

XÂY DỰNG MÔ HÌNH GÂY BỆNH SAY NÓNG DO NHIỆT TRÊN THỎ THỰC NGHIỆM

Cao Hồng Phúc¹, Đỗ Thanh Hòa²

¹ Học viện Quân y

² Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: xây dựng mô hình gây bệnh say nóng do trên thỏ. Đối tượng nghiên cứu là 30 thỏ, được chia làm 3 lô, mỗi lô thí nghiệm với 1 mô hình. Phương pháp nghiên cứu là tiến cứu, can thiệp, theo dõi triệu chứng lâm sàng trước và sau khi đã gây bệnh. Kết quả: sau gây bệnh, tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ chết trong 24 giờ của mô hình 1 là 1/10 và 1/10, của mô hình 2 là 6/10 và 3/10, của mô hình 3 là 10/10 và 6/10. Nhiệt độ trung tâm trung bình của thỏ ở mô hình 3 là $42,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kết luận: mô hình 3 ($42 \times 2,5 \times 60$) là mô hình tối ưu nhất trong nghiên cứu này để gây bệnh say nóng trên thỏ thực nghiệm.

Từ khóa: bệnh say nóng, thỏ.

THE MODEL OF EXPERIMENTAL HEATSTROKE ON THE RABBITS

Abstract

Aims: establishing the model of experimental heatstroke on the rabbits. The objectives was 30 rabbits, divided into 3 groups, each group was experiment with one model. The methods: prospective study, interventional study, observing the symptoms pre and post experiment. The results: post experiment, the heatstroke ratio and the mortality in 24h ratio of model 1st was 1/10 and 1/10, of model 2nd was 6/10 and 3/10, of model 3rd was 10/10 and 6/10. The average central temperature of rabbits was $42,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ in model 3rd group. The conclusion: the model 3rd ($42 \times 2,5 \times 60$) was the optimal model in this study to cause the experimental heatstroke on the rabbits.

Keywords: heatstroke, rabbit.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là quốc gia nằm trong khu vực có khí hậu nhiệt đới gió mùa, nền nhiệt môi trường mùa hè cao, khí hậu nắng nóng, kèm theo ẩm ướt là dạng khí hậu phổ biến. Không những thế, càng ngày, khí hậu càng biến đổi cực đoan, nhiệt độ tăng lên rõ rệt. Theo dữ liệu

đo của Trung tâm Dự báo khí tượng thủy văn quốc gia, trong tháng 5/2024, nhiệt độ trung bình trong ngày dao động từ $36,0 - 39,0^{\circ}\text{C}$, có nơi trên $40,0^{\circ}\text{C}$, nhiệt độ trung bình cao hơn thông thường cùng kì năm trước $1,0 - 2,0^{\circ}\text{C}$. Trong tháng 6/2024, nhiệt độ trung bình trong ngày dao động từ $37,0 - 40,0^{\circ}\text{C}$, có

* Ngày nhận bài: 24/07/2024

* Ngày phản biện: 06/08/2024

* Ngày phê duyệt đăng bài: 24/08/2024

nơi trên 40,0°C, nhiệt độ trung bình cao hơn thông thường cùng kì năm trước 1,0 - 2,0°C [2]. Do đó, tác động (ảnh hưởng) sức khỏe do nắng nóng là một vấn đề rất phổ biến ở Việt Nam.

Trong các tai biến đáng chú ý, bệnh say nóng là biểu hiện nặng nhất và nguy hại nhất. Bệnh say nóng được công nhận là 1 bệnh chính thức trong phân loại ICD 11 [1]. Bệnh có diễn biến cấp tính, rầm rộ, phức tạp trong cơ chế gây bệnh và nguy cơ tử vong cao [6, 8, 11]. Để cấp cứu, điều trị và dự phòng tốt bệnh này, nghiên cứu kĩ cơ chế gây bệnh, yếu tố nguy cơ gây bệnh, thuốc cấp cứu và điều trị là các việc rất cần thiết. Nhưng để thực hiện được điều này, mô hình gây bệnh trên động vật thực nghiệm là một yếu tố đi đầu, tạo cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về bệnh say nóng. Trên thế giới, có một số tác giả công bố mô hình gây bệnh say nóng trên chuột, thỏ và mèo. Tại Việt Nam, chưa có tác giả nào nghiên cứu và công bố về mô hình gây bệnh say nóng. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Xây dựng mô hình gây bệnh say nóng do nhiệt trên thỏ thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 30 thỏ trưởng thành, nặng 2,2-2,5 kg/con, giống New Zealand, thỏ đực.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: thỏ khỏe mạnh, đủ cân, không bị mắc các rối loạn về thần kinh, hô hấp, tim mạch, vận động.

