

DISERTASI

**PENGARUH DAN MEKANISME PEMBERIAN EKSTRAK
NIGELLA SATIVA TERHADAP HAMBATAN KERUSAKAN
ORGAN GINJAL PADA MENCIT MODEL LUPUS**



ZAHRAH HIKMAH

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

DISERTASI

**PENGARUH DAN MEKANISME PEMBERIAN EKSTRAK
NIGELLA SATIVA TERHADAP HAMBATAN KERUSAKAN
ORGAN GINJAL PADA MENCIT MODEL LUPUS**



ZAHRAH HIKMAH

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

DISERTASI

**PENGARUH DAN MEKANISME PEMBERIAN EKSTRAK
NIGELLA SATIVA TERHADAP HAMBATAN KERUSAKAN
ORGAN GINJAL PADA MENCIT MODEL LUPUS**

ZAHRAH HIKMAH

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

**PENGARUH DAN MEKANISME PEMBERIAN
EKSTRAK NIGELLA SATIVA TERHADAP
HAMBATAN KERUSAKAN ORGAN GINJAL PADA
MENCIT MODEL LUPUS**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Rabu
Tanggal : 4 November 2020
Pukul : 09.00 – 11.30 WIB**

Oleh:

**ZAHRAH HIKMAH
NIM 011717017323**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH DAN MEKANISME PEMBERIAN EKSTRAK
NIGELLA SATIVA TERHADAP HAMBATAN KERUSAKAN
GINJAL PADA MENCIT MODEL LUPUS

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 04 NOVEMBER 2020



Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)
NIP. 19561221 1985021 001

Ko promotor



Dr. Anang Endaryanto, dr., SpA(K)
NIP. 19630423 198901 1 003

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada Tanggal 4 November 2020**

Panitia Penguji

- Ketua : 1. Prof. Darto Saharso, dr, SpA(K)
Anggota : 2. Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K)
3. Dr. dr. Anang Endaryanto, SpA(K)
4. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si
5. Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D, Apt.
6. Dr. dr. Wisnu Barlianto, Sp.A(K), M.Si.Med
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 403/UN3.1.1/HK.04/2020
Tanggal : 4 November 2020

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga amanah untuk menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi yang berjudul **Pengaruh dan Mekanisme Pemberian Ekstrak *Nigella sativa* terhadap Hambatan Kerusakan Organ Ginjal pada Mencit Model Lupus** dapat diselesaikan hingga tahap sekarang ini.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Promotor, Ko-Promotor, Tim Penguji dan banyak pihak yang dengan atau tanpa disadari menjadi inspirasi dan pendukung proses pendidikan ini. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan kami menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K)., sebagai Promotor yang dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan, memberi ruang kreatif yang cukup luas, dan banyak kemudahan kepada kami untuk menjalani seluruh proses pendidikan ini. Sekali lagi kami sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam;

Dr. dr. Anang Endaryanto, SpA(K)., sebagai Ko-Promotor yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Ketelitian dan kedalaman proses berpikir beliau turut membentuk penelitian dan disertasi ini. Selain itu, ucapan terima kasih yang tulus dan mendalam juga kami sampaikan kepada beliau selaku Guru dan Senior kami;

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof Dr Budi Santoso, dr Sp.OG(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)**, selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan **Harsono, dr.**, selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPD-KR, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi penulis selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Tim Penguji Kualifikasi, Usulan Penelitian dan penialaian disertasi yaitu **Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si., M.Sc., Sp.Par (K). Prof. Darto Saharso, dr, SpA(K), Prof. Dr. Junaidi Khotib, S.Si., M. Kes., Apt., Ph.D, DR. Wisnu Barlianto dr., SpA(K), Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes**, yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini;

Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Seluruh senior, guru, sejawat, dan saudara kami di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, kami mengucapkan terima kasih atas ilmu, doa dan dukungann

Senior dan sejawat di Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak antara lain **Prof. Dr. H.Arijanto Harsono, dr., SpA(K), Azwin Mengindra Putera, Sp.A(K), dr., Sp.A9K** atas kekompakannya dan kerjasamanya

Anny Setijo Rahaju, dr., SpPA(K) dari Departemen Patologi Anatomi RSUD dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu dalam interpretasi hasil dan penyediaan fasilitas mikroskop beserta perangkatnya;

Semua **staf pengajar** pada Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat serta kritik, saran dan perbaikan pada proposal penelitian untuk penulisan disertasi penulis sampai akhirnya disertasi ini dapat terselesaikan;

