

Artikel Penelitian

Pengaruh Interval Reperfusi selama Iskemia Ekstremitas terhadap Stres Oksidatif dan Kerusakan Histopatologis Ginjal

Influence of Reperfusion Interval during Limb Ischemia on Renal Oxidative Stress and Histopathological Damage

Widanto¹, Hendy Setyo Yudhanto²

¹ Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar, Malang, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 13 November 2025; direvisi 18 Desember 2025; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Widanto, Divisi Bedah Anak,
Departemen Bedah, Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya,
Rumah Sakit Umum Daerah Saiful
Anwar, Malang, Provinsi Jawa
Timur, Indonesia
Email:
widanto@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Penggunaan torniket selama prosedur pembedahan terbukti efektif dalam membatasi kehilangan darah, namun dapat memicu cedera iskemia-reperfusi pada organ jauh.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh interval reperfusi selama iskemia tungkai bawah terhadap stres oksidatif ginjal, yang ditunjukkan melalui kadar malondialdehid (MDA), serta terhadap perubahan histopatologis pada jaringan ginjal.

Metode: Sebanyak 24 ekor tikus jantan Wistar dibagi acak menjadi tiga kelompok: C (n=8) dengan torniket kontinu selama 3 jam tanpa reperfusi; R1 (n=8) dengan torniket 2 jam, reperfusi 10 menit, lalu torniket 1 jam; dan R2 (n=8) dengan torniket 2 jam, reperfusi 20 menit, lalu torniket 1 jam. Konsentrasi MDA ginjal diukur menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), sedangkan perubahan histopatologis dinilai melalui pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan uji *post hoc* Dunn.

Hasil: Kedua kelompok interval reperfusi (R1 dan R2) menunjukkan kadar MDA ginjal yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok iskemia kontinu (masing-masing $p=0,0026$ dan $p=0,0016$). Sebaliknya, skor cedera glomerulus secara signifikan lebih tinggi pada kelompok R2 dibandingkan dengan kelompok C ($p=0,003$) dan kelompok R1 ($p=0,04$). Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada cedera tubulus antarkelompok ($p=0,999$).

Kesimpulan: Interval reperfusi selama penggunaan torniket yang berkepanjangan dapat menurunkan stres oksidatif ginjal, namun tidak mencegah terjadinya kerusakan histopatologis.

Kata Kunci: Iskemia-reperfusi; ginjal; stres oksidatif; malondialdehid; histopatologi

ABSTRACT

Background: The application of a tourniquet during surgery can effectively limit blood loss but may trigger ischemia-reperfusion injury in remote organs.

Aim: This study aimed to evaluate how reperfusion intervals during lower limb ischemia affect renal oxidative stress, indicated by malondialdehyde (MDA) levels, and histopathological changes.

Methods: Twenty-four male Wistar rats were randomized into three groups: Group C (n=8) underwent continuous 3-hour tourniquet application without reperfusion; Group R1 (n=8) received a 2-hour tourniquet followed by a 10-minute reperfusion period and an additional 1-hour tourniquet; and Group R2 (n=8) underwent a 2-hour tourniquet followed by a 20-minute reperfusion and a subsequent 1-hour tourniquet. Renal MDA concentrations were quantified using the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method, and histopathological alterations were assessed



through hematoxylin-eosin (HE) staining. Statistical analysis employed the Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc comparison.

Results: Both reperfusion interval groups (R1 and R2) demonstrated significantly lower renal MDA levels compared with the continuous ischemia group ($p=0.0026$ and $p=0.0016$, respectively). Conversely, glomerular injury scores were significantly higher in Group R2 compared with Group C ($p=0.003$) and Group R1 ($p=0.04$). No significant differences were found in tubular injury among the groups ($p=0.999$).

Conclusion: Reperfusion intervals during prolonged tourniquet application reduce renal oxidative stress but do not prevent histopathological damage.