- Tiêu chuẩn loại trừ: thỏ bị mắc ít nhất một rối loạn trong các cơ quan trên.

- Phương tiện nghiên cứu

+ Buồng vi khí hậu VK21.

Đây là thiết bị tự chế, tạo ra môi trường nóng, ẩm theo chỉ định. VK21 có cấu tạo như sau: hình hộp chữ nhật, kích thước 80 x 40 x 45cm, các mặt làm từ mika trong (để dễ quan sát), kín và cách nhiệt (để giữ nhiệt), có những lỗ thông khí nhỏ (để thao tác thí nghiệm và lấy oxy). Toàn bộ khối hộp chữ nhật này được đặt lên trên một dây may so tạo nhiệt, tự động đóng/ngắt mạch điện. Phía trong khối hộp, có bố trí 5 quạt (12W) để trộn đều không khí trong buồng. Ở mặt trên, phía trong, có lắp một thiết bị cảm biến nhiệt độ (DX4, công ty Hanyoung Nux, Hàn Quốc). Độ chính xác của cảm biến trong khoảng $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

+ Thiết bị theo dõi nhiệt độ: là đầu dò đo nhiệt độ tự động, kết nối với máy tính của hệ thống PowerLab (AD Instrument Ltd, Anh Quốc). Thiết bị này đo nhiệt độ mỗi phút và hiển thị thông số nhiệt trên màn hình máy tính ($^{\circ}\text{C}$).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp can thiệp thực

nghiệm, theo dõi trước và sau khi can thiệp nhiệt độ cao.

- Phương pháp chọn mẫu: là phương pháp toàn bộ, chọn lọc toàn bộ số thử đạt tiêu chuẩn lựa chọn.

- Phương pháp gây bệnh say nóng: Tạo môi trường trong buồng VK21 đạt điều kiện: nhiệt độ 42 °C, độ ẩm 60%, tốc độ gió 1m/s. Sau đó, đưa thử vào buồng VK21, gây bệnh say nóng bằng phác đồ đã chọn, cần lưu ý 3 thông số là nhiệt độ buồng, thời gian tiếp xúc với nhiệt độ cao và độ ẩm tương đối trong buồng, theo phương pháp của Shih (1984).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán thử bị say nóng dựa theo Shih (1984), Tong (1996) [12, 13]: Thử giảm khả năng nhận biết môi trường, giảm vận động, yếu/liệt ít nhất 1 chân, phản ứng lật sấp (-), nhiệt độ trung tâm $\geq 42^{\circ}\text{C}$.

- Toàn bộ số thử này được chia thành 3 lô: mỗi lô 1: 10 con, lô 1 được gây bệnh say nóng với mô hình 40 x 2 x 60 (40 là nhiệt độ trong buồng nhiệt có giá trị 40°C, 2 là số giờ tiếp xúc với nhiệt độ 40°C, 60 là độ ẩm tương đối 60%); lô 2: được gây bệnh say nóng với mô hình 42 x 2 x 60 (với cách diễn giải tương tự ở trên); lô 3: được gây bệnh say nóng với mô hình 42 x 2,5 x 60 (với cách diễn giải tương tự ở trên).

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

- + Tình trạng giãn mạch máu ở tai, mũi: quan sát bằng mắt thường,

hình dạng và kích thước mạch máu tai thử gồm động mạch trung tâm tai và động mạch nhánh từ động mạch trung tâm tai.

- + Triệu chứng lâm sàng: quan sát bằng mắt thường, quan sát các chỉ tiêu nhận biết môi trường, tình trạng vận động, tình trạng liệt, phản ứng lật sấp và đo nhiệt độ trung tâm. Nhiệt độ trung tâm được đo tại trực tràng.