Seluruh rekan Angkatan 2017 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini; terutama sahabat dan saudara kami **Dr. Nur Aisyah Wijaya, dr., Sp.A(K) Dr. Meity**

Ardiana dr., Sp.JP(K), Widyana Feriastuti dr., Sp.Rad dan Dr Anna Surgean Veterini, dr., Sp.An.KIC

Eva Ardianah dan Mahani yang banyak membantu di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Staf pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: **ibu Adhdriyani, SE, mbak Fitriya Diah Isnaini, A.Md, mbak Paramita Kurnia Sari, A.Md, dan Dr. Reny P'tishom, S.Pi., M.Si.** yang telah sangat membantu kelancaran administrasi selama pendidikan;

Persembahkan terima kasih yang tulus, rasa hormat dan sembah sujud ananda kepada orang tua yang telah melahirkan kami dan yang telah membesarkan kami dengan segala kurang lebihnya; Almarhum **ayahanda Umar Salim Aldjufri** dan **Ibunda Rugayah Agil Haniman** semoga kelak ilmu yang kami pelajari dapat menjadi amal jariyah ayahanda dan ibunda. Saudara-saudara kami **Drs. Moh Rusdy, Zulfiah Maryam, Ahmad Salim S.H M Kn** atas semangat dan dukungannya selama ini.

Terimakasih tak terhingga untuk anak mama tersayang **Shafa Salsabila** yang telah memberikan semangat dan support sehingga mama terus dapat berkarya dan menyelesaikan disertasi ini. Kepada calon imam saya **Adi Suriyanto dr SpOT** yang telah hadir sebagai jawaban Allah SWT atas doa-doa kami dan telah banyak memberikan support sehingga kami dapat menyelesaikan disertasi kami

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Dengan segenap kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amin ya rabbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Surabaya, Oktober 2020

Penulis

RINGKASAN

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronis yang disebabkan akibat respon tubuh yang menyimpang terhadap *self-antigen* sehingga terjadi kerusakan pada berbagai organ dan jaringan terutama ginjal. Ginjal merupakan organ yang paling sering terlibat dan rusak parah pada pasien LES yang pada akhirnya meningkatkan mortalitas dan morbiditas serta menurunkan kualitas hidup pasien lupus. Sampai saat ini pendekatan terapi yang dilakukan kurang optimal dalam menghambat kerusakan ginjal serta menimbulkan efek samping yang signifikan terutama infeksi. Kerusakan ginjal makin diperparah dengan pengobatan jangka panjang LES yang dapat menimbulkan efek samping besar dan non-spesifik. Pengobatan utama LES masih berfokus pada glukokortikoid dan immunosupresan yang memiliki efek samping luas sehingga penggunaan jangka panjang akan menimbulkan masalah serius pada penderita LES bahkan kematian. Ekstrak *Nigella sativa* (*N. sativa*) merupakan tumbuhan yang dapat memodulasi sistem imun pada penyakit autoimun lain namun belum diteliti pada LES. Dengan komponen aktif *thymoquinone* (TQ) yang terbukti mampu meregulasi sitokin proinflamasi dan autoantibodi, pemberian ekstrak *N.sativa* yang cukup terjangkau pada penderita lupus diharapkan mampu mencegah progresivitas lupus dengan efek samping sangat minim. Penelitian ini berjenis eksperimental murni (*true experimental*) dan dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan mencit BALB/c sebagai subyek penelitian. Desain penelitian yang digunakan adalah *randomized post test only control group design*. Sampel dilakukan randomisasi alokasi awal ke kelompok penelitian secara acak, yaitu kelompok kontrol (12 tikus) dan kelompok perlakuan (48 tikus), setelah menjadi mencit model lupus dirandomisasi lagi menjadi 4 kelompok (kontrol positif, plasebo, steroid dan *N.sativa*). Sejumlah 48 mencit BALB/c betina usia 6-8 minggu dengan berat badan rata-rata 20-30 gram dibagi secara acak menjadi dua kelompok yaitu kelompok mencit model lupus: mencit diinjeksi pristane sebanyak 0,5 ml secara intraperitoneal dan kelompok kontrol negatif: mencit sehat tanpa injeksi pristane maupun intervensi plasebo, prednison, ekstrak *N.sativa* setelah 16 minggu, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar anti-dsDNA. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yaitu: K(-) (mencit sehat), K(+) (diinduksi pristane (MML) tanpa perlakuan), plasebo (MML dan diberikan Na CMC 0,2%), steroid (MML dan diberikan prednison 1 mg/kg BB) dan *N.sativa* (MML dan diberikan *N.sativa* 4,8 g/kg BB atau setara thymoquinone 10,8 mg/kg BB). Mencit model lupus dan kontrol negatif selanjutnya diperiksa biomarker LES (kadar antibodi anti-dsDNA, Jumlah absolut sel Treg dan ekspresi Interleukin (IL-6, IL-17, dan IL-23)) dan histopatologi kerusakan ginjal. Keseluruhan data yang diperoleh dibandingkan antara kelompok kontrol negatif dan positif untuk mengetahui efek model lupus terhadap biomarker dan kerusakan ginjal, kemudian dibandingkan kelompok kontrol negatif, kontrol positif, plasebo, steroid dan *N.sativa* untuk mengetahui efek perlakuan terhadap biomarker dan kerusakan