Keywords: Histopathology renal; ischemia-reperfusion; malondialdehyde; oxidative stress;

PENDAHULUAN

Terdapat 178 juta kasus fraktur dan 455 juta kasus dengan gejala akut maupun jangka panjang akibat fraktur pada tahun 2019.^[1] Jenis fraktur yang paling sering ditemui umumnya terjadi pada ekstremitas seperti patela, tibia, fibula, atau pergelangan kaki. Angka kejadiannya tercatat sebanyak 419,9 kasus per 100.000 penduduk berdasarkan kelompok usia dan 190,4 kasus berdasarkan *Years Lived with Disability* (YLD).^[2] Tidak hanya menimbulkan gangguan struktural pada tulang, fraktur juga berpotensi menyebabkan infeksi yang dapat memperpanjang masa pemulihan dan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang. Studi di Indonesia melaporkan infeksi akibat fraktur sebanyak 213 kasus sejak September 2019 hingga Oktober 2020.^[3]

Selama dua dekade terakhir, angka mortalitas pada kasus militer maupun sipil mengalami penurunan yang signifikan ketika pasien dengan perdarahan ekstremitas yang mengancam jiwa ditangani menggunakan torniket.^[4] Torniket bekerja dengan cara menekan pembuluh darah arteri dan vena pada ekstremitas sehingga aliran darah dapat dikendalikan, lapangan pandang area pembedahan dapat diperbaiki, dan durasi operasi dapat dipersingkat. Namun di sisi lain, penggunaan torniket juga dapat menyebabkan respons kardiovaskular hiperdinamik, menimbulkan nyeri, menghasilkan metabolit berbahaya yang berpotensi menyebabkan komplikasi, serta memengaruhi luaran fungsional.^[5,6]

Kompresi pembuluh darah yang berkepanjangan selama penggunaan torniket dapat menyebabkan iskemia, dan saat aliran darah dilepaskan, maka terjadi reperfusi. Mekanisme patologis inilah yang dikenal sebagai cedera iskemia-reperfusi, suatu kondisi yang dapat meningkatkan respons inflamasi sistemik dan menyebabkan disfungsi organ jauh seperti paru, ginjal, hati, dan usus halus.^[7-11] Fenomena ini didefinisi-

kan sebagai eksaserbasi paradoksial dari disfungsi dan kematian sel setelah aliran darah dipulihkan ke jaringan yang sebelumnya mengalami iskemia.^[12]

Pada ginjal, cedera iskemia-reperfusi ditandai oleh kerusakan histologis, gangguan fungsi ginjal, stres oksidatif, dan respons inflamasi.^[13] Sebuah studi melaporkan bahwa disfungsi ginjal dapat terlihat melalui peningkatan kadar kreatinin serum.^[14] Tidak hanya itu, penelitian lain juga menyebutkan bahwa disfungsi ginjal akibat iskemia-reperfusi ditandai dengan peningkatan Cr, BUN, mALB, β_2 -MG, MPO, dan MDA, serta penurunan aktivitas SOD.^[15] Peningkatan kadar MDA dapat terbentuk akibat peroksidasi lipid selama proses reperfusi jaringan iskemik.^[16]

Secara struktural, cedera tubular merupakan ciri khas dari cedera iskemia-reperfusi ginjal, ditandai dengan nekrosis tubular akut yang bersifat reversibel.^[17] Proses ini ditandai oleh dilatasi tubulus, deskuamasi epitel, serta degenerasi dan nekrosis pada segmen tubulus proksimal.^[18] Selain itu, adanya pelepasan sel epitel tubular dan infiltrasi leukosit pada jaringan ginjal juga merupakan gambaran khas akibat reperfusi.^[19] Secara keseluruhan, efek cedera iskemia-reperfusi terhadap ginjal dapat dievaluasi melalui perubahan pada endotel, tubulus, dan glomerulus.^[20]

Komplikasi sistemik akibat torniket dapat diminimalkan dengan penerapan interval reperfusi sebagai pendekatan klinis yang berpotensi mengurangi kerusakan organ jauh akibat cedera iskemia-reperfusi pada ekstremitas.^[8] Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh interval reperfusi selama penggunaan torniket dalam penanganan fraktur terhadap kadar MDA ginjal serta kerusakan histopatologis pada glomerulus dan tubulus tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

