N., VISINTIN, C. & MARSHALL, J. 2022. The impact of ultrasound-based antenatal screening strategies to detect vasa praevia in the United Kingdom: An exploratory study using decision analytic modelling methods. *PLoS One*, 17, e0279229.

RUBINO P., VIGANO P., LUDDI A. PIOMBONI P. 2016. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects, *Human Reproduction Update*, Volume 22, Issue 2, Pages 194–227.

RYAN M. 1997. Should government fund assisted reproductive techniques? A study using willingness to pay. *Applied Economics*;29:841 – 849.

SATWIK, R., MAJUMDAR, A., MITTAL GUPTA, S., TIWARI, N., MAJUMDAR, G. & KOCHHAR, M. 2021. Natural cycle versus hormone replacement cycle for transferring vitrified-warmed embryos in eumenorrhoeic women. A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 263, 94-99.

SCHOFIELD, D., ZEPPEL, M. J. B., STAFFIERI, S., SHRESTHA, R. N., JELOVIC, D., LEE, E. & JAMIESON, R. V. 2020. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma survivors: a cost-effectiveness study. *Reprod Biomed Soc Online*, 10, 37-45.

SCHWARZE, J. E., VENETIS, C., INIESTA, S., FALLA, E., LUKYANOV, V., DE AGUSTIN CALVO, E., T, D. H., ROEDER, C. & MATORRAS, R. 2022. Originator recombinant human follitropin alfa versus recombinant human follitropin alfa biosimilars in Spain: A cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology related to fresh embryo transfers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 85, 203-216.

SHARMA R. et al. 2013. Lifestyle factors and reproductive health : taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 66(11), pp. 1–15.

SHARMA, S., ROYCHOUDHURY, S., BHATTACHARYA, M. P., HAZRA, S., MAJHI, A. K., OSWAL, K. C. & CHATTOPADHYAY, R. 2023. Low-dose letrozole - an effective option for women with symptomatic adenomyosis awaiting IVF: a pilot randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*, 47, 84-93.

SIMOPOULOU, M., SFAKIANOUDIS, K., ANTONIOU, N., MAZIOTIS, E., RAPANI, A., BAKAS, P., ANIFANDIS, G., KALAMPOKAS, T., BOLARIS, S., PANTOU, A., PANTOS, K. & KOUTSILIERIS, M. 2018. Making IVF more effective through the evolution of prediction models: is prognosis the missing piece of the puzzle? *Syst Biol Reprod Med*, 64, 305-323.

SINI, I., POLIM, A. A., HANDAYANI, N., PRATIWI, A., THUFFI, R., YUSUP, N. & BOEDIONO, A. 2020. Embryo Banking with Mild Ovarian Stimulation for IVF: An Alternative Strategy for Poor Prognosis Patients. *J Reprod Infertil*, 21, 176-182.

SINKEY, R. G. & ODIBO, A. O. 2018. Vasa previa screening strategies: decision and cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52, 522-529.

SITLER, C., LUSTIK, M., LEVY, G. & PIER, B. 2020. Single Embryo Transfer Versus Double Embryo Transfer: A Cost-Effectiveness Analysis in a Non-IVF Insurance Mandated System. *Mil Med*, 185, e1700-e1705.

SOMIGLIANA, E., BUSNELLI, A., PAFFONI, A., VIGANO, P., RICCABONI, A., RUBIO, C. & CAPALBO, A. 2019. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil Steril*, 111, 1169-1176.

SONG, X. L., LU, C. L., ZHENG, X. Y., NISENBLAT, V., ZHEN, X. M., YANG, R., LI, M., LI, R., YUAN, Y. F., MA, C. H., LIU, P., FENG, H. L., YAN, J. & QIAO, J. 2020. Enhancing the scope of in vitro maturation for fertility preservation: transvaginal retrieval of immature oocytes during endoscopic gynaecological procedures. *Hum Reprod*, 35, 837-846.

SOUZA, T. O., BEN Â, J., DONGEN, J. M. V., BOSMANS, J. E. & CUNHA-FILHO, J. 2023. Effectiveness and Cost-effectiveness of Minimal Ovarian Stimulation in-vitro Fertilization versus Conventional Ovarian Stimulation in Poor Responders:

Economic Evaluation Alongside a Propensity Score Adjusted Prospective
Observational Study. *JBRA Assist Reprod*, 27, 204-214.

