

Khảo sát độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột nhắt trắng của cao chiết lá Sa kê (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, Moraceae)

Võ Thị Thu Hà, Dương Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Lâm Hoàng Vũ, Lê Anh Khang, Võ Hiền Nhật, Dương Thị Ngọc Linh, Nguyễn Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Thùy Trang

Khoa Dược – Trường Đại học Nguyễn Tất Thành
vttha@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tác dụng của lá Sa kê như kháng viêm, chống oxy hóa và ức chế miễn dịch. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu khảo sát độc tính bán trường diễn nhằm cung cấp cơ sở khoa học về tính an toàn của cao chiết lá Sa kê. Độc tính bán trường diễn thực hiện theo “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” của Bộ Y tế và OECD 408. Kết quả cho thấy, ở liều 250 mg/kg và 500 mg/kg cao chiết lá Sa kê, chuột khỏe mạnh, tăng cân đều. Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hoạt tính men gan AST, ALT, ure và creatinin của chuột thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên về mặt vi phẫu có hiện tượng viêm gan và viêm thận khi sử dụng liều cao sau 90 ngày thử nghiệm. Cao chiết lá Sa kê không làm thay đổi đáng kể lên thể trạng chung, công thức máu, chức năng gan, thận của chuột. Tuy nhiên nên thận trọng khi dùng liều cao kéo dài. Nghiên cứu này có thể làm cơ sở khoa học về tính an toàn của cao chiết tạo tiền đề cho các nghiên cứu tác dụng dược lí về sau.

Nhận 19/04/2023
Được duyệt 12/06/2023
Công bố 31/07/2023

Từ khóa
Sa kê, độc tính bán trường diễn, công thức máu, gan, thận

© 2023 Journal of Science and Technology – NTTU

1 Đặt vấn đề

Cây Sa kê (tên khoa học là *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, Moraceae) là một loài cây thân gỗ được trồng nhiều nơi ở nước ta. Trong những năm gần đây, các nhà khoa học đã có nhiều nghiên cứu chứng minh thành phần hóa học cũng như những tác dụng dược lí quan trọng của cây Sa kê (SK). Các nhóm hợp chất có trong bột và cao chiết từ lá cây SK bao gồm: triterpenoid tự do, saponin, flavonoid, polyphenol, hợp chất polyuronic đã được tiến hành xác định [1]. Nghiên cứu về khả năng chống viêm của cao chiết lá SK cũng đã được thực hiện, kết quả cho thấy cao chiết lá SK ức chế độ sưng phù trong phản ứng viêm tới 76,67 % [2]. Dịch chiết lá SK có tác dụng trong việc chống viêm, chống oxy hóa và ức chế miễn dịch trên mô hình chuột nhắt trắng đã được chứng minh

[3]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết lá SK có nhiều tiềm năng để điều trị các bệnh mãn tính trong lâm sàng như bệnh viêm xương khớp. Với mong muốn làm rõ hơn về tính an toàn của cao chiết lá SK khi sử dụng lâu dài, đề tài được thực hiện nhằm xác định độc tính bán trường diễn của cao chiết lá SK trên chuột nhắt trắng từ đó tạo cơ sở cho việc ứng dụng dược liệu này trong trị liệu.

2 Phương pháp

2.1 Động vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng, trưởng thành, (6-8) tuần tuổi, chủng *Swiss albino*, nặng từ (23-25) g, không phân biệt giới tính, khỏe mạnh, không dị tật do Viện vắc xin và Sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp. Chuột được nuôi ở điều kiện bình thường trong 5 ngày cho quen với môi trường trước khi tiến hành thử nghiệm.

2.2 Dụng cụ và thiết bị nghiên cứu

Cân phân tích MS105DU (Mettler-Toledo, Switzerland); tủ sấy UN110 (Memmert, Germany); Máy đo độ ẩm MA37 (Sartorius, Germany); máy xét nghiệm công thức máu bán tự động BC 3000 Plus (Mindray, China); máy xét nghiệm sinh hóa máu BA-88A (Mindray, China).

2.3 Dược liệu nghiên cứu

Lá SK tươi được thu hái tại thành phố Thủ Đức. Lá SK được xử lý bằng cách rửa sạch với nước sau đó được cắt nhỏ và phơi trực tiếp dưới ánh nắng mặt trời đến khi gần khô thì đem sấy và xay nhỏ thành bột. Bột dược liệu được chiết với nước nóng ở nhiệt độ 70 °C. Cô thành cao đặc trên bếp cách thủy ở nhiệt độ 70 °C.