METODE

Penelitian eksperimental ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, dengan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (No. 63/EC/KEPK/03/2000). Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar berusia 3–4 bulan dan berat 180–200 gram tanpa kelainan ekstremitas digunakan sebagai subjek penelitian. Tikus diaklimatisasi selama tujuh hari dan ditempatkan masing-masing dua ekor per kandang dengan pakan standar BR-1. Model tikus dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol (C), yang dipasang torniket selama 3 jam tanpa reperfusi (n=8); perlakuan 1 (R1), dengan 2 jam iskemia, 10 menit reperfusi, 1 jam iskemia (n=8); dan perlakuan 2 (R2), dengan 2 jam iskemia, 20 menit reperfusi, 1 jam iskemia (n=8). Induksi fraktur dilakukan melalui osteotomi pada sepertiga tengah tibia. Torniket berupa karet ortodontik diikatkan pada pangkal paha sesuai protokol kelompok. Pada hari ke-14 pasca perlakuan, tikus dieutanasia dengan dislokasi servikal. Ginjal diambil untuk pemeriksaan kadar MDA dan analisis histopatologi glomerulus serta tubulus.

Pengukuran MDA dilakukan menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) pada panjang gelombang 532 nm, dan hasil dinyatakan dalam nmol/mg jaringan. Analisis histopatologi dilakukan dengan pewarnaan hematoksin-eosin (HE). Preparat diamati dengan mikroskop pembesaran 400×. Penilaian dilakukan berdasarkan sistem skor Endothelial, Glomerular, Tubular, and Interstitial (EGTI). Pada penelitian ini, penilaian difokuskan pada komponen glomerulus dan tubulus. Setiap sampel dinilai pada 10 lapangan pandang acak, dan skor ditentukan berdasarkan derajat kerusakan jaringan sesuai kriteria EGTI. Penilaian histopatologi dilakukan oleh satu penilai tanpa prosedur pembutakan. Data dianalisis

menggunakan uji Kruskal–Wallis yang dilanjutkan uji post hoc Dunn untuk membandingkan kadar MDA dan derajat kerusakan jaringan antarkelompok. Pengolahan data dilakukan menggunakan GraphPad Prism 8 (GraphPad Software LLC), dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Bangkai tikus dikubur pada kedalaman minimal 50 cm sesuai prosedur keselamatan hewan laboratorium.

HASIL

Sebanyak 24 ekor tikus memenuhi kriteria, namun masing-masing satu dari kelompok R1 dan R2 tidak dapat disertakan dalam analisis histopatologis ginjal karena jaringan tidak dapat dievaluasi. Karakteristik awal tikus disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

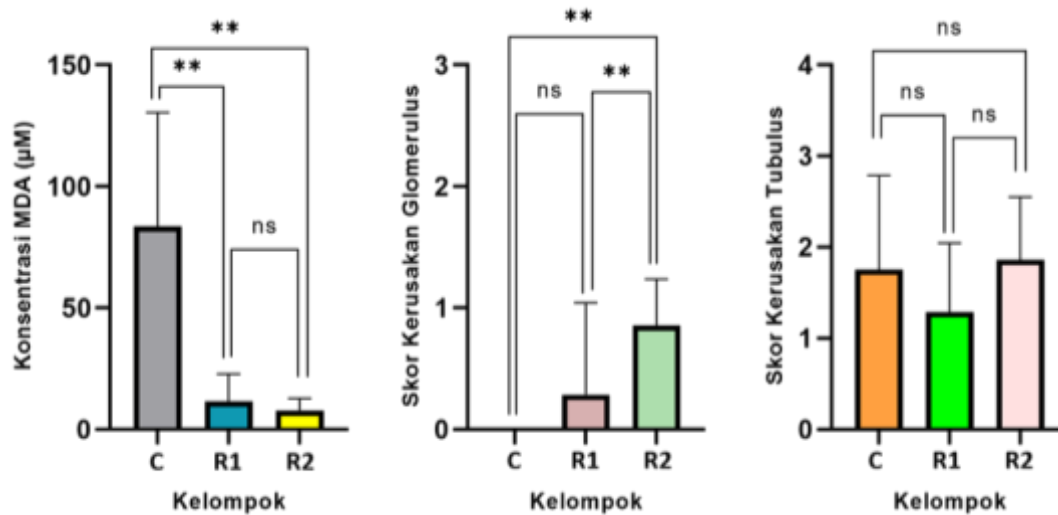
Karakteristik	C (n=8)	R1 (n=8)	R2 (n=8)
Jenis kelamin	Jantan	Jantan	Jantan
Usia (bulan)	3-4	3-4	3-4
Berat badan (gram)	180- 200	180- 200	180- 200