ŠPREM GOLDŠTAJN, M., MIKUŠ, M., ČORIĆ, M., OREŠKOVIĆ, S.,
DUMANČIĆ, S., NOVENTA, M., BUZZACCARINI, G., ANDRISANI, A. &
LAGANÀ, A. S. 2021. The pharmacoeconomic impact of follitropin alpha biosimilars
in IVF therapy in Europe: a report of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon
Outcomes Res*, 21, 553-558.

STEEGERS-THEUNISSEN, R., HOEK, A., GROEN, H., BOS, A., VAN DEN
DOOL, G., SCHOONENBERG, M., SMEENK, J., CREUTZBERG, E., VECHT, L.,
STARMANS, L. & LAVEN, J. 2020. Pre-Conception Interventions for Subfertile
Couples Undergoing Assisted Reproductive Technology Treatment: Modeling
Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8, e19570.

SUNDE A. 2007. Europe's declining population and the contribution of ART.
Pharmaceuticals Policy and Law 2007; 9: 79–89.

UBALDI, F. M., CIMADOMO, D., VAIARELLI, A., FABOZZI, G.,
VENTURELLA, R., MAGGIULLI, R., MAZZILLI, R., FERRERO, S.,
PALAGIANO, A. & RIENZI, L. 2019. Advanced Maternal Age in IVF: Still a
Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*,
10, 94.

UMEMMUO, M. U., EFETIE, E. R., AGBOGHOROMA, C. O., MOMOH, J. A. &
IKECHEBELU, J. I. 2020. Comparison of clinical efficacy of long- versus short-acting
gonadotrophin-releasing hormone agonists for pituitary down regulation in In vitro
fertilisation cycles. *Niger Postgrad Med J*, 27, 171-176.

VAIARELLI, A., CIMADOMO, D., GENNARELLI, G., GUIDO, M., ALVIGGI, C.,
CONFORTI, A., LIVI, C., REVELLI, A., COLAMARIA, S., ARGENTO, C.,
GIULIANI, M., DE ANGELIS, C., MATTEO, M., CANOSA, S., D'ALFONSO, A.,
CIMADOMO, V., RIENZI, L. & UBALDI, F. M. 2022. Second stimulation in the
same ovarian cycle: an option to fully-personalize the treatment in poor prognosis
patients undergoing PGT-A. *J Assist Reprod Genet*, 39, 663-673.

VAN DER HOUWEN, L. E. E., LIER, M. C. I., SCHREURS, A. M. F., VAN WELY, M., HOMPE, P. G. A., CANTINEAU, A. E. P., SCHATTS, R., LAMBALK, C. B. & MIJATOVIC, V. 2019. Continuous oral contraceptives versus long-term pituitary desensitization prior to IVF/ICSI in moderate to severe endometriosis: study protocol of a non-inferiority randomized controlled trial. *Hum Reprod Open*, 2019, hoz001.

VAN EEKELLEN, R., EIJKEMANS, M. J., MOCHTAR, M., MOL, F., MOL, B. W., GROEN, H. & VAN WELY, M. 2020. Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment? *Hum Reprod*, 35, 2037-2046.

VAN EEKELLEN, R., WANG, R., DANHOF, N. A., MOL, F., MOCHTAR, M., MOL, B. W. & VAN WELY, M. 2021. Cost-effectiveness of ovarian stimulation agents for IUI in couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod*, 36, 1288-1295.

VAN HEESCH, M. M., VAN ASSELT, A. D., EVERS, J. L., VAN DER HOEVEN, M. A., DUMOULIN, J. C., VAN BEIJSTERVELDT, C. E., BONSEL, G. J., DYKGRAAF, R. H., VAN GOUDOEVER, J. B., KOOPMAN-ESSEBOOM, C., NELEN, W. L., STEINER, K., TAMMINGA, P., TONCH, N., TORRANCE, H. L. & DIRKSEN, C. D. 2016. Cost-effectiveness of embryo transfer strategies: a decision analytic model using long-term costs and consequences of singletons and multiples born as a consequence of IVF. *Hum Reprod*, 31, 2527-2540.