- + Tỷ lệ chết trong 24 giờ: đếm số lượng thử chết trong 24 giờ, tính từ khi gây bệnh say nóng xong.

- + Tỷ lệ mắc bệnh: đếm số lượng thử mắc bệnh theo tiêu chuẩn đề ra, sau đó tính tỷ lệ thử mắc bệnh trong mỗi lô.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Động vật trong nghiên cứu được chăm sóc tại phòng nuôi động vật thí nghiệm đạt tiêu chuẩn, các nghiên cứu thực hiện dưới sự hướng dẫn của Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y. **Chúng tôi cam kết** không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Số liệu được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm \text{SD}$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự biến đổi tình trạng lâm sàng của thử ở mỗi mô hình gây bệnh

Bảng 1. Sự biến đổi mạch máu tai và mũi thỏ sau gây bệnh say nóng

Tình trạng mạch máu	Lô 1		Lô 2		Lô 3	
	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ
Mạch máu tai giãn to	10	10/10	10	10/10	10	10/10
Mạch máu tai đỏ ửng	10	10/10	10	10/10	10	10/10
Mũi đỏ	10	10/10	10	10/10	10	10/10

Nhận xét: sau gây bệnh, tất cả huyết máu, mũi đỏ ửng. Kết quả này các thử thí nghiệm đều có mạch đều giống nhau ở cả 3 mô hình. máu tai bị giãn to, đỏ ửng, xung

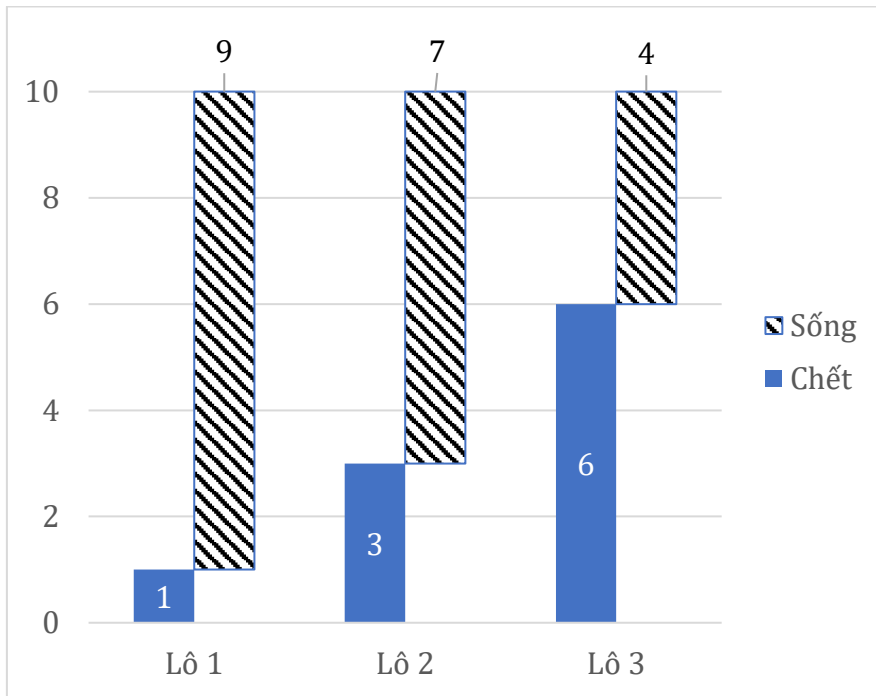
Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng của thỏ sau gây bệnh say nóng

Triệu chứng lâm sàng	Lô 1		Lô 2		Lô 3	
	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ
Giảm nhận biết môi trường	2	2/10	6	6/10	10	10/10
Giảm vận động	5	5/10	8	8/10	10	10/10
Liệt ít nhất 1 chi	1	1/10	3	3/10	10	10/10
Phản ứng lật sấp (-)	1	1/10	6	6/10	10	10/10
Nhiệt độ trung tâm	41,0 ± 1,6		41,8 ± 1,8		42,5 ± 0,5	

Nhận xét: triệu chứng lâm sàng có xu hướng nặng dần từ lô 1 đến lô 3. Ở lô 1, chỉ có 2/10 thỏ giảm nhận biết môi trường, ở lô 2, con số này là 6/10 thỏ, sang lô 3, tất cả 10/10 thỏ đều giảm nhận biết môi trường. Nhiệt độ trung tâm trung

bình của lô 1 đạt 41,0 ± 1,6; lô 2 đạt 41,8 ± 1,8; lô 3 đạt 42,5 ± 0,5 °C. Tất cả 10/10 thỏ ở lô 3 đều có triệu chứng đáp ứng với tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh say nóng.

