

DOI: 10.59715/pntjimp.1.4.11

Chi phí y tế trực tiếp của kích thích buồng trứng và tạo phôi trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Từ Dũ

Trần Thị Liên Hương¹, Tăng Kim Hồng², Lê Quang Thanh³, Phạm Thanh Hải⁴, Nguyễn Long¹, Nguyễn Hoàng Bảo Sơn¹, Nguyễn Thị Kiều Phương⁵

¹Phòng Quản lý chất lượng, Bệnh viện Từ Dũ, Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Y tế công cộng, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

³Giám đốc, Bệnh viện Từ Dũ, Thành phố Hồ Chí Minh

⁴Phó Giám đốc, Bệnh viện Từ Dũ, Thành phố Hồ Chí Minh

⁵Khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Từ Dũ, Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Thụ tinh trong ống nghiệm tại Việt Nam (IVF) đã có những bước phát triển mạnh mẽ. So với các nước trên thế giới, chi phí này được đánh giá là khá thấp, nhưng so với thu nhập của người dân Việt Nam, chi phí thực hiện IVF vẫn còn cao và thay đổi theo từng trung tâm, chưa có định mức chi tiết.

Mục tiêu: Xác định chi phí y tế trực tiếp của kích thích buồng trứng (KTBT) và tạo phôi trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm và khảo sát các yếu tố liên quan đến chi phí này tại Bệnh viện Từ Dũ.

Đối tượng - Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại khoa Hiếm muộn - Bệnh viện Từ Dũ từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021 trên 418 cặp vợ chồng điều trị hiếm muộn bằng IVF, được kích thích buồng trứng, chọc hút trứng và tạo phôi.

Kết quả: Chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi trung bình trong chu kỳ IVF tại Bệnh viện Từ Dũ là $59.302.677 \pm 11.360.767$ VNĐ. Các yếu tố liên quan đến chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi trong chu kỳ IVF tại Bệnh viện Từ Dũ là: tuổi vợ, BMI vợ, giá trị AMH, AFC, tiền căn sảy, bỏ thai và nguyên nhân hiếm muộn do RLPN. Mô hình tiên lượng có thể dự đoán chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi: Tổng chi phí = $47521833 + 308531 \times (\text{Tuổi vợ}) + 497094 \times (\text{BMI}) - 1101708 \times (\text{AMH}) - 243391 \times (\text{AFC}) + 1551707 \times (\text{Tiền căn sảy, bỏ thai}) + 5385598 \times (\text{RLPN})$.

Kết luận: Chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi trong chu kỳ IVF là khá cao so với thu nhập bình quân đầu người ở Việt Nam. Cần có các bước tư vấn kỹ lưỡng cho các cặp vợ chồng hiếm muộn dự định điều trị IVF để họ có thể chuẩn bị tốt về mặt tài chính trước khi điều trị.

Từ khóa: Chi phí, thụ tinh trong ống nghiệm.

Ngày nhận bài:

24/4/2022

Ngày phân biện:

24/8/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Trần Thị Liên Hương

Email: drlienhuong.tran

@gmail.com

ĐT: 0909.798404

Abstract

Direct medical cost of ovarian stimulation and embryogenesis in in vitro fertilization at Tu Du Hospital

Background: In vitro fertilization (IVF) in Vietnam has attained dramatic evolution. Although the cost of IVF in Vietnam is lower than those in other countries, it is relatively high in comparison with Vietnamese GDP per capita. This also varies

among IVF centers and has not been exactly rationed, causing challenges of financial information deficiency for infertile couples.

Objectives: To determine the direct medical cost of IVF ovarian stimulation and embryogenesis and its associated factors at Tu Du Hospital.

Methods: A cross - sectional study was conducted at the Infertility Department - Tu Du Hospital from November 2020 to November 2021 with 418 recruited couples undergoing infertility treatment by IVF with ovarian stimulation, egg retrieval and embryogenesis.

Results: Average IVF direct medical cost of ovarian stimulation and embryogenesis at Tu Du Hospital is 59,302,677 ± 11,360,767 VND. Associated factors are wife's age, BMI, AMH value, AFC value, history of miscarriage and ovulation disorder. Prognostic model for IVF ovarian stimulation and embryogenesis cost is: Total cost = 47521833 + 308531 x (age) + 497094 x (BMI) - 1101708 x (AMH) - 243391 x (AFC) + 1551707 x (history of miscarriage) + 5385598 x (ovulation disorder).

Conclusion: Comparing to Vietnamese GDP per capita, the direct medical cost of IVF ovarian stimulation and embryogenesis is relatively high. A detailed plan of consultation including financial affairs for patients is necessary to facilitate their best preparation before commencing the IVF cycles.

Key words: Cost, in vitro fertilization.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiếm muộn hiện nay vẫn là vấn đề sức khỏe phổ biến trên toàn cầu, ước tính ảnh hưởng 8 đến 12% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản trên toàn thế giới với ít nhất 50 triệu cặp vợ chồng gặp phải tình trạng này [1], [2]. Theo Tổ chức Y tế thế giới, gánh nặng do tình trạng này gây ra thường được đánh giá nhẹ hơn so với thực tế và không giảm đi theo thời gian [3]. Nhờ sự phát triển của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, trong đó phổ biến nhất là thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) trong hơn 30 năm qua, các cặp vợ chồng hiếm muộn có thêm biện pháp điều trị hiệu quả. Tuy nhiên, một trong những rào cản của IVF là chi phí còn khá cao.