VAN HOOGENHUIJZE, N. E., VAN EEKELLEN, R., MOL, F., SCHIPPER, I., GROENEWOUD, E. R., TRAAS, M. A. F., JANSSEN, C. A. H., TEKLENBURG, G., DE BRUIN, J. P., VAN OPPENRAAIJ, R. H. F., MAAS, J. W. M., MOLL, E., FLEISCHER, K., VAN HOOFF, M. H. A., DE KONING, C. H., CANTINEAU, A. E. P., LAMBALK, C. B., VERBERG, M., VAN HEUSDEN, A. M., MANGER, A. P., VAN RUMSTE, M. M. E., VAN DER VOET, L. F., PIETERSE, Q. D., VISSER, J., BRINKHUIS, E. A., DEN HARTOG, J. E., GLAS, M. W., KLIJN, N. F., VAN DER ZANDEN, M., BANDELL, M. L., BOXMEER, J. C., VAN DISSELDORP, J., SMEENK, J., VAN WELY, M., EIJKEMANS, M. J. C., TORRANCE, H. L. & BROEKMANS, F. J. M. 2022. Economic evaluation of endometrial scratching before

the second IVF/ICSI treatment: a cost-effectiveness analysis of a randomized controlled trial (SCRaTCH trial). *Hum Reprod*, 37, 254-263.

VAN RIJSWIJK, J., PHAM, C. T., DREYER, K., VERHOEVE, H. R., HOEK, A., DE BRUIN, J. P., NAP, A. W., WANG, R., LAMBALK, C. B., HOMPES, P. G. A., MIJATOVIC, V., KARNON, J. D. & MOL, B. W. 2018. Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a cost-effectiveness analysis of a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 110, 754-760.

VAN WELIE, N., PHAM, C. T., VAN RIJSWIJK, J., DREYER, K., VERHOEVE, H. R., HOEK, A., DE BRUIN, J. P., NAP, A. W., VAN HOOFF, M. H. A., GODDIJN, M., HOOKER, A. B., GIJSEN, A. P., TRAAS, M. A. F., SMEENK, J. M. J., SLUIJMER, A. V., LAMBERS, M. J., VAN UNNIK, G. A., DE KONING, C. H., MOZES, A., TIMMERMAN, C. C. M., LAMBALK, C. B., KARNON, J. D., MIJATOVIC, V. & MOL, B. W. J. 2021. The long-term costs and effects of tubal flushing with oil-based versus water-based contrast during hysterosalpingography. *Reprod Biomed Online*, 42, 150-157.

VENETIS, C. A. 2022. Pro: Fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? *Hum Reprod*, 37, 1379-1387.

VENETIS, C., KELLER, E. & CHAMBERS, G. M. 2023. Freeze-all embryos during treatment with assisted reproduction: Health economic aspects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 86, 102303.

VERCELLINI P, VIGANO P, SOMIGLIANA E, FEDELE L. 2014. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 10(5):261-75.

VERPOEST, W., STAESSEN, C., BOSSUYT, P. M., GOOSSENS, V., ALTARESCU, G., BONDUELLE, M., DEVESA, M., ELДАР-GEVA, T., GIANAROLI, L., GRIESINGER, G., KAKOUROU, G., KOKKALI, G., LIEBENTHON, J., MAGLI, M. C., PARRIEGO, M., SCHMUTZLER, A. G., TOBLER, M., VAN DER VEN, K., GERAEDTS, J. & SERMON, K. 2018. Preimplantation genetic testing for aneuploidy by microarray analysis of polar bodies in advanced maternal age: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*, 33, 1767-1776.

VITAGLIANO, A., VITALE, S. G., CIANCI, A., FERRERO, S., BARRA, F., ANDRISANI, A. & AMBROSINI, G. 2020. Endometrial scratching for infertility: The never-ending story. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 49, 101743.

VITALE, S. G., HAIMOVICH, S., LAGANÀ, A. S., ALONSO, L., DI SPIEZIO SARDO, A. & CARUGNO, J. 2021. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 260, 70-77.

VITALE, S. G., LAGANÀ, A. S., TÖRÖK, P., LASMAR, R. B., CARUGNO, J., PALUMBO, M. & TESARIK, J. 2022. Virtual sonographic hysteroscopy in assisted reproduction: A retrospective cost-effectiveness analysis. *Int J Gynaecol Obstet*, 156, 112-118.