ginjal. Analisa statistik menggunakan *Software Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 25. Hasil penelitian menunjukkan efek model lupus terhadap biomarker dan kerusakan ginjal yang berbeda secara signifikan dengan presentase ekspresi sitokin IL-6 ($P < 0,001$), IL-23 ($P < 0,001$), IL-17 ($P < 0,001$) dan antibodi anti-dsDNA ($P < 0,001$) yang lebih tinggi pada kelompok kontrol positif dibanding kontrol negatif. Persentase jumlah sel Treg pada kelompok kontrol negatif dan positif juga ditemukan berbeda signifikan ($P < 0,001$) dengan rerata persentase jumlah absolut sel Treg lebih tinggi pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kontrol positif. Hasil analisis kerusakan ginjal ditemukan median derajat kerusakan jaringan ginjal lebih tinggi pada kelompok kontrol positif dibandingkan kontrol negatif ($P < 0,001$). Hasil penelitian perbedaan efek perlakuan terhadap biomarker LES dan kerusakan ginjal ditemukan berbeda signifikan ($P < 0,001$) dengan keterangan bahwa ekspresi sitokin IL-6 pada kelompok steroid lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok *N. sativa* ($p < 0,05$), Persentase ekspresi IL-23 pada kelompok steroid lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok *N. sativa* ($p < 0,05$), Persentase ekspresi IL-17 pada kelompok steroid lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok *N. sativa* ($p < 0,05$), Rerata jumlah absolut sel Treg pada kelompok *N. sativa* lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p < 0,05$), Kadar antibodi anti-dsDNA pada kelompok steroid lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok *N. sativa* ($p < 0,05$) dan derajat kerusakan jaringan ginjal pada kelompok steroid lebih tinggi secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok *N. sativa* ($p < 0,05$). Penelitian ini menunjukkan bahwa *N. sativa* dapat menghambat kerusakan jaringan ginjal pada mencit model lupus dengan mempengaruhi aktivitas IL-6, IL-23, IL-17, Treg, antibodi anti-dsDNA. Hasil analisis regresi kategorikal menunjukkan bahwa efek pemberian *Nigella sativa* dalam menghambat kerusakan jaringan ginjal pada mencit model lupus melalui 3 jalur yaitu: 1. Penurunan ekspresi IL-23, penurunan kadar ds-DNA dan hambatan kerusakan jaringan, 2. Penurunan kadar ds-DNA dan hambatan kerusakan jaringan, 3. Penurunan ekspresi IL-6 dan hambatan kerusakan jaringan. Berdasarkan hasil analisis tersebut, didapatkan besar efek *Nigella sativa* dalam menghambat kerusakan jaringan ginjal pada mencit model lupus sangat kuat ($B = -0,982$) dengan mekanisme hambatan kerusakan jaringan ginjal paling kuat melalui jalur IL-23 dan ds-DNA ($B = -0,593$). Kesimpulan pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *N. Sativa* mampu menurunkan ekspresi IL-6, IL-23, IL-17 dan kadar antibodi anti-dsDNA namun menaikkan jumlah absolut Treg pada mencit model lupus. Pemberian ekstrak *N. sativa* juga menghambat kerusakan ginjal melalui mekanisme penurunan IL-23 yang berpengaruh pada penurunan antibodi anti-dsDNA.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease caused by the body's distorted response to self-antigens resulting in damage to various organs and tissues, especially the kidneys. The kidney is the most frequently organ that involved and severely damaged in SLE patients which ultimately increases mortality and morbidity also decreases the quality of life for lupus patients. Nowadays, the therapeutic approach is less than optimal in inhibiting kidney damage and causing significant side effects, especially infection. Kidney damage is exacerbated by long-term treatment of SLE which can cause major and non-specific side effects. The main treatment for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is still focused on glucocorticoids and immunosuppressants which have wide-ranging side effects so that long-term use will cause serious problems in SLE sufferers and even death. Nigella sativa extract is a plant with anti-inflammatory effects that can modulate the immune system in other autoimmune diseases but has not been studied in SLE. With the active component of thymoquinone (TQ) which can regulate pro-inflammatory cytokines and autoantibodies, giving an affordable N.sativa extract to lupus sufferers is expected to be able to prevent the progression of lupus with minimal side effects. This research was a true experimental in vivo research using BALB / c mice as research subjects. The research design used a randomized post-test only control group design. The sample was randomized to the initial allocation to the study group randomly, namely the control group (12 rats) and the treatment group (48 rats). After becoming lupus, it randomized again into 4 groups (positive control, placebo, steroid, and N.sativa). A total of 48 female BALB / c mice aged 6-8 weeks with an average body weight of 20-30 grams were randomly divided into two groups, namely the lupus model group: mice were injected with 0.5 ml of pristane intraperitoneally and the negative control group: normal mice without pristane injection or placebo intervention, prednisone, N.sativa extrac. Anti-dsDNA level was checked after 16 weeks. Mice were divided into 5 groups, namely: K (-) (healthy mice), K (+) (induced by pristane (MML) without treatment), Placebo (MML and given 0.2% Na CMC), Steroids (MML and given prednisone 1 mg/kg BW) and N. Sativa (MML and given N.sativa 4.8 g / kg BW or the equivalent of thymoquinone 10.8 mg/kg BW). SLE mice model and negative controls were examined for SLE biomarkers namely anti-dsDNA antibody levels, absolute Treg cell counts, and Interleukin expression (IL-6, IL-17, and IL-23) also kidney damage histopatology. Overall obtained data were compared between negative and positive control groups to determine the effect of the lupus model on biomarkers and kidney damage. Then, it also compared with negative control, positive control, placebo, steroids, and N. Sativa group to determine the treatment effect on biomarkers and kidney damage. Statistical analysis using Statistical Product and Service Solution (SPSS) software version 25. The results showed that the effect of the lupus model on biomarkers and kidney damage was