Tại Việt Nam, chi phí điều trị hiếm muộn nói chung và IVF nói riêng được đánh giá là thấp so với các nước ở châu Âu và Mỹ. Cụ thể, theo nghiên cứu của tác giả Lê Đăng Khoa năm 2013, chi phí cho một chu kỳ IVF trung bình tại bệnh viện Hùng Vương khoảng 57,3 triệu đồng, trong khi đó, chi phí này ở Mỹ vào năm 2001 trung bình là 9226 đô la Mỹ (tương đương khoảng 200 triệu đồng), ở châu Âu khoảng 5723 EUR (tương đương khoảng 140 triệu đồng) [4], [5]. Tuy nhiên, so với thu nhập của người dân Việt Nam, chi phí này vẫn còn khá cao. Trong đó, chi phí y tế trực tiếp chiếm tỷ lệ lớn (gần 90%) trong tổng chi phí, còn chi phí

gián tiếp chỉ chiếm một phần nhỏ. Kích thích buồng trứng (KTBT) và tạo phôi, 2 bước chính của IVF, chiếm đa số chi phí y tế trực tiếp.

Hiện nay, chi phí IVF nói riêng thay đổi khá nhiều giữa các trung tâm và chưa có định mức chi tiết khiến các cặp vợ chồng hiếm muộn chưa có đầy đủ thông tin để chuẩn bị về mặt tài chính trước khi quyết định điều trị. Đồng thời, chi phí này cũng chưa được bảo hiểm y tế chi trả. Vì vậy, nghiên cứu chi phí thực hiện IVF giúp cung cấp thông tin điều trị cần thiết cho các cặp vợ chồng và có thể góp phần vào việc xây dựng chính sách hỗ trợ chi trả chi phí y tế liên quan đến điều trị hiếm muộn nói chung và IVF nói riêng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định chi phí y tế trực tiếp của KTBT và tạo phôi và các yếu tố liên quan đến chi phí này tại Bệnh viện Từ Dũ như: tuổi vợ, BMI, rối loạn phóng noãn, số lần sảy/bỏ thai, tiền căn KTBT thất bại, lạc nội mạc tử cung, hiếm muộn do rối loạn nội tiết, miễn dịch, di truyền, hiếm muộn thứ phát, tiền căn phẫu thuật bơm thông ống dẫn trứng...

2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các cặp vợ chồng thực hiện KTBT và tạo phôi trong một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Từ Dũ từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021.

2.2. Tiêu chuẩn nhận vào: Cặp vợ chồng điều trị hiếm muộn bằng IVF, được KTBT, chọc hút trứng và tạo phôi tại Bệnh viện Từ Dũ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các trường hợp không hoàn thành bảng câu hỏi, thiếu thông tin cần cho nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu dành cho nghiên cứu xác định biến số kết cục là biến số liên tục như chi phí:

$$n = \left(\frac{Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \times c_v}{V} \right)^2$$

Với: $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

V: độ chính xác mong muốn, chọn $V = 0,02$

$$c_v = \frac{\sigma}{\mu}$$

σ : độ lệch chuẩn: nghiên cứu năm 2013 của tác giả Lê Đăng Khoa, $\sigma = 10,4$ triệu đồng [8].

μ : giá trị chi phí trung bình, theo nghiên

cứ năm 2013 của tác giả Lê Đăng Khoa và nghiên cứu dẫn đường của tác giả, $\mu \approx 49,1 - 57,3$ triệu đồng.

Thay những giá trị trên vào công thức tính cỡ mẫu, ta được: $n \approx 317 - 431$.

2.5. Cách chọn mẫu:

Chọn mẫu toàn bộ

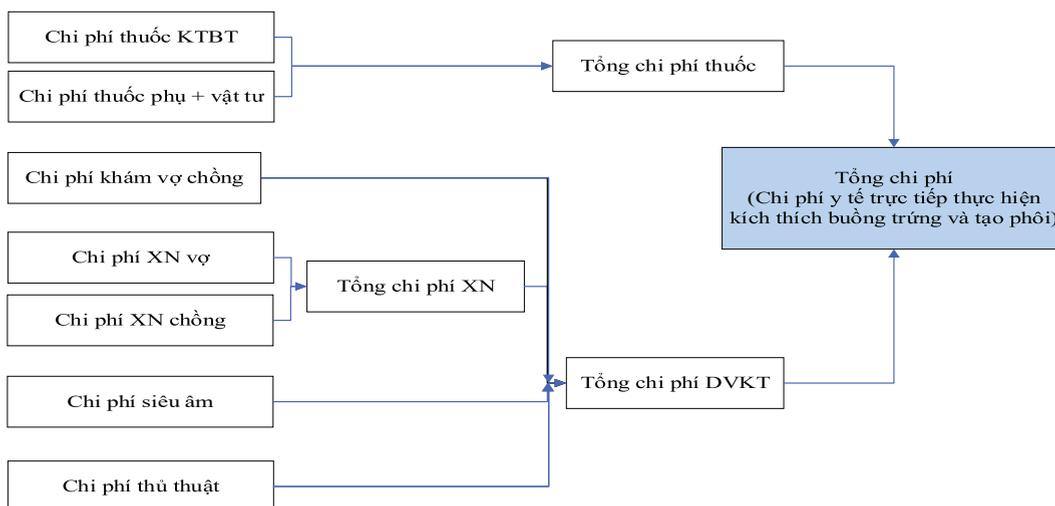
2.6. Phương pháp tiến hành

- Bước 1: Chọn hồ sơ ngoại trú cặp vợ chồng hiếm muộn thỏa tiêu chuẩn nhận vào. Gọi điện thoại mời đối tượng tham gia nghiên cứu, hẹn mang theo đơn thuốc, hóa đơn... vào ngày chọc hút trứng.