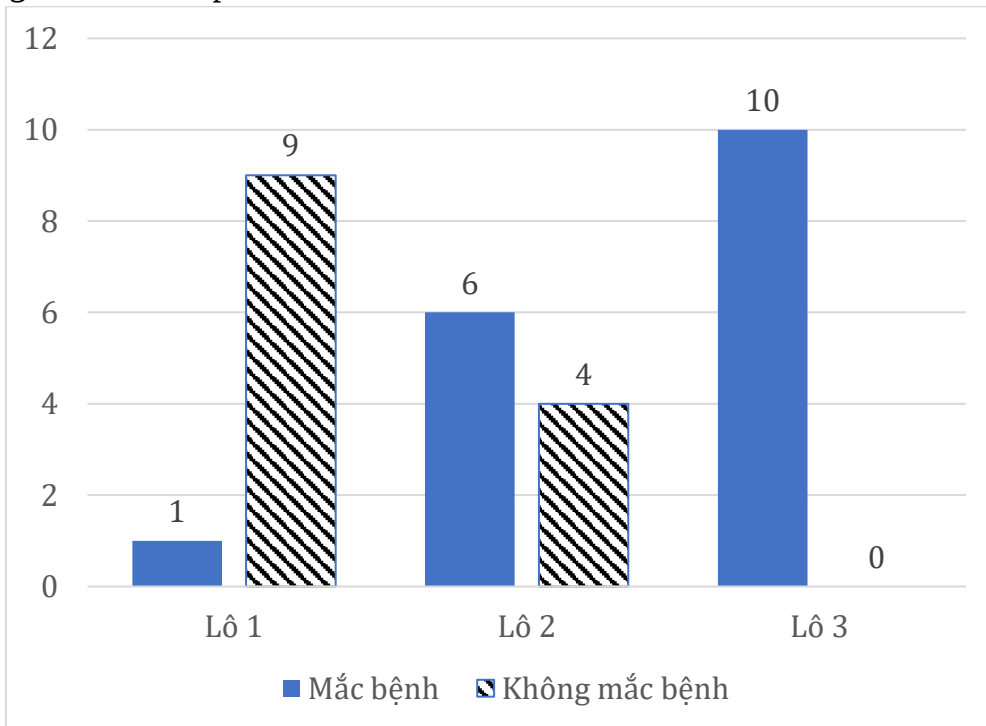
3.2. Hiệu quả gây bệnh say nóng của mỗi mô hình



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tử vong trong 24 giờ

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong trong 24 giờ ở lô 1 thấp nhất: 1/10 tử,

tiếp đến là lô 2: 3/10 tử, cuối cùng, tỷ lệ tử vong cao nhất là lô 3: 6/10 tử.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ tử vong mắc bệnh say nóng

Nhận xét: tỉ lệ mắc bệnh say nóng ở 3 lô có sự khác nhau. Tỉ lệ mắc bệnh thấp nhất là lô 1: 1/10 thỏ, tiếp đến là lô 2: 6/10 thỏ, tỉ lệ mắc bệnh cao nhất là ở lô 3: 10/10 thỏ.

IV. BÀN LUẬN

Để gây bệnh say nóng thành công trên động vật thực nghiệm, chúng tôi thực hiện mô hình gây bệnh tương tự như một số tác giả trước đây và tuân thủ theo cơ chế gây bệnh: cho động vật tiếp xúc với môi trường có nhiệt độ cao trong 1 thời gian dài. Để gia tăng tính chắc chắn của mô hình, người ta có thể cho động vật thực hiện vận động thể lực trong môi trường nhiệt cao, tương tự với các ca bệnh say nóng trên người đều là các say nóng gắng sức xuất hiện sau một gắng sức lớn về thể lực [4, 7, 9, 10]. Tuy nhiên, để đơn giản trong thao tác và dễ thực hiện khi triển khai, chúng tôi lựa chọn phương pháp cho động vật tiếp xúc với môi trường có nhiệt độ cao trong 1 thời gian đủ mức, không có yếu tố vận động.