Berdasarkan Gambar 1, kadar MDA ginjal menurun pada kelompok R1 dan R2 dibandingkan dengan kelompok C yang tidak mendapatkan interval reperfusi. Sebaliknya, kerusakan pada glomerulus dan tubulus tampak meningkat pada kelompok yang diberikan interval reperfusi.

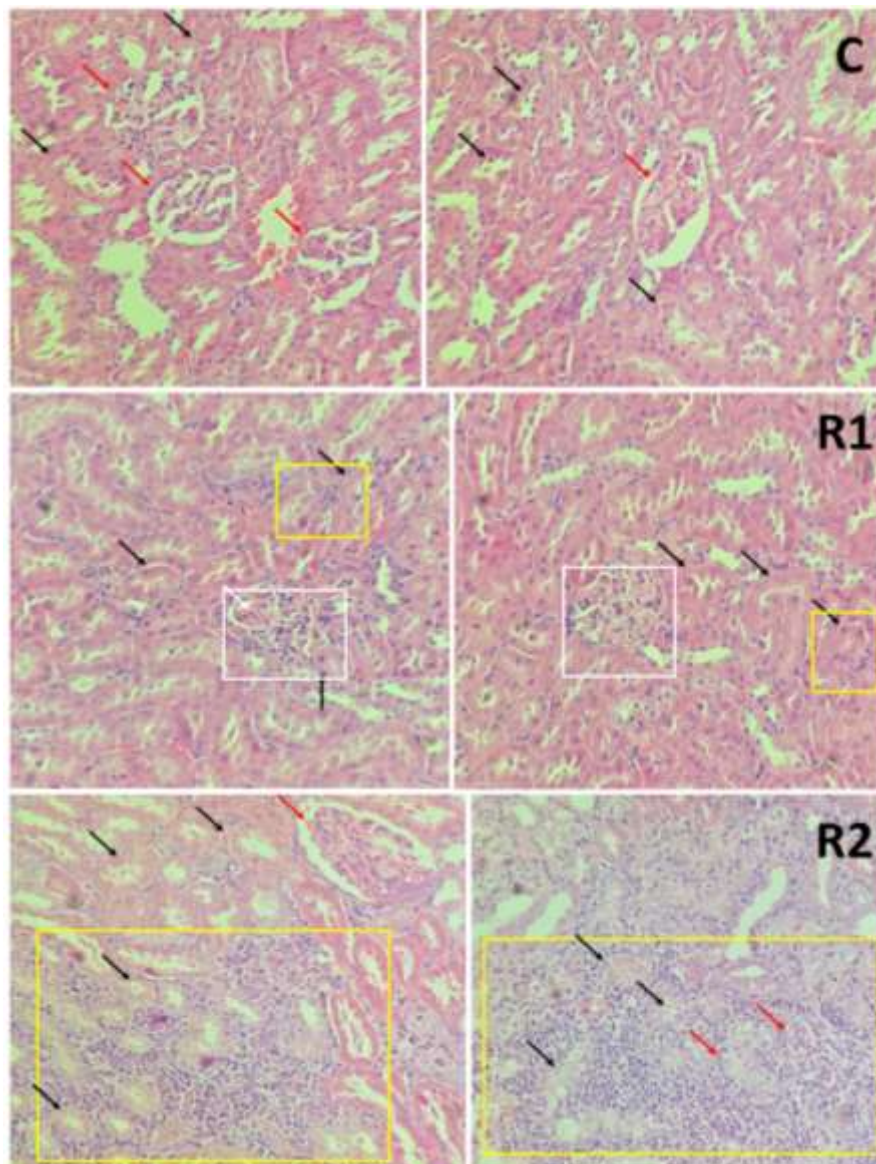
Kadar MDA pada kelompok C, R1, dan R2 menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Uji post hoc Dunn mengonfirmasi bahwa kadar MDA kelompok C berbeda signifikan dengan R1 maupun R2 (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan Kadar MDA Ginjal dan Derajat Kerusakan Glomerulus antar Kelompok