- Bước 2: Vào ngày chọc hút trứng, tư vấn lại cho đối tượng nghiên cứu về thông tin nghiên cứu, đối tượng ký đồng thuận tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu viên phỏng vấn đối tượng nghiên cứu, thu thập và điền thông tin vào phiếu thu thập số liệu, đối chiếu thuốc, DVKT với bảng giá thuốc, dịch vụ y tế tại bệnh viện, hóa đơn thanh toán chi phí.

2.7. Định nghĩa biến số kết cục chính

Tổng chi phí (chi phí y tế trực tiếp thực hiện hiện KTBT và tạo phôi) được tính theo lưu đồ dưới đây



2.8. Phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm R phiên bản 3.6.3. Biến số định lượng được mô tả dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn nếu có phân phối bình thường, trung vị và khoảng tứ phân vị nếu không có phân phối chuẩn. Biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ. Xây dựng mô hình tiên lượng bằng phương pháp BMA và kiểm định mô hình.

2.9. Y đức

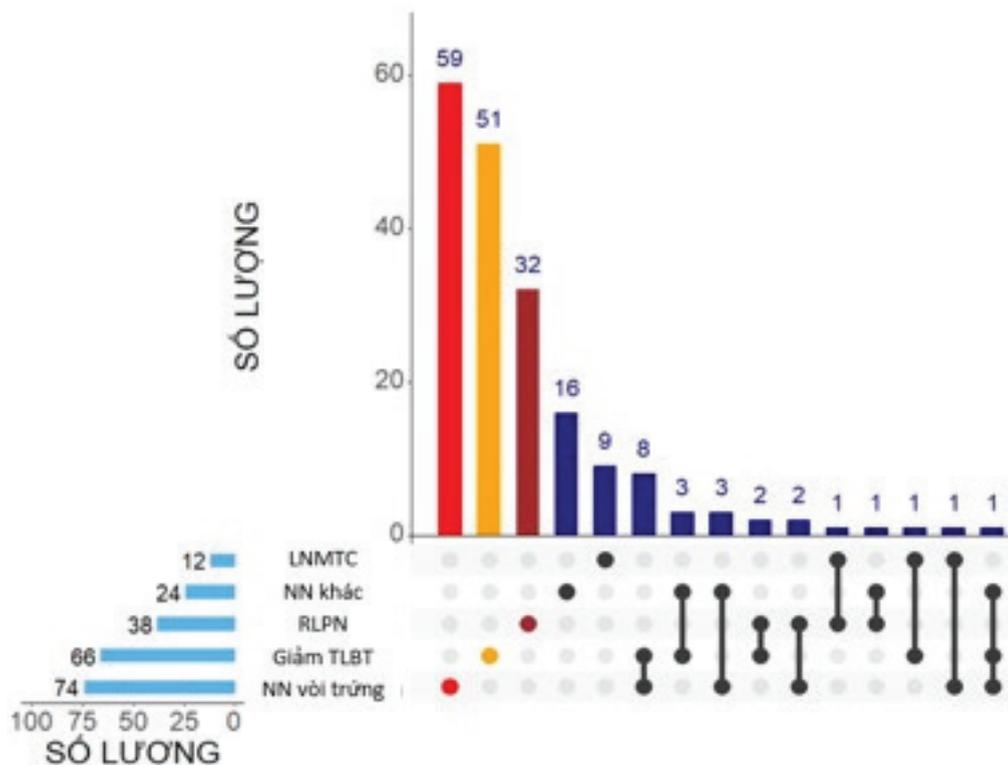
Đối tượng tham gia được giải thích mục đích, lợi ích, cách thức tiến hành một cách rõ ràng. Quyền tự do lựa chọn tham gia hay không tham gia nghiên cứu của đối tượng được đảm bảo và tôn trọng. Tất cả các thông tin cá nhân của đối tượng được giữ kín, được mã hóa và chỉ được sử dụng duy nhất cho mục đích nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Từ Dũ.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021, chúng tôi thu nhận 418 đối tượng thỏa tiêu chuẩn vào nghiên cứu và phân tích kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đa số các cặp vợ chồng tham gia nghiên cứu bị hiếm muộn nguyên phát, chiếm tỷ lệ 62,4% (261/418). Thời gian hiếm muộn của các cặp vợ chồng có trung vị là 4 năm, ít nhất 1 năm, nhiều nhất 21 năm. Tuổi trung bình của bệnh nhân nữ (vợ) tham gia nghiên cứu là $32,0 \pm 4,7$ tuổi, của bệnh nhân nam (chồng) tham gia nghiên cứu là $34,9 \pm 5,6$ tuổi. Phụ nữ tham gia nghiên cứu có BMI trung bình là $21,6 \pm 2,7$.



Biểu đồ 1: Tổ hợp các nguyên nhân hiếm muộn

(LNMTTC: Lạc nội mạc tử cung; NN khác: Nguyên nhân khác; RLPN: Rối loạn phóng noãn; Giảm TLBT: Giảm trữ lượng buồng trứng; NN vòi trứng: Nguyên nhân vòi trứng)

Nguyên nhân hiếm muộn thường gặp nhất là do ODT và viêm dính vùng chậu, chiếm 17,7% (74/418), tiếp đến là giảm dự trữ buồng trứng, chiếm tỷ lệ 15,8% (66/418), do rối loạn phóng noãn chiếm tỷ lệ 9,1% (38/418), do lạc nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ 2,9% (12/418), còn lại là nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ 5,7% (24/418) bao gồm các nguyên nhân: u xơ tử cung dưới niêm mạc, polype lòng tử cung, tử cung đôi, vách ngăn dọc tử cung, tử cung nhi hóa.