Các tác giả trước đây cũng xây dựng một số mô hình gây bệnh say nóng trên thỏ, song tỉ lệ gây bệnh của mỗi tác giả có sự khác nhau. Một nhược điểm của các mô hình trước đây là tỉ lệ mắc bệnh cao nhưng tỉ lệ chết trong 24 giờ sau gây bệnh cũng rất cao. Do đó, làm hạn chế cơ hội khảo sát các chỉ số nghiên cứu trên động vật mắc bệnh (vì thời gian sống thêm quá ngắn) [12, 13].

Vì vậy, cần thiết xây dựng một mô hình với tính chất tỉ lệ mắc bệnh cao nhưng tỉ lệ chết trong 24 giờ ở mức vừa phải. Kéo dài thời gian sống của động vật đến 24 giờ sau gây bệnh đã là một thành công và là chủ đích của nghiên cứu này.

Để xác định được mô hình phù hợp nhất, chúng tôi thực nghiệm lần lượt 3 mô hình: mô hình 1 với nội dung là nhiệt độ môi trường 40°C, thời gian tiếp xúc là 2 giờ, độ ẩm tương đối là 60%; mô hình 2 có nội dung là nhiệt độ môi trường 42°C, thời gian tiếp xúc là 2 giờ và độ ẩm tương đối được giữ nguyên 60%; mô hình 3 có nội dung là nhiệt độ môi trường 42°C, thời gian tiếp xúc là 2,5 giờ và độ ẩm tương đối được giữ nguyên là 60%. Hiệu quả gây bệnh của từng mô hình được xác định bởi 3 yếu tố: tỉ lệ thỏ mắc bệnh, tỉ lệ thỏ chết và mức độ xuất hiện triệu chứng lâm sàng sau gây bệnh.

Về mức độ xuất hiện triệu chứng lâm sàng sau gây bệnh, bảng 1 và 2 cho thấy cả 3 mô hình đều gây ra các triệu chứng như kì vọng. Như một phản ứng xảy ra khi cơ thể tiếp xúc với nhiệt, mạch máu ngoại vi giãn để tăng thải nhiệt [5, 14]. Số liệu bảng 1 cho thấy, chỉ cần cho thỏ tiếp xúc với nhiệt độ từ 40°C trở lên (mô hình 1) thì mạch máu ngoại vi đã giãn ra khá rõ. Tỉ lệ mạch máu ở tai, mũi giãn ra và xung huyết gặp ở cả 10/10 thỏ thí nghiệm. Điều này chứng tỏ các thỏ thí nghiệm đang ở trạng thái tăng thân nhiệt [5]. Tuy

nhiên, để gây ra được bệnh say nóng thì mức thân nhiệt tăng phải đạt đến một giá trị đủ lớn ($\geq 42^\circ\text{C}$) mới có thể gây ra tổn thương và làm xuất hiện thêm các triệu chứng lâm sàng đặc trưng. Kết quả từ bảng 1 đã rút ra 1 kết luận: nhiệt độ 40°C trở lên đã là một mốc lí tưởng để gây tăng thân nhiệt và say nóng ở thỏ.

Kết quả trong bảng 2 chứng tỏ nhiệt độ môi trường càng cao thì tính chất nặng của triệu chứng càng tăng. Nếu như ở mô hình 1, vốn được coi là mô hình nhẹ nhất bởi nhiệt độ môi trường thấp nhất, tỉ lệ thỏ giảm nhận biết môi trường là 2/10 thì con số này tăng lên thành 6/10 và 10/10 ở mô hình 2 và 3. Triệu chứng giảm nhận biết môi trường là triệu chứng có tính quan trọng gợi ý hệ thần kinh của thỏ đang bị rối loạn. Như vậy, khi nhiệt độ môi trường càng cao thì tỉ lệ thỏ bị rối loạn thần kinh càng tăng.