Kelompok	Perbandingan	p-value
Kadar MDA Ginjal	C vs R1	0,0026
	C vs R2	0,0016
	R1 vs R2	0,999
Kerusakan Glomerulus	C vs R1	0,999
	C vs R2	0,003
	R1 vs R2	0,04



Gambar 1. Perbedaan Kadar MDA, Kerusakan Glomerulus, dan Tubulus Antarkelompok Penelitian. ns: tidak bermakna; **: bermakna.



Gambar 2. Gambaran Histopatologis pada Setiap Kelompok. Hitam: tubulus; Merah: glomerulus; Kuning: infiltrasi sel radang di antara tubulus; Putih: glomerulus yang terinfiltrasi sel radang

Pengamatan histopatologis glomerulus mengindikasikan perbedaan yang signifikan antarkelompok ($p=0,0012$), dengan Uji post hoc Dunn memperlihatkan bahwa kelompok C dan R2 serta kelompok R1 dan R2 memiliki perbedaan bermakna. Sementara itu, skor kerusakan tubulus tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antarkelompok ($p=0,215$), sehingga post hoc tidak dilakukan. Perubahan histopatologis glomerulus dan tubulus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Gambar 2.

PEMBAHASAN

Cedera iskemia-reperfusi yang diinduksi oleh penggunaan torniket diketahui dapat memicu respons inflamasi sistemik yang berdampak pada disfungsi organ jauh seperti paru, ginjal, dan hati.^[5] Iskemia pada jaringan otot besar akibat pemasangan torniket berpotensi menyebabkan rabdomiolisis, yaitu kerusakan sel otot yang diikuti pelepasan mediator inflamasi.^[21] Respons inflamasi sistemik yang timbul dari proses tersebut mengakibatkan perubahan fisiologis yang memengaruhi fungsi organ vital, termasuk peningkatan permeabilitas vaskular, penurunan volume intravaskular, serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Kondisi ini dapat menimbulkan vasokonstriksi ginjal, penurunan aliran darah dan oksigenasi jaringan, serta pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan penting dalam terjadinya cedera ginjal akut.^[9] ROS memicu peroksidasi lipid dan menghasilkan MDA sebagai produk akhir, yang kemudian berperan dalam proses kerusakan sel dan apoptosis.^[22]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penerapan interval reperfusi selama aplikasi torniket berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA ginjal. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian waktu reperfusi di antara periode iskemia dapat menurunkan akumulasi ROS dan menekan peroksidasi lipid. Secara fisiologis, interval

reperfusi memungkinkan terjadinya reoksidasi jaringan secara bertahap sehingga mengurangi stres oksidatif yang terjadi saat aliran darah dipulihkan. Namun, lamanya durasi reperfusi tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap kadar MDA, menunjukkan bahwa efek proteksi lebih ditentukan oleh adanya jeda reperfusi itu sendiri, bukan panjang durasinya.