Hơn 80% các phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa từng thực hiện IUI chiếm tỷ lệ 83,3% (348/418), nhóm thực hiện IUI 1 lần chiếm tỷ lệ 10,3% (43/418), thấp nhất là nhóm thực hiện IUI ≥ 2 lần, chiếm tỷ lệ 6,4% (27/418). Có 89,0% (372/418) phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa từng KTBT để thực hiện IVF, tiếp đến nhóm từng KTBT 1 lần chiếm tỷ lệ 8,1% (34/418), thấp nhất là KTBT ≥ 2 lần chiếm tỷ lệ 2,8% (12/418). Và 98,1% (410/418) phụ nữ tham gia nghiên cứu không có tiền căn KTBT thất bại (410/418), 0,5% (2/418) phụ nữ từng có 1 lần KTBT thất bại, 1,4% (6/418) phụ nữ từng có ≥ 2 lần KTBT thất bại.

3.2. Đặc điểm chi phí y tế trực tiếp của KTBT và tạo phôi trong chu kỳ IVF**Bảng 1. Đặc điểm chi phí thuốc**

Đặc điểm (VNĐ)	Trung bình ± độ lệch chuẩn* hoặc Trung vị (BPV 25% - 75%)**	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Chi phí thuốc KTBT	35.397.399 ± 11.100.391*	12.598.777	87.862.568
Chi phí gonadotropin	21.419.299 ± 10.829.902*	1.594.530	78.239.304
Chi phí GnRH đối vận	4.434.222 (4.434.222 - 5.173.259)**	1.478.074	12.850.215
Chi phí thuốc rụng trứng	809.063 ± 345.231*	265.020	2.039.310
Chi phí thuốc khác và vật tư	105.342 (86.706 - 514.940)**	3.335	1.937.606
Tổng chi phí thuốc và vật tư	35.731.221 ± 11.070.967*	13.526.521	88.053.599

* Biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

** Biến không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (BPV 25% - 75%).

Cơ cấu tổng chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi bao gồm tổng chi phí thuốc và vật tư (gồm chi phí thuốc KTBT và chi phí thuốc phụ + vật tư) và chi phí DVKT. Trong cơ cấu này, chi phí thuốc KTBT chiếm tỷ lệ lớn nhất (60,3%). Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một nghiên cứu tại Hà Lan cho thấy các loại thuốc cần thiết sử dụng trong chu kỳ IVF chiếm 68% chi phí điều trị trung bình và trong chu kỳ ICSI chiếm 61% chi phí điều trị trung bình [6]. Chi phí thuốc KTBT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 35.397.399 ± 11.100.391 VNĐ, thấp nhất là 12.598.777 VNĐ, cao nhất là 87.862.568 VNĐ. Tính thêm cả chi phí một số thuốc phụ và vật tư phục vụ tiêm truyền, tổng chi phí thuốc và vật tư trung bình là 35.731.221 ± 11.070.967 VNĐ, thấp nhất là 13.526.521 VNĐ, cao nhất là 88.053.599 VNĐ. Thuốc KTBT được sử dụng gồm 3 loại: gonadotropin, thuốc GnRH đối vận và thuốc rụng trứng, trong đó chiếm tỷ lệ lớn nhất là chi phí gonadotropin với trung vị 21.833.352 VNĐ, giá trị nhỏ nhất là 1.590.000 VNĐ, giá trị lớn nhất là 78.200.000 VNĐ. Có sự khác biệt lớn về chi phí thuốc KTBT nói chung và gonadotropin nói riêng giữa các đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của tác giả Bouwmans năm 2008 tại 4 trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm tại Hà Lan cho thấy trung bình chi phí sử dụng gonadotropin để KTBT trong IVF dao động từ 179 Euro đến 220 Euro, tổng chi phí thuốc KTBT trung bình là 1425 Euro, cũng cho thấy có sự khác biệt lớn giữa các đối tượng phụ nữ, dao động từ 1193 Euro đến 1729 Euro [6]. Như vậy, có thể thấy có sự khác biệt lớn về chi phí thuốc KTBT giữa các bệnh nhân, tùy thuộc vào nhiều yếu tố và việc chỉ định sử dụng thuốc KTBT trên lâm sàng. Điều này cho thấy sự cần thiết của việc nhận định chi phí, đặc biệt là chi phí thuốc sẽ phải chi trả khi KTBT trong IVF trước khi bước vào chu kỳ điều trị để bệnh nhân hiếm muộn có thể chuẩn bị tài chính.

Bảng 2. Đặc điểm chi phí dịch vụ kỹ thuật

Đặc điểm (VNĐ)	Trung bình ± độ lệch chuẩn* hoặc Trung vị (BPV 25% - 75%)**	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Chi phí khám vợ chồng	188.700 (188.700 - 188.700)**	188.700	227.400
Chi phí XN vợ	2.971.624 ± 203.917*	2.362.900	3.692.500
Chi phí XN chồng	951.500 (951.500 - 951.500)**	951.500	1.581.700
Tổng chi phí XN	3.970.786 ± 263.051*	3.314.400	4.964.500
Chi phí siêu âm	881.000 (881.000 - 881.000)**	881.000	1.180.000

Đặc điểm (VNĐ)	Trung bình ± độ lệch chuẩn* hoặc Trung vị (BPV 25% - 75%)**	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Chi phí thủ thuật	17.322.100 (17.259.400 - 20.625.200)**	17.122.600	34.270.800
Tổng chi phí DVKT	22.391.700 (22.174.500 - 25.562.500)**	21.643.500	39.354.200

* Biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

** Biến không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (BPV 25% - 75%).

Chi phí khám cho cặp vợ chồng hiếm muộn trong nghiên cứu có trung vị là 188.700 VNĐ, thấp nhất là 188.700 VNĐ, cao nhất là 227.400 VNĐ. Chi phí khám bao gồm chi phí khám hiếm muộn (150.000 VNĐ) cho cả 2 vợ chồng và khám tiền mê (38.700 VNĐ) khi vợ hoặc chồng có chỉ định làm thủ thuật. Trong tất cả các trường hợp, người vợ đều được chỉ định chọc hút trứng nên đều có chi phí khám tiền mê, trong khi người chồng chỉ phát sinh chi phí này nếu lấy tinh trùng bằng phương pháp TESE/PESA.

Tổng chi phí xét nghiệm của vợ và chồng trung bình là 3.970.786 ± 263.051 VNĐ. Trong đó chi phí xét nghiệm của vợ với trung vị là 2.965.300 VNĐ cao hơn so với chi phí xét nghiệm của chồng với trung vị là 951.500 VNĐ. Sự khác biệt này là do việc phát sinh chi phí thực hiện xét nghiệm khi người vợ được chỉ định thủ thuật chọc hút trứng, trong khi đa số trường hợp người chồng lấy tinh trùng tự thân, chỉ cần làm các xét nghiệm cơ bản. Có sự khác biệt chi phí xét nghiệm giữa các đối tượng nghiên cứu tùy thuộc vào thực hiện xét nghiệm thường hay xét nghiệm dịch vụ theo yêu cầu.

Chi phí siêu âm bao gồm chi phí siêu âm tử cung và 2 phần phụ và siêu âm nang noãn, trong đó siêu âm nang noãn nhiều lần trong một chu kỳ KTBV được tính trọn gói là 700.000 VNĐ. Chi phí siêu âm có trung vị là 881.000 VNĐ, thấp nhất là 881.000 VNĐ và cao nhất là 1.180.000 VNĐ. Sự khác biệt chi phí siêu âm là không nhiều giữa các đối tượng nghiên cứu, do khác biệt số lần thực hiện siêu âm tử cung và 2 phần phụ hoặc sự khác biệt chi phí siêu âm thường hoặc siêu âm dịch vụ theo yêu cầu. Nhìn chung, các chi phí thành phần như khám, xét nghiệm, siêu âm không có sự khác biệt nhiều giữa các đối tượng nghiên cứu.

Chi phí thủ thuật bao gồm chi phí tiêm, chọc hút trứng ở người vợ, chi phí lấy tinh trùng, xử lý tinh trùng ở người chồng và chi phí tạo phôi. Chi phí thủ thuật có trung vị 17.322.100 VNĐ, giá trị thấp nhất là 17.122.600 VNĐ, giá trị cao nhất là 34.270.800 VNĐ. Sự khác biệt chi phí thủ thuật ở người vợ do sự khác biệt số lần tiêm thuốc KTBV. Khác biệt chi phí thủ thuật ở người chồng do sự khác biệt về cách lấy tinh trùng, lấy tinh trùng tự thân không phát sinh chi phí, trong khi đó lấy tinh trùng bằng phương pháp TESE/PESA có chi phí 3.000.000 - 3.500.000 VNĐ, xin tinh trùng ngân hàng có chi phí 5.000.000 và chi phí xử lý tinh trùng trữ - rã là 201.000 và 1.500.000 VNĐ. Sự khác biệt chi phí tạo phôi ở các đối tượng nghiên cứu là do thực hiện tạo phôi thường hay tạo phôi dịch vụ theo yêu cầu.

Bảng 3. Đặc điểm chi phí y tế trực tiếp kích thích buồng trứng và tạo phôi

Đặc điểm (VNĐ)	Trung bình ± độ lệch chuẩn* hoặc Trung vị (BPV 25% - 75%)**	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tổng chi phí thuốc và vật tư	35.731.221 ± 11.070.967*	13.526.521	88.053.599
Tổng chi phí DVKT	22.391.700 (22.174.500 - 25.562.500)**	21.643.500	39.354.200
Tổng chi phí	59.302.677 ± 11.360.767*	38.187.440	110.216.099

* Biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn

** Biến không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (BPV 25% - 75%).

Tổng chi phí y tế trực tiếp cho KTBT và tạo phôi trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 59.302.677 ± 11.360.767 VNĐ, chi phí thấp nhất là 38.187.440 VNĐ, chi phí cao nhất là 110.216.099 VNĐ. Nghiên cứu của tác giả Lê Đăng Khoa tại Bệnh viện Hùng Vương năm 2013 cho thấy trung bình tổng chi phí trực tiếp của một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm là 57.317.914 ± 10.389.153 [8]. So sánh với thời điểm hiện tại, có thể thấy chi phí y tế trực tiếp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, do chi phí trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm chi phí của các bước chính và chiếm tỷ trọng lớn về chi phí trong thụ tinh trong ống nghiệm là KTBT và tạo phôi, chưa tính đến chi phí chuyên phôi, trữ phôi cho đến khi đạt kết quả thụ tinh trong ống nghiệm thành công.