Điều này cũng xảy ra tương tự với triệu chứng giảm vận động (hạn chế di chuyển) và liệt chi của thỏ. Ở mô hình 1, tỉ lệ giảm vận động và liệt chi của thỏ có tỉ lệ là 5/10 và 1/10, thì ở mô hình 2, các tỉ lệ này là 8/10 và 3/10 (tăng cao hơn) và ở mô hình 3, các giá trị này đạt gần mức tuyệt đối 10/10 và 6/10. Khi có tình trạng giảm vận động, chứng tỏ hệ thần kinh, hệ cơ của thỏ đang bị tổn thương hoặc có nguy cơ cao bị tổn thương. Khi có tình trạng liệt chi xảy ra, hệ thần kinh vùng vận

động đã bị tổn thương rõ rệt. Triệu chứng này tương tự như triệu chứng đột quỵ não do nhiệt ở trên người [3, 11].

Để xác định chắc chắn thỏ ở trạng thái tiền hôn mê hoặc hôn mê, chúng tôi thực hiện phản ứng lật sấp. Phản ứng này được gọi là âm tính khi thỏ không còn khả năng nhận biết phương hướng và không thể tự lật sấp trở lại được khi bị lật ngửa. Không còn khả năng nhận biết phương hướng là dấu hiệu xác nhận thỏ ở vào trạng thái tiền hôn mê hoặc hôn mê. Triệu chứng này được coi là 1 triệu chứng lâm sàng giá trị trong nghiên cứu này nhằm ước lượng triệu chứng hôn mê tương tự như trên người [3]. Kết quả chỉ ra, tỉ lệ lật sấp âm tính của mô hình 1 có giá trị thấp, chỉ đạt 1/10 nhưng ở mô hình 3 là 10/10.

Từ các phân tích trên đây, chúng tôi nhận thấy, mô hình 2 và 3 là hai mô hình khá tốt để gây bệnh say nóng trên thỏ.

Về tỉ lệ thỏ mắc bệnh say nóng, kết quả trong biểu đồ 2 cho thấy, tỉ lệ mắc bệnh ở mô hình 1 chỉ đạt 1/10 thỏ, với nhiệt độ trung tâm chỉ ghi nhận ở mức thấp $41,0 \pm 1,6^\circ\text{C}$. Con số này ở mô hình 2 là 6/10 thỏ, với nhiệt độ trung tâm ghi nhận ở mức khá cao $41,8 \pm 1,8^\circ\text{C}$, còn một số thỏ không mắc bệnh và nhiệt độ trung tâm dưới giá trị ngưỡng của bệnh say nóng. Xét ở mô hình 3, tỉ lệ mắc bệnh đạt 10/10 thỏ, với nhiệt độ trung tâm đạt 42°C ở tất cả

các thử. Nhiệt độ trung tâm 42°C là một ngưỡng để xác định thử có bị say nóng hay không. Biểu đồ 2 đã giúp rút ra kết luận mô hình 3 có khả năng gây bệnh cao nhất.

Về tỉ lệ thử chết trong 24 giờ, đây là một chỉ số chúng tôi rất quan tâm khi thực hiện gây bệnh say nóng trên thử thực nghiệm. Như đã phân tích ở trên, nếu một mô hình có tỉ lệ mắc bệnh cao nhưng tỉ lệ chết cao thì đó không là một mô hình lí tưởng được tìm kiếm. Vì làm hạn chế khả năng khảo sát của các nghiên cứu. Do thế, tỉ lệ chết trong 24 giờ được chúng tôi coi là 1 chỉ số chìa khóa để chọn lọc ra một mô hình tối ưu nhất. Kết quả trong biểu đồ 1 cho thấy tỉ lệ chết của mô hình 1 là thấp nhất (1/10 thử), tỉ lệ chết của mô hình 2 trung bình (3/10 thử), tỉ lệ chết của mô hình 3 cao nhất (6/10 thử). Xét về khía cạnh này, dường như mô hình 1 là lí tưởng nhất vì tỉ lệ chết thấp nhất. Nhưng do tỉ lệ mắc bệnh của mô hình 1 chỉ là 1/10 nên số lượng thử mắc bệnh sống thêm được của mô hình này thấp, không đạt yêu cầu. Mô hình 2 có tỉ lệ thử chết ở mức trung bình, nhưng tỉ lệ thử mắc bệnh không cao (6/10), số lượng thử mắc bệnh sống thêm thấp nên cũng không là mô hình lí tưởng. Mô hình 3 có tỉ lệ thử chết khá cao (6/10) nhưng tỉ lệ thử mắc bệnh sống thêm đạt 4/10, là một con số khá tốt để các nhà nghiên cứu khảo sát được các chỉ số mong muốn.