VU TAN, L., PHUC CAM HOANG, N., BA TIEN DUNG, M., VINH PHU, P., MARTINEZ, M. & MINH DUC, N. 2023. Spontaneous pregnancies post-microsurgical varicocelelectomy in infertile men with severe oligozoospermia: a preliminary vietnamese report. *Clin Ter*, 174, 126-131.

VUONG, L. N. 2022. Con: freeze-all for all? One size does not fit all. *Hum Reprod*, 37, 1388-1393.

WALKET MH, TOBLER KJ. 2022. Female Infertility. In StatPearls. StatPearls Publishing.

WANG X, ZHANG Y, SUN HL, WANG LT, LI XF, WANG F, WANG YL, LI QC. 2021. Factors Affecting Artificial Insemination Pregnancy Outcome. *Int J Gen Med*.14:3961-3969.

WANG, T., SUN, Z., LIM, J. P. & YU, Y. 2019. Comparison of luteal phase ovulation induction and ultra-short gonadotropin-releasing hormone agonist protocols in older patients undergoing in vitro fertilization. *Libyan J Med*, 14, 1597327.

WESSEL, J. A., HUNT, S., VAN WELY, M., MOL, F. & WANG, R. 2023. Alternatives to in vitro fertilization. *Fertil Steril*.

WEST JH. 2003. Fertility treatment – an economic blessing or burden? *BMJ Rapid Response* published 7 September 2003

WESTROM L. 1980. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 138(7 Pt 2):880-92.

WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction; pp. 1–86.

World Health Organization. Infertility, WHO (2023). Available on <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

World Health Organization., Infertility. WHO (2013). Available on <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>

WUYTACK, F., DEVLIEGER, R., AMEYE, L., CORCORAN, P., FITZGERALD, A. P., OMBELET, W. & BOGAERTS, A. 2023. Impact of female obesity and assisted reproduction on uncomplicated pregnancies and healthy births: a study of 428336 births in Flanders. *Hum Reprod*, 38, 156-167.

WYNS C, DE GEYTER C, CALHAZ-JORGE C, KUPKA MS, MOTRENKO T, SMEENK J, BERGH C, TANDLER-SCHNEIDER A, RUGESCU I A, GOOSENS V. 2018. ART in Europe: results generated from European registries by ESHRE Human Reproduction Open, Volume 2022, Issue 3, 2022, hoac022

XAVIER, P., DANTAS, S., ALMEIDA-SANTOS, T., SOARES, S. R., IMHOFF, R. J., GENOVEZ, V., MODESTO, C., GENS, H., CORREIA, I. & CATALÃO, C. 2023. Screening for diminished ovarian reserve in Portugal: a cost-saving answer to shorten the fertility journey. *J Comp Eff Res*, 12, e230003.

XUE, W., LLOYD, A., FALLA, E., ROEDER, C., PAPSCH, R. & BÜHLER, K. 2019. A cost-effectiveness evaluation of the originator follitropin alpha compared to the biosimilars for assisted reproduction in Germany. *Int J Womens Health*, 11, 319-331.

YILMAZ, N., KARA, M., COSKUN, B., KABA, M., ERKILINC, S., YENICESU, O. & ERKAYA, S. 2017. Perinatal outcomes and cost-effectivity of the assisted reproduction pregnancies with advanced age: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol*, 37, 450-453.

ZAAAT, T. R., DE BRUIN, J. P., GODDIJN, M., VAN BAAL, M., BENNEHEIJ, E. B., BRANDES, E. M., BROEKMANS, F., CANTINEAU, A. E. P., COHLEN, B., VAN DISSELDORP, J., GIELEN, S., GROENEWOUD, E. R., VAN HEUSDEN, A., KAAIJK, E. M., KOKS, C., DE KONING, C. H., KLIJN, N. F., LAMBALK, C. B., VAN DER LINDEN, P. J. Q., MANGER, P., VAN OPPENRAAIJ, R. H. F., PIETERSE, Q., SMEENK, J., VISSER, J., VAN WELY, M. & MOL, F. 2021. Is home-based monitoring of ovulation to time frozen embryo transfer a cost-effective alternative for hospital-based monitoring of ovulation? Study protocol of the multicentre, non-inferiority Antarctica-2 randomised controlled trial. *Hum Reprod Open*, 2021, hoab035.