(a) Lá Sa kê (b) Bột lá Sa kê (c) Cao chiết lá Sa kê

Hình 1 Dạng bột và cao chiết từ lá SK tươi

2.4 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt trắng theo phương pháp “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” của Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27-10-2015, hướng dẫn OECD 408 [4, 5]. Chuột được nuôi ở điều kiện thí nghiệm trong 5 ngày, sau đó chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 10 con (5 đực, 5 cái) nuôi riêng lẻ đực, cái trong 2 bocal nhựa. Chuột được chia vào các lô như sau:

Lô kiểm tra các thông số của chuột trước thử nghiệm

Lô sinh lí uống nước cất

Lô cao chiết lá SK ở liều 250 mg/kg [1]

Lô cao chiết lá SK ở liều 500 mg/kg [1]

Chuột ở các lô được cho uống nước cất hoặc mẫu thử trong 90 ngày, 01 lần/ngày vào buổi sáng, thể tích 10 ml/kg/ngày. Liều thử nghiệm của 2 lô cao chiết dựa trên nghiên cứu độc cấp đã được thực hiện [1]. Theo dõi chuột trong thử nghiệm về tình trạng chung (ăn, uống, rụng lông, tính chất phân, số lượng nước tiểu và thể

trọng). Ghi nhận cân nặng của chuột 1 lần/tuần vào ngày thứ 2. Sau 90 ngày, tất cả chuột trong mỗi lô được cho nhịn đói ít nhất 12 giờ, gây mê bằng đá CO₂, mổ nhanh lấy máu tim xét nghiệm các chỉ số huyết học bằng máy xét nghiệm công thức máu bán tự động BC 3000 Plus, chỉ số sinh hóa (AST, ALT, ure, creatinin) bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động BA-88A. Sau đó chọn ngẫu nhiên 6 chuột (3 đực, 3 cái) ở mỗi lô tiến hành quan sát đại thể, ghi nhận màu sắc, tình trạng bề mặt, tổn thương. Cho gan, thận vào dung dịch formol 10 %, làm xét nghiệm vi thể sau khi nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) bằng kính hiển vi quang học. Chỉ tiêu đánh giá: so sánh tình trạng chung, cân nặng, công thức máu, quan sát đại thể và vi phẫu gan, thận của lô thử nghiệm với lô sinh lí sau 90 ngày.

2.5 Xử lý kết quả và phân tích thống kê

Kết quả của các thử nghiệm trên chuột nhắt được trình bày dưới dạng trung bình \pm sai số chuẩn của giá trị trung bình. Dùng phép kiểm Kruskal-Wallis và Mann-Whitney sử dụng phần mềm SPSS (phiên bản 26) để so sánh sự khác biệt giữa các lô thử nghiệm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

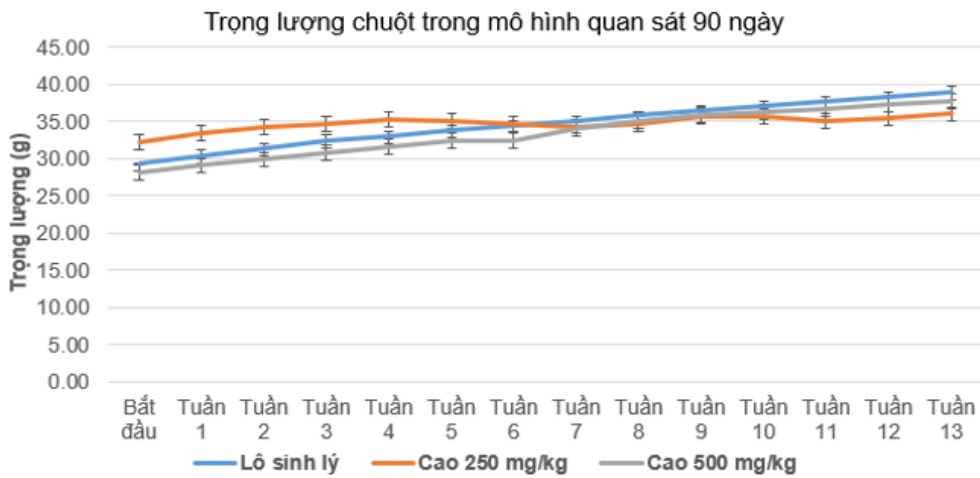
3 Kết quả và thảo luận

3.1 Đánh giá tác động của cao chiết lá SK lên thể trạng chung và trọng lượng chuột.