Theo Hiệp hội Hỗ trợ sinh sản Mỹ, chi phí trung bình ước tính cho một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Mỹ năm 2021 là từ 11.000 đến 18.000 đô la Mỹ, tương đương 248.930.000 - 407.340.000 VNĐ ở cùng thời điểm cho thấy chi phí thực hiện KTBT và tạo phôi, giá trị chiếm tỷ lệ chủ yếu trong chi phí IVF tại Việt Nam thấp hơn so với tại Mỹ, Úc và một số quốc gia châu Âu như Đan Mạch, Thụy Điển [7], [8]. Tuy nhiên, khi so sánh chi phí IVF với thu nhập bình quân đầu người, chúng tôi nhận thấy chi phí một chu kỳ IVF ở Mỹ năm 2021 xấp xỉ 15,9% - 25,9% thu nhập bình quân đầu người tại quốc gia này (69.375 đô la Mỹ) [8]. Trong khi đó, kết quả chi phí y tế trực tiếp cho một chu kỳ KTBT và tạo phôi từ nghiên cứu của chúng tôi dao động xấp xỉ từ 55,8% đến 161,1% thu nhập bình quân đầu người Việt Nam hàng năm (khoảng 5.700.000 VNĐ/tháng năm 2021), trung bình xấp xỉ 86,2%, cao hơn nhiều so với con số này tại Mỹ. So với thu nhập bình quân của đầu người của thành phố Hồ Chí Minh năm 2021 (8.900.000 VNĐ/tháng), chi phí này chiếm 35,8% đến 103,2%. So sánh với các nước phát triển năm 2006, chi phí thô cho một chu kỳ IVF chuẩn khi chưa có trợ giá của chính phủ so với thu nhập bình quân đầu người hàng năm xấp xỉ từ 12% đến 50%, cho thấy chi phí của KTBT và tạo phôi ở Việt Nam trong một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm là còn khá cao so với thu nhập bình quân đầu người của người Việt Nam nói chung và thành phố Hồ Chí Minh nói riêng [9].

3.3. Các yếu tố liên quan đến tổng chi phí

Chúng tôi sử dụng phương pháp BMA (Bayesian Model Averaging) để phân tích mối liên quan giữa các yếu tố với tổng chi phí. Phân tích BMA xây dựng được 42 mô hình khả dĩ trong đó các biến AMH, AFC xuất hiện 100% trong tất cả các mô hình khả dĩ. Tiếp đến xuất hiện trong các mô hình với xác suất từ cao đến thấp là các biến tuổi vợ (94,2%), BMI (88,2%), rối loạn phóng noãn (72,8%), số lần sảy, bỏ thai (67,9%), tiền căn KTBT thất bại (18,0%), lạc nội mạc tử cung (7,4%), hiếm muộn do rối loạn nội tiết, miễn dịch, di truyền (5,5%), hiếm muộn thứ phát (2,8%), tiền căn phẫu thuật bơm thông ống dẫn trứng (2,1%).

Phương pháp BMA chọn được 5 mô hình tối ưu nhất giải thích được 45% thay đổi ở tổng chi phí. Các mô hình được liệt kê trong bảng sau:

Bảng 5. Các mô hình tối ưu

Mô hình	Biến số	R2	Xác suất hậu định	BIC
1	Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Tiền căn sảy, bỏ thai + Rối loạn phóng noãn	0,330	0,153	-131
2	Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC	0,308	0,086	-130
3	Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Rối loạn phóng noãn	0,318	0,083	-130
4	Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Số lần sảy, bỏ thai	0,317	0,071	-129
5	Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Số lần sảy, bỏ thai + Rối loạn phóng noãn + Tiền căn KTBT thất bại	0,336	0,060	-129

Mô hình gợi ý tốt nhất (ít biến số nhất, xác suất hậu định cao nhất, BIC thấp nhất) có thể áp dụng là mô hình 1. Chúng tôi chọn mô hình này gồm 6 biến số (Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Tiền

căn sậy thai + Rối loạn phóng noãn) đưa vào phân tích. Mô hình này giải thích 33% ($R^2 = 0,33$) thay đổi tổng chi phí (chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi).

Bảng 6. Kết quả phân tích hồi quy đa biến mô hình tối ưu tiên lượng tổng chi phí

Yếu tố	Đơn vị	Hệ số hồi quy (KTC 95%)*	Hệ số hồi quy (KTC 95%)**	P**
Tuổi vợ	năm	745373 (521667 đến 969080)	308531 (100377 đến 516684)	0,004
BMI	kg/m ²	517865 (117457 đến 918274)	497094 (148714 đến 845474)	0,005
AMH	ng/ml	-1648768 (-1931364 đến -366172)	-1101708 (-1548305 đến -655110)	<0,001
AFC	đơn vị	-429481 (-506960 đến -352001)	-243390 (-361121 đến -125659)	<0,001
Tiền căn sậy, bỏ thai	lần	1393032 (909 đến 2785156)	1551706 (375984 đến 2727428)	0,006
Rối loạn phóng noãn	không	Tham chiếu		
	có	-5801523 (-9564265 đến -2038780)	5385598 (1587630 đến 9183565)	0,01

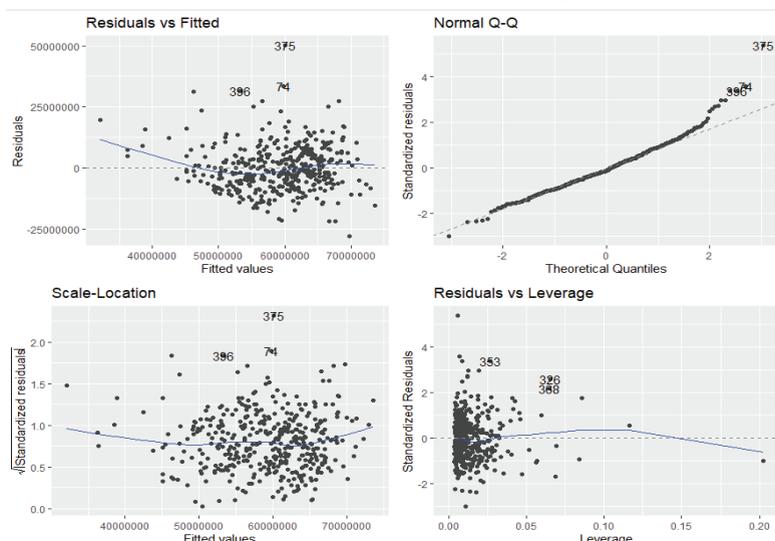
* Hồi quy tuyến tính đơn biến ** Hồi quy tuyến tính đa biến