Beberapa studi terbaru mendukung temuan ini. Penggunaan interval reperfusi *resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta* (iREBOA) menunjukkan efek protektif terhadap ginjal dibandingkan REBOA kontinu. Selama interval reperfusi, aliran darah ginjal meningkat lebih cepat dan sekresi urin kumulatif lebih banyak menunjukkan pemulihan fungsi filtrasi. Meskipun demikian, peningkatan kreatinin plasma tetap terjadi, menandakan bahwa cedera ginjal akibat iskemia tidak sepenuhnya tereliminasi. Namun, efek interval reperfusi membantu mengurangi tingkat kerusakan relatif.^[23] Penggunaan torniket pada model cedera ekstremitas juga menunjukkan bukti cedera organ jauh melalui peningkatan marker biokimia seperti kreatinin dan NGAL, di mana NGAL meningkat lebih cepat dan signifikan.^[24] Selain itu, MDA sebagai marker stres oksidatif meningkat pada ginjal dan jaringan lain setelah iskemia.^[25] Temuan tersebut mendukung konsep bahwa intervensi yang memodifikasi aliran darah, termasuk interval reperfusi, dapat membantu melindungi ginjal dari cedera dan mengurangi kerusakan sel.

Studi yang dilakukan pada organ lain juga melaporkan bahwa interval reperfusi dapat menurunkan stres oksidatif pada paru melalui penurunan kadar MDA.^[8] Pemberian interval reperfusi mampu menurunkan cedera iskemik pada hati, yang ditunjukkan oleh kadar MDA hepatik yang lebih rendah.^[10] Tingkat keparahan cedera jaringan dan kematian sel sangat bergantung pada lama waktu iskemia.^[26] Penerapan interval reperfusi selama penggunaan torniket diduga

dapat memperkecil derajat cedera dengan mengurangi waktu paparan iskemia.

Kerusakan ginjal akibat iskemia-reperfusi tidak hanya melibatkan sel tubulus, tetapi juga struktur lain seperti endotel, glomerulus, dan jaringan interstisial.^[20] Pada penelitian ini ditemukan bahwa interval reperfusi justru berkaitan dengan peningkatan derajat kerusakan glomerulus, meskipun kadar MDA menunjukkan penurunan. Temuan ini dapat dijelaskan oleh kemungkinan terjadinya fluktuasi aliran darah berulang selama periode reperfusi, yang menyebabkan stres mekanik dan endotelial. Reperfusi yang berulang diketahui dapat memicu *shear stress* pada kapiler glomerulus, sehingga memperparah kerusakan struktural meskipun stres oksidatif sistemik menurun.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa iskemia-reperfusi pada ginjal memicu peningkatan apoptosis pada sel epitel tubulus di fase awal, diikuti oleh proliferasi sel interstisial pada fase lanjutan, serta penuaan seluler dan kerusakan tubular pada periode kritis reperfusi.^[27,28] Meskipun model eksperimental yang digunakan berbeda, temuan mengenai mekanisme dasar cedera ginjal akibat iskemia-reperfusi tetap relevan, dan memungkinkan berperan pada cedera organ jauh. Hal ini memperkuat konsep bahwa respons ginjal terhadap iskemia-reperfusi melibatkan proses kompleks yang tidak hanya bersifat oksidatif, tetapi juga regeneratif dan maladaptif.

Penelitian lain dengan metode *remote ischemic post-conditioning* (RIPC) menunjukkan hasil berbeda, RIPC dapat memberikan efek proteksi terhadap ginjal dengan menurunkan kerusakan glomerulus dan tubulus setelah aplikasi torniket berulang.^[22] Penelitian kami sebelumnya pada organ hati juga memperlihatkan bahwa interval reperfusi dapat mencegah kerusakan hepatik dengan rendahnya persentase sel iskemik dan nekrotik pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok tanpa interval

reperfusi.^[14] Perbedaan ini menunjukkan bahwa manfaat interval reperfusi sangat bergantung pada jenis organ, waktu reperfusi, serta intensitas iskemia yang diinduksi.