Trong suốt 90 ngày thử nghiệm, chuột trong các lô đều khỏe mạnh, ăn uống tốt, lông mượt, không có hiện tượng rụng lông hoặc khô cứng, các cơ quan như mắt mũi bình thường, phân khô, nước tiểu bình thường, các cơ quan tiêu hóa, hô hấp, vận động, thần kinh đều bình thường.

Trọng lượng của chuột ở mỗi lô được ghi nhận 1 lần/tuần vào ngày thứ 2. Sau 90 ngày, tác động của cao chiết lá SK lên trọng lượng chuột thử nghiệm được trình bày ở Hình 2.

Trong thử nghiệm quan sát 90 ngày, chuột ở tất cả các lô thử nghiệm đều tăng cân đều trung bình khoảng (1-2) g/ tuần. Trọng lượng của cơ thể chuột ở các lô cao chiết lá SK 250 mg/kg và 500 mg/kg khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lí ($p > 0,05$). Kết quả này chứng tỏ cao chiết lá SK ở cả 2 mức liều không ảnh hưởng đến phát triển cân nặng bình thường của chuột.



Hình 2 Trọng lượng trung bình (g) của chuột trong mô hình thử nghiệm 90 ngày

3.2 Khảo sát ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên chức năng tạo máu của chuột

Ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên chức năng tạo máu của chuột được đánh giá thông qua các thông số về hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Các thông số được lấy sau khi kết thúc thử nghiệm, kết quả được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1 Ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên chức năng tạo máu của chuột

Lô (n = 10)	RBC T/L	HgB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (Pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	PLT (g/L)	WBC (g/L)
Sinh lý	8,68 ± 0,28	13,63 ± 0,48	39,04 ± 3,04	44,7 ± 4,09	15,67 ± 0,22	32,1 ± 0,21	18,1 ± 0,28	669,67 ± 72,56	5,23 ± 0,91
Sa kê 250 (mg/kg)	9,00 ± 0,27	14,21 ± 0,43	44,08 ± 1,22	49,12 ± 0,38	15,74 ± 0,19	29,83 ± 2,40	17,48 ± 0,29	589,33 ± 54,66	3,76 ± 0,62
Sa kê 500 (mg/kg)	8,10 [#] ± 0,20	12,47 [#] ± 0,27	40,17 [#] ± 0,87	49,73 ± 0,39	15,69 ± 0,17	31,65 ± 0,30	18,54 [#] ± 0,30	631,83 ± 44,99	5,31 [#] ± 0,53

Ghi chú: *: p < 0,05 so với lô sinh lý ; #: p < 0,05 so giữa 2 lô cao ở mức liều 250 mg/kg và 500 mg/kg

- RBC (Red blood cell): số lượng hồng cầu
 - HgB (Hemoglobin): huyết sắc tố
 - HCT (Hematocrit): thể tích khối hồng cầu
 - MCV (Mean corpuscular volume): thể tích trung bình hồng cầu
 - RDW (Red cell distribution Width): tỉ lệ phân bố hồng cầu
 - PLT (Platelet count): số lượng tiểu cầu
 - MCH (Mean corpuscular hemoglobin): huyết sắc tố trung bình hồng cầu
 - MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration): nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu
 - WBC (White blood cell): số lượng bạch cầu
- Sau 90 ngày, các chỉ số về số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, thể tích khối hồng cầu, thể tích trung bình của

hồng cầu, huyết sắc tố trung bình của hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố trung bình của hồng cầu, tỉ lệ phân bố hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu của lô cao chiết lá SK liều 250 mg/kg và lô cao liều 500 mg/kg khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý (p > 0,05). So sánh lô cao chiết lá SK giữa 2 mức liều 250 mg/kg và 500 mg/kg kết quả cho thấy số lượng tiểu cầu và bạch cầu của lô cao liều 250 mg/kg đều giảm so với lô 500 mg/kg, tuy nhiên chỉ có số lượng bạch cầu khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Chỉ số về số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit và tỉ lệ phân bố hồng cầu của lô 250 mg/kg lại cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô 500 mg/kg. Các chỉ số còn lại của lô thử ở 2 mức liều 250 mg/kg và 500 mg/kg khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Nhìn chung, sau 90 ngày lô cao liều 250 mg/kg có số lượng hồng cầu tăng, nhưng bạch cầu giảm so với lô cao liều 500 mg/kg. Sự thay

đôi này có thể là do sinh lí bình thường của chuột ở các lô khác nhau. Nhưng cả 2 lô thử nghiệm ở 2 mức liều đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê với lô sinh lí và các thông số về công thức máu vẫn nằm trong giá trị bình thường của chuột [6].