ZAAAT, T. R., DE BRUIN, J. P., GODDIJN, M., VISSER, J., KAAIJK, E. M., LAMBALK, C. B., GROENEWOUD, E. R., VAN WELY, M. & MOL, F. 2020. Home- or hospital-based monitoring to time frozen embryo transfer in the natural cycle? Patient-reported outcomes and experiences from the Antarctica-2 randomised controlled trial. *Hum Reprod*, 35, 866-875.

ZAAAT, T. R., DE BRUIN, J. P., MOL, F. & VAN WELY, M. 2022. Facilitators and barriers for home-based monitoring to time frozen embryo transfers in IVF among women and healthcare providers. *Hum Reprod Open*, 2022, hoac021.

ZHENG, D., NGUYEN, Q. N., LI, R. & DANG, V. Q. 2020. Is Intracytoplasmic Sperm Injection the Solution for all in Unexplained Infertility? *Semin Reprod Med*, 38, 36-47.

ZHU, Y. M., GAO, Y., NAI, D. H., HU, L. L., JIN, L., ZHONG, Y., WU, Z., HAO, G. M., WU, Q. F., GUAN, Y. C., JIANG, H., ZHANG, C. L., LIU, M. L., WANG, X. H., TENG, X. M., DUAN, J. L., LI, L. R., ZHANG, Y. & YE, H. 2022. [Effectiveness, safety and cost of urinary follicle stimulating hormone in controlled ovarian

stimulation in China: multi-center retrospective cohort study of 102 061 in vitro fertilization cycles]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 57, 510-518.

Γουρνή, Μ. et al. (2009) ‘Διερεύνηση αιτιών ανδρικής υπογονιμότητας’, ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ, 8(3), pp. 208–221.

Ελληνική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας, 2020, Ανάκτηση από : <https://www.eeai.gr>

ΕΑΙΥΑ (2022) Οδηγία της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής σχετικά με την προσαύξηση του ηλικιακού ορίου του Ν. 4958/2022 (ΦΕΚ Α΄ 142/21.07.2022), Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Available at: <http://eaiya.gov.gr/ανακοίνωση-1-8-2022/>.

Ελληνική Δημοκρατία (2002) ‘Νόμος υπ’ αριθ. 3089’, ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ, pp. 6559–6562.

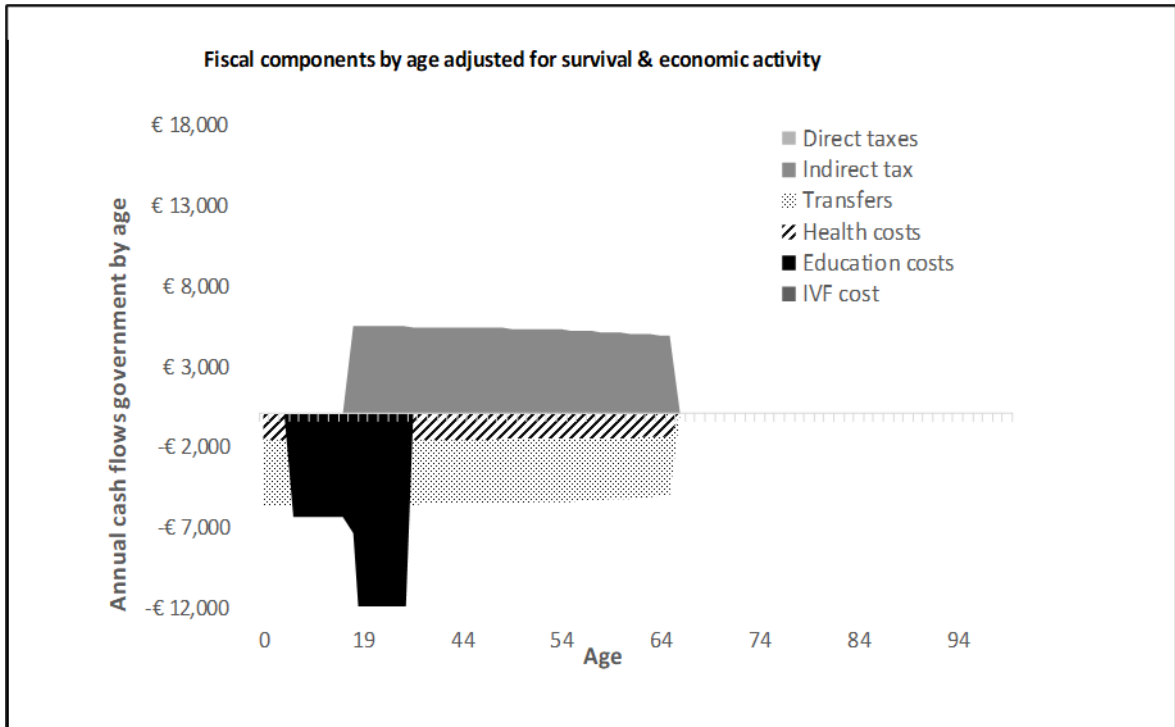
Ελληνική Δημοκρατία (2005) ‘Νόμος υπ’ αριθ. 3305’, ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ, pp. 75–86.