Secara keseluruhan, intervensi yang diberikan pada fase reperfusi memang berpotensi mengurangi cedera jaringan akibat iskemia sebelumnya. Namun demikian, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa reperfusi tidak selalu memberikan efek protektif. Dalam kondisi tertentu, reperfusi justru dapat mempercepat proses nekrosis dan menimbulkan cedera sekunder melalui mekanisme patologis yang terkait dengan pemulihan aliran darah.^[26] Pernyataan tersebut memperkuat anggapan bahwa keseimbangan antara durasi iskemia dan reperfusi merupakan faktor penting dalam menentukan sejauh mana jaringan dapat bertahan terhadap stres oksidatif.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Penilaian histopatologi ginjal hanya mencakup glomerulus dan tubulus yang dilakukan oleh satu penilai tanpa pembutakan, sehingga potensi bias penilaian tidak dapat sepenuhnya dieliminasi. Sebagai tindak lanjut, penelitian selanjutnya disarankan melakukan analisis histopatologi yang lebih komprehensif dengan menilai seluruh komponen skor EGTI, serta menerapkan pembutakan penilai dan melibatkan lebih dari satu penilai untuk meningkatkan validitas hasil dalam menjelaskan efek interval reperfusi terhadap cedera ginjal.

SIMPULAN

Interval reperfusi terbukti dapat menurunkan kadar MDA ginjal tanpa dipengaruhi oleh durasi interval. Namun, interval reperfusi tidak mampu mengurangi derajat kerusakan histopatologis pada glomerulus dan tubulus. Penelitian selanjutnya dengan cakupan analisis yang lebih komprehensif terhadap parameter kerusakan ginjal diperlukan untuk menjelaskan efek interval reperfusi terhadap cedera ginjal.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Fragility fractures [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jan 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/fragility-fractures>
2. GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(9):580–92. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00172-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00172-0)
3. Taufik A, Wiweko A, Yudhanto D, Wardoyo EH, Habib P, Rizki M, Rosyidi RM. Bacterial infection and antibiotic resistance pattern in open fracture cases in Indonesia. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;76:103510. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103510>
4. Holcomb JB, Dorlac WC, Drew BG, Butler FK, Gurney JM, Montgomery HR, et al. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(6):54–60. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004134>
5. Farhan-Alanie MM, Dhaif F, Trompeter A, Underwood M, Yeung J, Parsons N, et al. The risks associated with tourniquet use in lower limb trauma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(5):967–79. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02957-7>
6. Wijanarko B, Sumartono C, Wirabuana B, Hardiono, Semedi BP, Airlangga PS. Effects of tourniquet inflation on blood pressure, mean arterial pressure, and pulse rate during the maintenance of anesthesia using a combination of dexmedetomidine and isoflurane for patients undergoing lower extremity surgery. *Bali Med J.* 2023;12(1):1033–40. <https://doi.org/10.15562/bmj.v12i1.4244>
7. Rowe CJ, Walsh SA, Dragon AH, Rhodes AM, Pak OL, Ronzier E, et al. Tourniquet-induced ischemia creates increased risk of organ dysfunction and mortality following delayed limb amputation. *Injury.* 2023;54(6):1792–803. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2023.02.047>
8. Huwae TECJ, Santoso ARB, Kesuma W, Sujuti H, Ratnawati R, Sukmajaya WP, et al. Reperfusion interval as a prevention of lung injury due to limb ischemia-reperfusion after application of tourniquet in murine experimental study. *Indian J Orthop.* 2020;54(5):704–10. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00100-y>
9. Packialakshmi B, Stewart IJ, Burmeister DM, Feng Y, McDaniel DP, Chung KK, et al. Tourniquet-induced lower limb ischemia/reperfusion reduces mitochondrial function by decreasing mitochondrial biogenesis in acute kidney injury in mice. *Physiol Rep.* 2022;10(3):1–15. <https://doi.org/10.14814/phy2.15181>
10. Widanto A, Rachman MF. Effect of interval tourniquet use on MDA levels and liver histopathological damage in the management of long bone fractures. *Teikyo Med J.* 2021;44(4):927–39.
11. Moenadjat Y, Ramdhani A, Jeo WS, Suharto W, Werdhani RA. Effect of reperfusion injury from distant ischemia to small intestine. *Med J Indones.* 2019;28(1):8–13. <https://doi.org/10.13181/mji.v28i1.1468>
12. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of reperfusion injury. In: Fitridge R, Thompson M, editors. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists. Adelaide: University of Adelaide Press; 2011.
13. Kao MC, Chung CY, Chang YY, Lin CK, Sheu JR, Huang CJ. Salutary effects of cepharanthine against skeletal muscle and kidney injuries following limb ischemia/reperfusion. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:504061. <https://doi.org/10.1155/2015/504061>
14. Foster AD, Vicente D, Sexton JJ, Johnston L, Clark N, Leonhardt C, et al. Administration of FTY720 during tourniquet-induced limb ischemia reperfusion injury attenuates systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4594035. <https://doi.org/10.1155/2017/4594035>
15. Dong W, Yu P, Zhang T, Zhu C, Qi J, Liang J. Adrenomedullin serves a role in the humoral pathway of delayed remote ischemic preconditioning via a hypoxia-inducible factor-1 α -associated mechanism. *Mol Med Rep.* 2018;17(4):4547–53. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8450>
16. Noori S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *J Clin Cell Immunol.* 2012;1(8):1–9. <https://doi.org/10.4172/scientificreports.413>
17. Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, Bajcetic M. Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2950503. <https://doi.org/10.1155/2016/2950503>
18. Akıncı-Uysal Ç, Temiz-Reşitoğlu M, Güden DS, Senol ŞP, Vezir Ö, Sucu N, Tunçtan B, et al. Inhibition of mTOR protects against skeletal muscle and kidney injury following hindlimb ischemia-reperfusion in rats by regulating MEK1/ERK1/2 activity. *Cukurova Med J.* 2022;47(1):219–32. <https://doi.org/10.17826/cumj.1021518>
19. Murata I, Sugai T, Murakawa Y, Miyamoto Y, Kobayashi J, Inoue Y, Kanamoto I. Salvianolic acid B improves the survival rate, acute kidney dysfunction, inflammation and NETosis-mediated antibacterial action in a crush syndrome rat model. *Exp Ther Med.* 2022;23(320):1–14. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11249>
20. Khalid U, Pino-Chavez G, Nesargikar P, Jenkins RH, Bowen T, Fraser DJ, et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *J Histol Histopathol.* 2016;3(1):1–7. <https://doi.org/10.7243/2055-091x-3-1>
21. De Rosa S, Villa G, Inaba K, Samoni S, Ronco C. Acute renal replacement therapy in patients