3.3 Khảo sát ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên hoạt tính enzym gan

Các chỉ số AST, ALT của chuột trên mô hình thử nghiệm sau 90 ngày được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2 Chỉ số AST, ALT của chuột sau 90 ngày thử nghiệm

Lô	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
Sinh lí	195,09 ± 20,62	78,22 ± 8,01
Sa kê 250 (mg/kg)	167,54 ± 22,52	71,01 ± 3,17
Sa kê 500 (mg/kg)	167,6 ± 32,89	76,08 ± 7,98

Sau 90 ngày, tất cả các chuột ở lô dùng cao chiết lá Sa kê liều 250 mg/kg và 500 mg/kg đều có chỉ số AST và ALT thấp hơn so với lô sinh lí, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi so sánh giữa 2 lô cao chiết SK ở 2 mức liều, chỉ số AST và ALT cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và các giá trị AST, ALT đều nằm trong khoảng bình thường của chuột [6].

3.4 Khảo sát ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên chức năng thận

Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên chức năng thận của chuột thông qua các chỉ số ure và creatinin được thể hiện ở Bảng 3.

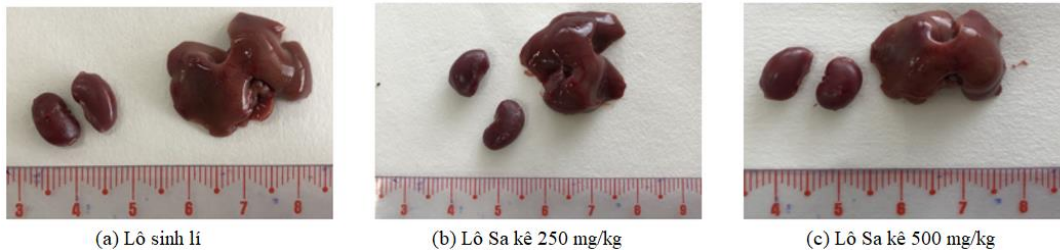
Bảng 3 Chỉ số ure và creatinin của chuột sau 90 ngày thử nghiệm

Lô	Ure (mmol/L)	Creatinin (μ mol/L)
Sinh lí	7,65 ± 0,64	50,11 ± 1,95
Sa kê 250 (mg/kg)	6,4 ± 0,39	50,53 ± 0,93
Sa kê 500 (mg/kg)	8,9 ± 0,5	53,23 ± 0,73

Kết quả cho thấy sau 90 ngày thử nghiệm, chỉ số ure và creatinin của lô dùng cao liều 500 mg/kg tăng nhẹ, còn chỉ số ure ở lô dùng cao liều 250 mg/kg giảm nhẹ so với lô sinh lí nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi so sánh giữa 2 mức liều của cao chiết lá SK, chỉ số ure và creatinin trên chuột cũng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy sau 90 ngày thử nghiệm, các giá trị ure và creatinin đều nằm trong giới hạn bình thường của chuột [6].

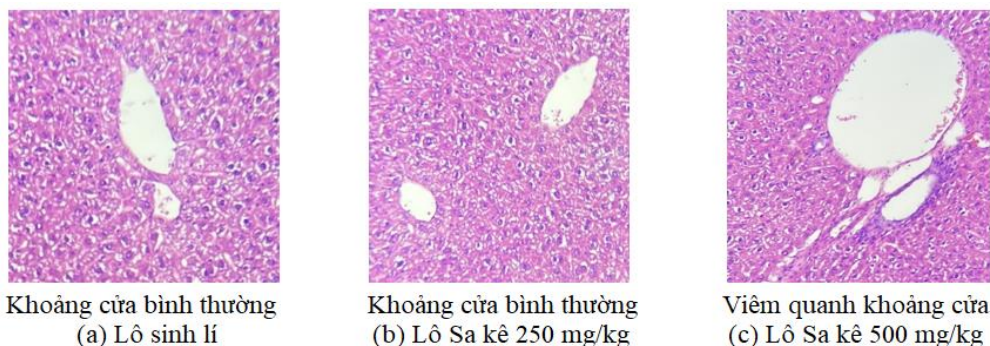
3.5 Khảo sát ảnh hưởng của cao chiết lá SK lên đại thể và vi thể mô gan và thận

Về đại thể, sau 90 ngày thử nghiệm, chuột được tiến hành giải phẫu mô bệnh học để quan sát các cơ quan gan và thận. Kết quả cho thấy cơ quan gan, thận của chuột ở lô sinh lí và các lô cao đều bình thường, không có dấu hiệu xung huyết hay dấu hiệu bị tổn thương. Gan có màu màu đỏ tươi, bề mặt láng mịn, không phù nề hay sưng huyết, dịch mật vàng trong, túi mật bình thường. Thận có màu màu hồng bình thường, không phì đại (Hình 3).