Πιερράκος, Γ., Σολωμού, Α. and Λατσού, Δ. (2020) ‘Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Γνώση και αποδοχή στον πληθυσμό’, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 37(3), pp. 367–375.

Σπυρόπουλος, Φ. (2020) Η ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: Νομική αντιμετώπιση και ηθικά ζητήματα, LAWSPOT. Available at: https://www.lawspot.gr/nomika-blogs/fotios_spyropoylos/i-iatrika-ypovoithoymeni-anaparagogi-nomiki-antimetopisi-kai-ithika

Φράγκου, Δ. and Γαλάνης, Π. (2016) ‘Ηθικά ζητήματα στην Ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή’, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 33(5), pp. 680–688.

Παράρτημα Α. Δημοσιονομικοί παράγοντες κατά ηλικία, προσαρμοσμένοι στην επιβίωση και την οικονομική δραστηριότητα (Conolly et al, 2010)



Παράρτημα Β. Μοντέλο Conolly et al (2010) με βάση τα στοιχεία για την Ελλάδα

Age-specific transfers			
From	To	Income	
0	34	€	5,767.07
35	44	€	5,767.07
45	54	€	5,767.07
55	64	€	5,767.07
65	74	€	5,767.07

https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Shares_of_income_components_by_quintile_1_and_quintile_5

Age-specific net income			
From	To	Income	
15	34	€	17,012.00
35	44	€	17,012.00
45	54	€	17,012.00
55	64	€	17,012.00
65	74	€	17,012.00

Greece GDP Per Capita 1960-2021 | MacroTm.net

GDP PER CAPITA

Public education expenditure			
Level	S	Euros	attendance
Pre-primary	5	5,973.00	€ 6,492.39 25.0%
Primary	5	5,973.00	€ 6,492.39 100.0%
Secondary	5	6,859.00	€ 7,455.43 100.0%
Tertiary	5	15,863.00	€ 17,242.39 43.0%

[\[Title\] | oecd.org](#)

Healthcare expenditure			
From	To	Expenditure	
0	5	€	1,650.00
6	10	€	1,650.00
11	14	€	1,650.00
15	24	€	1,650.00
25	30	€	1,650.00
31	34	€	1,650.00
35	44	€	1,650.00
45	54	€	1,650.00
55	60	€	1,650.00
61	64	€	1,650.00
65	69	€	1,650.00
70	74	€	1,650.00
75	79	€	1,650.00
80		€	1,650.00

https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-12/chp_gr_english_0.pdf

Economic activity rates			
From	To	Rate	
0	14		0.00%
15	19		0.41%
20	24		3.71%
25	29		8.46%
30	44		36.64%
45	64		47.98%
65	10		2.78%

ELSTAT Calculation

Non age-specific inputs		
Input	Value	Source
Cohort size	1,0000	Assumption
Baseline age (years)	0	Assumption
Time horizon (years)	65	Until retirement
Wage growth rate	0.0%	
Discount rate for costs	3.0%	
Tax wedge rate	37.1%	https://www.oecd.org/tax/tax-policy/taxing-wages-greece.pdf
Indirect tax rate (VAT)	24.0%	VAT rate Greece
Inflation rate (CPI)	0.0%	
IVF costs used in the model	€ -	
IVF costs		
Cost per live birth	€ 14,872.00	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694799/

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.