- with major extremity injuries. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(6):747–55.
<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12474-6>
22. Tao Z, Zhang Y, Kong E, Wei H, Li M, Sun S, *et al.* Renoprotective effects of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury induced by repeated tourniquet application in patients undergoing extremity surgery. *Front Med.* 2024;11:1–8.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1477099>
 23. Brännström A, Hultström M, Gustavsson J, Aurfan Z, Günther M. Intermittent thoracic resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta improves renal function compared to 60 min continuous application after porcine class III hemorrhage. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49:1303–13.
<https://doi.org/10.1007/s00068-022-02189-2>
 24. Spreadborough PJ, Strong AL, Mares J, Levi B, Davis TA. Tourniquet use following blast-associated complex lower limb injury and traumatic amputation promotes end organ dysfunction and amplified heterotopic ossification formation. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(422):1–15.
<https://doi.org/10.1186/s13018-022-03321-z>
 25. Özbudak E, Ceyla Eraldemir F, Arıkan AA, Şahin D, Maral Kır H, Kurt T, *et al.* An evaluation of rivaroxaban and clopidogrel in a rat lower extremity ischemia-reperfusion model: An experimental study. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2019;27(4):513–20.
<https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2019.18061>
 26. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/reperfusion. *Compr Physiol.* 2017;7(1):113–70.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160006>
 27. Sari FT, Arfian N, Sari DCR. Effect of kidney ischemia/reperfusion injury on proliferation, apoptosis, and cellular senescence in acute kidney injury in mice. *Med J Malaysia.* 2020;75(Suppl 1):19–22.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000097770.66965.2A>
 28. Dase J, Rasyid H, Masadah R, Cangara MH, Bukhari A, Dwiyantri R, Hatta M. Analysis of mRNA and protein kidney injury molecule-1 (KIM-1) expression in a kidney model during the initiation phase of ischemia reperfusion injury. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;75:103373.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103373>