Hình 3 Đại thể gan và thận của chuột ở các lô

Mô gan và thận của chuột ở các lô được xét nghiệm mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin-Eosin. Hình ảnh kết quả phân tích vi thể cấu trúc mô gan với độ phóng đại 100 lần ở các lô thử nghiệm được trình bày ở Hình 4.

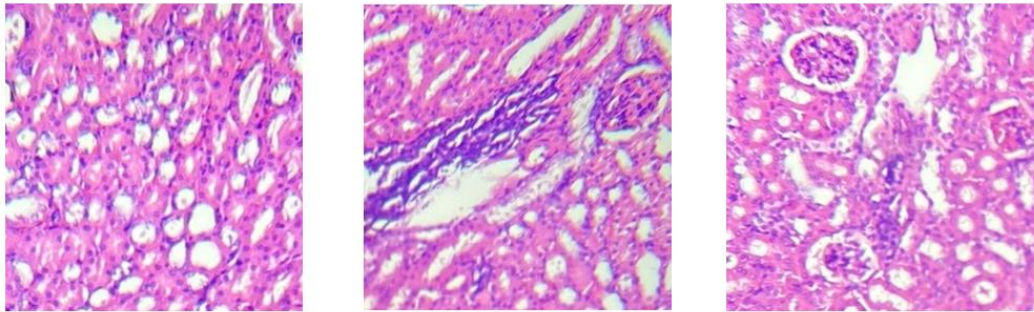


Hình 4 Vi thể cấu trúc tế bào gan của chuột ở các lô sau 90 ngày thử nghiệm

Kết quả cho thấy không có hình ảnh bất thường về mô bệnh học gan, không có hiện tượng viêm hoặc hoại tử quanh khoảng cửa ở lô chuột sinh lí (6/6 mẫu giải phẫu) và lô uống cao SK liều 250 mg/kg (6/6 mẫu giải phẫu). Cấu trúc của tế bào gan, mao mạch nan hoa và tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy không bất thường. Riêng ở lô SK dùng liều 500 mg/kg xuất hiện viêm quanh khoảng

cửa ở 3/6 mẫu giải phẫu. Như vậy cao chiết SK có thể gây tổn thương gan nhẹ khi dùng liều cao sau 90 ngày thử nghiệm.

Hình ảnh kết quả phân tích vi thể cấu trúc mô thận với độ phóng đại 100 lần ở các lô thử nghiệm được trình bày ở Hình 5 và Bảng 4.



Mô thận bình thường

Viêm ống thận

Viêm cầu thận

Hình 5 Vi thể cấu trúc tế bào thận của chuột sau 90 ngày thử nghiệm

Bảng 4 Kết quả vi thể cấu trúc tế bào thận

Lô	Vi thể cấu trúc tế bào thận	
	Bình thường	Viêm cầu thận – viêm ống thận
Sinh lí	3	3
Sa kê 250 (mg/kg)	4	2
Sa kê 500 (mg/kg)	1	5

Kết quả cho thấy ở lô sinh lí, lô SK 250 mg/kg và lô SK 500 mg/kg đều có các mẫu có hiện tượng viêm ở ống thận hoặc cầu thận với tỉ lệ 3/6 (lô sinh lí), 2/6 (lô SK liều 250 mg/kg), 5/6 (lô SK liều 500 mg/kg). Điều này có thể được giải thích là do thời gian nuôi thử nghiệm kéo dài 90 ngày nên tuổi thọ của chuột lớn. Do đó cả chuột sinh lí và chuột ở các lô thử nghiệm có thể bị viêm thận nhẹ do tình trạng bị lão hóa. Tuy nhiên số mẫu có hiện tượng viêm thận ở lô SK liều 500 mg/kg (chiếm tỉ lệ 83,33 %) nhiều hơn so với lô sinh lí (chiếm tỉ lệ 50 %) và lô SK liều 250 mg/kg (chiếm tỉ lệ 33,33 %). Do đó nên cân nhắc khi sử dụng cao chiết SK liều cao kéo dài vì có thể ảnh hưởng làm tăng tình trạng viêm thận trên mô hình thử nghiệm.