Như vậy mô hình hồi quy tuyến tính đa biến để ước lượng chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi là:

Chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi = $47521833 + 308531 \times (\text{Tuổi vợ}) + 497094 \times (\text{BMI}) - 1101708 \times (\text{AMH}) - 243391 \times (\text{AFC}) + 1551707 \times (\text{Tiền căn sậy, bỏ thai}) + 5385598 \times (\text{Rối loạn phóng noãn})$.

Tất cả 6 yếu tố (Tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + Tiền căn sậy, bỏ thai + Rối loạn phóng noãn) đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mô hình trên giải thích khoảng 33% các khác biệt về chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi giữa các đối tượng nghiên cứu.

Tiếp theo chúng tôi kiểm tra các giả định của mô hình dự báo. Giả định sai số ngẫu nhiên có phân phối chuẩn. Theo biểu đồ 2 bên dưới, tuy có một vài giá trị ngoại vi khác 0, giá trị phần dư đa phần dao động ở quanh mức 0, chứng tỏ kết quả sai số ngẫu nhiên tại mỗi giá trị bằng 0 ($p = 1$). Phương sai sai số của mô hình không đổi với mức ý nghĩa $p = 0,7$ (kiểm định *ncvTest*). Ngoài ra mô hình cho các chỉ số VIF của các biến tiên lượng < 10 chứng tỏ các biến độc lập không có đa cộng tuyến.



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa phần dư và kết quả dự báo

Như vậy mô hình tiên lượng gồm 6 yếu tố (tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + tiền căn sảy, bỏ thai + Rối loạn phóng noãn) giải thích khoảng 33% các khác biệt về tổng chi phí (chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi) giữa các đối tượng.

Tổng chi phí = $47521833 + 308531 \times (\text{Tuổi vợ}) + 497094 \times (\text{BMI}) - 1101708 \times (\text{AMH}) - 243391 \times (\text{AFC}) + 1551707 \times (\text{Tiền căn sảy, bỏ thai}) + 5385598 \times (\text{Rối loạn phóng noãn})$.

Tất cả 6 yếu tố tuổi vợ, BMI, AMH, AFC, tiền căn sảy, bỏ thai và Rối loạn phóng noãn đều liên quan có ý nghĩa thống kê đến chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi.

Tuổi là yếu tố tương quan thuận có ý nghĩa với tổng chi phí. Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả từ nghiên cứu của tác giả Bouwmans năm 2008, cho thấy có sự gia tăng chi phí điều trị IVF theo độ tuổi, với các giá trị chi phí là 1193 EUR (20 - 24 tuổi), 1270 EUR (25 - 29 tuổi), 1351 (30 - 34 tuổi), 1547 EUR (35 - 39 tuổi) và 1729 (40 - 44 tuổi) [6]. Điều này cũng phù hợp với thực hành lâm sàng khi các nhà lâm sàng có xu hướng tăng liều lượng gonadotropin sử dụng trong quá trình KTBT đối với các trường hợp đã có tiền căn đáp ứng buồng trứng kém trong các chu kỳ trước hoặc tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém trong chu kỳ này, trong khi đó tuổi người phụ nữ càng cao là yếu tố liên quan đến đáp ứng buồng trứng kém [11].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số khối cơ thể BMI của người vợ là yếu tố liên quan thuận có ý nghĩa với chi phí KTBT và tạo phôi. Trong các nghiên cứu mà chúng tôi tìm thấy, chưa thấy có nghiên cứu nào chỉ ra mối liên quan giữa BMI với chi phí điều trị IVF. Xét mối liên quan giữa BMI với dự trữ buồng trứng, yếu tố chỉ điểm trực tiếp đến tiên lượng đáp ứng buồng trứng và ảnh hưởng đến thực hành lâm sàng sử dụng thuốc KTBT, ảnh hưởng chính đến tổng chi phí, vấn đề này còn đang tranh cãi. Tuy nhiên, theo phân tích gộp trên 45 nghiên cứu, có sự khác biệt về các chỉ số chỉ điểm dự trữ buồng trứng giữa nhóm phụ nữ béo phì (BMI cao) và nhóm không béo phì. Nhóm phụ nữ có BMI cao có dự trữ buồng trứng thấp hơn, khiến đáp ứng buồng trứng có thể kém hơn, liều lượng gonadotropin sử dụng có thể nhiều hơn và khiến chi phí thuốc cao hơn.

AMH và AFC trong nghiên cứu của chúng tôi là 2 yếu tố tương quan nghịch có ý nghĩa với chi phí trực tiếp KTBT và tạo phôi. Điều này cũng phù hợp với thực hành lâm sàng và y văn. AMH và AFC là 2 chỉ điểm sinh học dự đoán dự trữ buồng trứng và tiên lượng đáp ứng buồng trứng. Tuy chưa tìm thấy nghiên cứu nào nêu lên mối liên hệ giữa AMH, AFC với chi phí điều trị IVF, nhưng nhiều nghiên cứu đã chỉ ra phụ nữ có AMH, AFC thấp thường có đáp ứng kém với KTBT và có tổng liều gonadotropin phải sử dụng trong KTBT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm phụ nữ còn lại. Điều này khiến những phụ nữ có AMH, AFC thấp thường có chi phí thuốc KTBT phải sử dụng cao hơn và do đó tổng chi phí phải chi trả cao hơn.