Vì thế, chúng tôi chọn lựa mô hình 3 là mô hình phù hợp nhất để gây bệnh say nóng trên thử thực nghiệm.

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Shih và Tong [12, 13]. Trong khi Tong nghiên cứu trường diễn đến mức khi nào thử bị hôn mê thì dừng tăng nhiệt độ, có thử được tiếp xúc với nhiệt độ 43°C , thời gian kéo dài đến 5 giờ, thì chúng tôi giới hạn nhiệt độ và thời gian tiếp xúc giống nhau ở tất cả các thử. Trong khi Shih gây bệnh say nóng rất nặng ở thử với tỉ lệ chết tương đối cao thì chúng tôi không chế tỉ lệ chết không vượt quá 70%.

Nguyên nhân của sự khác biệt về kết quả của các nghiên cứu là vì khác biệt trong mức độ nhiệt của môi trường và thời gian tiếp xúc. Điều này đã tác động trực tiếp vào cơ chế gây bệnh say nóng trên cả người và động vật thực nghiệm [3, 5, 11, 14] dẫn tới kết quả mắc bệnh khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu chúng tôi rút ra kết luận là mô hình gây bệnh say nóng tối ưu có thể chấp nhận được để gây bệnh say nóng trên thử thí nghiệm là $42 \times 2,5 \times 60\%$ (mô hình 3)

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được hoàn thành, chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới Chỉ huy và Tập thể Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y đã cho phép nghiên cứu được triển

khai và giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tổ chức Y tế thế giới (2024), *Phân loại bệnh tật ICD 11.* <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#965393145>. Truy cập 15/03/2024.

2. Trung tâm dự báo khí tượng thủy văn quốc gia (2024), *Dự báo thời tiết tháng.* <https://nchmf.gov.vn/Kttv/vi-VN/1/du-bao-thang-8-15.html>. Truy cập ngày 15/07/2024.

3. Bouchama A, Knochel JP (2002). Heat Stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-1988.

4. Carvalho AS, Rodeia SC, Silvestre J, Póvoa P (2016). Exertional heat stroke and acute liver failure: a late dysfunction. *BMJ Case Rep* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214434.

5. Crandall CG, Wilson TE (2015). Human Cardiovascular Responses to Passive Heat Stress. *Compr Physiol.* 2015 Jan; 5(1):17–43.

6. Elbashir H, Saeed L, Sabir D, et al. (2023). From Heat Stroke to Multi-Organ Failure: A Survivor's Case Report. *Cureus*, 15(11).

7. Giercksky T, Boberg KM, Farstad IN, et al. (1999). Severe Liver Failure in Exertional Heat Stroke. *Scand J Gastroenterol*, Aug;34(8):824-827.

8. Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y (2018). Heat stroke. *Journal of intensive care*, 6: 1-8.

9. Kurowski JA, Lin HC, Mohammad S, et al. (2016). Exertional Heat Stroke in a Young Athlete Resulting in Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*;63(4):e75-76.

10. Lorenz E, Herold J, Lodes U, Meyer F (2023). Fatal heat stroke based on foudroyant irreversible multiple organ dysfunction in German summer. *Innovative Surgical Sciences*, 8(2): 129-134.

11. Mahri SA, Bouchama A (2018). Heatstroke. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 157 (3rd series):531-545.

12. Shih C-J, Lin M-T, Tsai S-H (1984). Experimental study on the pathogenesis of heat stroke. *J Neurosurg* 60:1246-1252.

13. Tong Z JZ, Zhi Q, et al. (1996). Experimental study n induced heat stroke in rabbits [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*.

14. Yeo TP (2024). Heat Stroke, A Comprehensive Review. *AACN Clinical Issues*, Volume 15, Number 2, pp. 280–293.V