Trong một nghiên cứu khảo sát độc cấp đã chứng minh cao chiết nước lá SK được xếp loại 5 trong bảng phân loại độc tính: hầu như không độc [1]. Tuy nhiên tính đến thời điểm hiện tại chưa có tài liệu nào công bố

chính xác về độc tính của cao chiết lá SK khi sử dụng lâu dài. Do đó, kết quả khảo sát độc tính bán trường diễn của cao chiết lá SK tạo cơ sở khoa học về tính an toàn của cao chiết, tạo tiền đề cho các nghiên cứu tác dụng dược lí về sau.

4 Kết luận

Kết quả của nghiên cứu cho thấy cao chiết lá SK liều 250 mg/kg và 500 mg/kg không gây ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, các chỉ số sinh hóa máu liên quan đến chức năng gan và thận (hoạt tính ALT, AST và nồng độ urê, creatinin huyết). Quan sát đại thể các cơ quan cũng như phân tích vi thể gan, thận sau 90 ngày uống cao liên tục ở liều 250 mg/kg không ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể gan, thận của chuột thử nghiệm. Tuy nhiên, không nên lạm dụng quá liều vì xuất hiện hiện tượng viêm gan và viêm thận nhẹ về mặt vi phẫu khi sử dụng cao chiết lá SK liều 500 mg/kg trong thời gian dài trên mô hình thử nghiệm. Kết quả của đề tài tạo cơ sở khoa học về tính an toàn của cao chiết lá SK, từ đó định hướng cho các nghiên cứu sâu hơn về các dạng chế phẩm tự nhiên nhằm hỗ trợ bệnh nhân trong điều trị các bệnh mãn tính.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ – Đại học Nguyễn Tất Thành, mã đề tài 2022.01.101/HĐ-KHCN.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Kỳ Duyên và cộng sự. (2020). Khảo sát thành phần hóa thực vật và độc tính cấp của cao chiết lá Sa kê (*Artocarpus altilis* Moraceae). *Tạp chí Khoa học và Công nghệ – Đại học Nguyễn Tất Thành*, 11, tr 56-60.
2. Riasari H. et al. (2019). Anti-Inflammatory Activity of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg in Wistar Male Rats. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*. 4 (1), pp. 22-26.
3. Palupi D. H. S. et al. (2020). Leaf extract of *Artocarpus altilis* [Park.] Fosberg has potency as antiinflammatory, antioxidant, and immunosuppressant. *Rasayan Journal of Chemistry*. 13 (01), pp. 636-646.
4. Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*. Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.
5. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (1998). 408: Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. *OECD Guidelines for Testing of Chemicals*, Section 4
6. Suckow M.A., Danneman P., Brayton C. (2001). *The laboratory mouse*. CRC Press Inc., USA

Study on semi-chronic toxicity of oral administration of extract of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, Moraceae in mice

Võ Thị Thu Hà, Dương Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Lâm Hoàng Vũ, Lê Anh Khang, Võ Hiền Nhật,
Dương Thị Ngọc Linh, Nguyễn Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Thùy Trang
Pharmacy Faculty of Nguyen Tat Thanh University
vttha@ntt.edu.vn

Abstract Many studies have demonstrated the effects of breadfruit leaf extract such as anti-inflammatory, antioxidant and immunosuppressive. The aim of this work was to study on the semi-chronic toxicity of oral administration of the extract of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, Moraceae in mice to assess its safety. The hot water extraction method was conducted to obtain the extract. Repeated dose 90-day – oral semi-chronic toxicity study in mice was investigated based on “Guidelines for preclinical and clinical trials of traditional medicines and herbal medicines” of Ministry of Health and OECD 408 guidance. At the doses of 250 mg/kg and 500 mg/kg (breadfruit extract/ mouse body weight), mice were healthy and their weight increased weekly. The indices of RBC, WBC, platelets, liver enzymes (ALT, AST), serum urea and creatinine levels did not significantly change. However, at the higher dose (500 mg/kg) there were hepatitis and nephritis in histology on experimental mice after 90 days. The breadfruit extract did not significantly change general physiology, complete blood count, liver and kidney function of mice. However, prolonging overdose is not recommended. The results of this study provide information on the safety of breadfruit extract. This would be useful for further study in pharmacology.

Keywords *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, semi-chronic, complete blood count, liver, kidney.