significantly different from the expression percentage of the cytokines: IL-6 ($P < 0.001$), IL-23 ($P < 0.001$), IL-17 ($P < 0.001$), and anti-dsDNA antibodies ($P < 0.001$), which was higher in the positive control group than the negative control. The percentage number of Treg cells in the negative and positive control groups was also found to be significantly different ($P < 0.001$) with the mean percentage of Treg cells higher in the negative control group compared to the positive control. The result of kidney damage analysis found that the median degree of kidney tissue damage was higher in the positive control group than the negative control ($P < 0.001$). The results of the study on differences in the treatment effect on SLE biomarkers and kidney damage were found to be significantly different ($P < 0.001$) with the information that the expression of the cytokine IL-6 in the steroid group was significantly higher when compared to the *N. Sativa* group ($p < 0.05$). IL-23 expression in the steroid group was significantly higher when compared to the *N. Sativa* group ($p < 0.05$). The percentage of IL-17 expression in the steroid group was significantly higher when compared to the *N. Sativa* group ($p < 0, 05$), The mean absolute number of Treg cells in the *Nigella sativa* group was significantly higher when compared to the placebo group ($p < 0.05$), The anti-dsDNA antibody level in the steroid group was significantly higher when compared to the *N. Sativa* group ($p < 0.05$) and the renal tissue damage degree in the steroid group was significantly higher when compared to the *Nigella sativa* group ($p < 0.05$). This study shows that *Nigella sativa* can inhibit kidney tissue damage in lupus mice by affecting the activity of IL-6, IL-23, IL-17, Treg, and anti-dsDNA antibody. The results of categorical regression analysis showed that the *Nigella sativa* administration effect in inhibiting lupus mice kidney tissue damage through 3 pathways, namely: 1. Decreased IL-23 expression, decreased ds-DNA levels, and inhibited tissue damage, 2. Decreased ds-DNA levels and inhibition of tissue damage, 3. Decreased expression of IL-6 and inhibition of tissue damage. It was found that the *Nigella sativa* effect in inhibiting lupus mice kidney tissue damage was very strong ($B = -0,982$) with the strongest inhibition through IL-23 and ds-DNA pathways ($B = -0,593$). The conclusion of this study shows that the administration of *N. sativa* extract can reduce the expression of IL-6, IL-23, IL-27, and anti-dsDNA antibody levels but increase the absolute number of Tregs in lupus mice model. The administration of *N. sativa* extract also inhibits kidney damage through decreasing IL-23 level which affects the decrease of anti-dsDNA antibodies.