Nghiên cứu của tác giả Liese Boudry cho thấy sự gia tăng liều lượng FSH dường như dẫn đến kết quả thu được số lượng và chất lượng trứng cao hơn có ý nghĩa. Bằng chứng từ một nghiên cứu RCT cũng cho thấy phác đồ sử dụng FSH tái tổ hợp với liều khởi đầu cao cũng có lợi hơn ở những phụ nữ có tiền căn đáp ứng buồng trứng kém. Tuy việc thực hành lâm sàng này có dẫn đến kết cục tốt hơn hay không về tỷ lệ thai diễn tiến hay tỉ lệ sinh sống, mục đích mong muốn của điều trị IVF, vẫn chưa rõ ràng nhưng thực tế, các nhà lâm sàng vẫn thường sử dụng liều gonadotropin khởi đầu và liều hàng ngày cao đối với những phụ nữ được tiên đoán có đáp ứng buồng trứng kém, liên quan đến tuổi người phụ nữ cao, AMH, AFC thấp, làm gia tăng chi phí thuốc KTBT nói riêng và tổng chi phí nói chung [10], [11].

Về yếu tố tiền căn sảy, bỏ thai, rối loạn phóng noãn, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu chứng minh mối liên quan giữa 2 yếu tố này với việc gia tăng chi phí điều trị IVF. Trên thực tế lâm sàng, có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình trạng sảy thai ở người phụ nữ, một trong số đó là chất lượng noãn kém, có thể ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng. Rối loạn phóng noãn ở phụ nữ cũng có nhiều nguyên nhân, trong đó có yếu tố rối loạn nội tiết và khả năng đáp ứng kém với nội tiết cũng như KTBT. Điều này khả dĩ cũng có thể phù hợp với tương quan thuận giữa 2 yếu tố này với chi phí KTBT và tạo phôi được tìm thấy trong nghiên cứu.

4. KẾT LUẬN

Chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm là khá cao so với thu nhập bình quân đầu người của người Việt Nam. Tổng chi phí y tế trực tiếp cho KTBT và tạo phôi trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $59.302.677 \pm 11.360.767$ VNĐ. Dựa vào chi phí trung bình theo kết quả như trên, nhân viên y tế có thể tư vấn cho các cặp vợ chồng hiếm muộn dự định điều trị IVF về chi phí ước tính để có thể chuẩn bị về mặt tài chính trước khi bước vào chu kỳ điều trị. Ngoài ra mô hình tiên lượng gồm 6 yếu tố (tuổi vợ + BMI + AMH + AFC + tiền căn sảy, bỏ thai + Rối loạn phóng noãn) giải thích khoảng 33% các khác biệt về tổng chi phí (chi phí y tế trực tiếp KTBT và tạo phôi) giữa các đối tượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Society for Reproductive Medicine (2002) “Best practice policies for male infertility”. *Fertility and Sterility*, 77 (5).
2. Ashley M. Eskew, Emily S. Jungheim (2017) “A history of developments to improve in vitro fertilization”. *Missouri Medicine*, 114(3), 156-159.
3. Purity Njagi, Wim Groot, Jelena Arsenijevic, Silke Dyer, Gitau Mburu, James Kiarie (2020) “Economic costs of infertility care for patients in low-income and middleincome countries: a systematic review protocol”. *BMJ Open*, 10.
4. Lê Đăng Khoa, Trần Nhật Quang, Trần Thị Luyện, Tạ Thị Thanh Thủy (2014) “Chi phí - hiệu quả của thụ tinh trong ống nghiệm so với bơm tinh trùng vào buồng tử cung trong điều trị hiếm muộn tại bệnh viện Hùng Vương”. *Tạp chí Thời sự Y học*, 14 (2), tr.30-37.
5. Bendsorp A J, Tjon-Kon-Fat R I (2015) “Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation”. *BMJ*, 350.
6. Bouwmans Clazien A. M., Lintsten Bea M. E., Marinus M.D. (2008) “A detailed cost analysis of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment”. *Fertility and Sterility*, 89 (2).
7. Bộ Y tế (2012) Thông tư số 12/2012/TT-BYT Ban hành Quy trình kỹ thuật thụ tinh nhân tạo và thụ tinh trong ống nghiệm.
8. Tarlatzis B.C., Fauser B.C., Kolibianakis E.M. (2006) “GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF”. *ESHRE Human Reproduction Update*, 12 (4), pp.333-340.
9. Mark P.Connolly Stijin Hoorens Georgina M.Chambers (2010) “The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective”. *Human Reproduction Update*, 16 (6), pp.603-613.
10. Liese Boudry, Annalisa Racca, Herman Tournaye, Christophe Blockeel (2021) “Type and dose of gonadotropins in poor ovarian responders: does it matter?”. *Therapeutic Advances in Reproductive Health, New insights into ART/IVF in Poor Ovarian Responders*.
11. Beckmann Charles R.B., Ling Frank W., Barzansky Barbara M., Herbert William N.P., Laube Douglas W., Smith Roger P. (2010) *Infertility. Obstetrics and Gynecology*. 6 ed. Wolters Klumer, pp.337-346.