

Studi Histopatologi Lambung pada Tikus Putih yang Diberi Madu sebagai Pencegah Ulkus Lambung yang Diinduksi Aspirin

RAHMI MUSTABA,
IDABAGUS OKA WINAYA, I KETUTBERATA

Laboratorium Patologi Sistemik
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana.
Jl.P.B.Sudirman Denpasar Bali tlp. 0361-223791
Email: rahmimustaba@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan post test only controlled group design. Sampel berupa hewan tikus berjenis kelamin jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan \pm 20 gram. Sampel sebanyak 16 ekor dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Teknik sampling yang digunakan adalah accidental sampling. Hari ke-8, tikus dikorbankan dengan cara euthanasia dengan ether, organ lambung diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histology dengan metode blok paraffin dan pengecatan Hematoksilin Eosin (HE). Gambaran histopatologi lambung diamati dan dinilai berdasarkan kerusakan histologis yang berupa nekrosis dan peradangan. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji statistic Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney = 0,05).

Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara keempat kelompok perlakuan. Hasil uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan yang bermakna antara KK dan KP1, KK dan KP2, KK dan KP3, KP1 dan KP3 serta KP2 dan KP3. Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna antara KP1 dan KP2.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terbukti adanya efek proteksi dari madu terhadap lambung yang berupa pengurangan derajat

kerusakan sel lambung tikus yang diinduksi oleh aspirin. Efek proteksi madu terhadap kerusakan sel lambung yang ditimbulkan oleh aspirin dapat diamati secara jelas pada dosis II yaitu 2 mL/200 gram BB tikus yang terdapat pada kelompok perlakuan II.

Kata kata kunci: madu, aspirin, ulkus, lambung, tikus

PENDAHULUAN

Salah satu dari keanekaragaman hayati yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah madu. Sejak dahulu madu sudah banyak digunakan oleh para ahli kedokteran untuk menyembuhkan beberapa penyakit. Penelitian yang dilakukan oleh Ali dengan menggunakan madu sebagai obat pada tikus yang terkena ulkus lambung akibat pemberian aspirin menunjukkan bahwa angka kesembuhan ulkus lambung tersebut mencapai 80%. Ali menduga kemampuan madu sebagai obat ulkus lambung ini karena kekentalan madu yang mampu menjadi pelapis dan adanya senyawa-senyawa dalam madu yang mampu meningkatkan pembentukan granulasi sel-sel di lambung.

Aspirin atau acetyl salicylic acid yang termasuk dalam golongan salisilat merupakan salah satu jenis *non steroidal anti-inflammatory drugs* atau NSAIDs yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang (Pradhan, *et al.*, 1993). Efek farmakologi aspirin antara lain analgesik (melawan sakit dan nyeri), antipiretik (menurunkan demam), anti inflamasi serta anti koagulan (Koester, 2007). Aspirin juga merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan di dunia. Diperkirakan penggunaan aspirin di Amerika mencapai 30 milyar tablet aspirin (40 ton per hari). Karena aspirin dijual secara bebas dan tersebar luas dimasyarakat untuk pengobatan sendiri, maka kemungkinan untuk terjadi keracunan aspirin akan lebih besar. Overdosis aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Tingkat kematian pada overdosis akut mencapai 2% dan pada overdosis kronik mencapai 25% akan lebih berat dampaknya pada anak-anak. Toksisitas sedang terjadi pada dosis <300 mg/kg BB dan toksisitas berat terjadi pada dosis 300 – 500 mg/kg BB. Sedangkan dosis lethal apabila digunakan

pada dosis >500mg/kg BB (Van Heijst, 2006). Overdosis aspirin berefek tinnitus, nyeri abdominal, hipokalemi, hipoglikemi, pireksia, hiperventilasi, disritmia, hipotensi, halusinasi, gagal ginjal, kejang, koma, dan kematian (Van Heijst, 2006). Aspirin menyebabkan pengelupasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam (Koester, 2007). Mekanisme kerja aspirin terutama menekan produksi prostaglandin dan tromboksan (Underwood, 1999).

MATERI DAN METODE

Materi

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain: Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar, dengan berat ± 200 gram. Bahan utama untuk perlakuan adalah madu dan aspirin. Bahan Lain yang digunakan adalah kapas, alkohol, larutan Netral Buffer Formalin 10 % untuk fiksasi, bahan pembuatan preparat histopatologi seperti alkohol, xylol, paraffin, gliserin, dan hematoksin eosin (HE)

Kandang tikus yang berupa bak plastik bertutup kawat dan diberi alas serbuk gergaji serta dilengkapi dengan tempat makan dan minum. Spoit, ember, timbangan untuk menimbang berat tikus, alat bedah, tempat jaringan, *tissue processor*, mikroskop cahaya, mikrotom, *waterbath*, gelas obyek, dan gelas penutup.

Metode

Menyiapkan Madu

Madu yang digunakan dalam penelitian ini adalah madu murni yang terstandar sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI) dengan nama dagang Madu Al -Ghuroba. Dosis yang diberikan ditentukan berdasarkan hasil konversi dari manusia ke tikus yang setara dengan pemberian 1 sendok makan penuh (15mL) dan 2 sendok makan penuh (30mL) pada orang dewasa dengan berat badan 70 kg. Pada manusia, konsumsi madu untuk pencegahan penyakit adalah 1-2 kali / hari 1 sendok makan (Suranto, 2007). Dosis pemberian madu ini dibedakan dalam 3 dosis , yaitu 0,25 mL/200 gram BB tikus ; 0,5mL/200 gram

BB tikus dan 0,75mL/200 gram BB tikus . Masing masing dosis yang disondekan tersebut adalah madu yang telah diencerkan dengan aquadest menjadi volume 0,2 mL dan 0,4 mL. Madu dosis I diberikan sehari sekali selama 7 hari berturut turut pada kelompok perlakuan I. Madu dosis II diberikan sehari sekali selama 7 hari berturut-turut pada kelompok perlakuan II, dan madu dosis III diberikan sehari sekali selama 7 hari berturut-turut pada kelompok perlakuan III.

Perhitungan dosis madu :

a) Dosis I setara dengan dosis untuk manusia yaitu 15 mL.

Nilai konversi x 15 mL madu = 0,018 x 15ml madu = 0,25ml madu

Pengenceran madu : 2,5ml madu + aquadest =10 ml larutan madu

Jadi dalam 1 ml larutan mengandung 0,25 ml madu

Madu yang disondekan adalah madu yang telah diencerkan.Jadi madu yang akan disondekan pada tikus dengan berat badan 200 gram adalah 1 ml yang diberikan selama 7 hari berturut-turut

b) Dosis II madu adalah 2x dari madu dosis I

2 x 0,25ml madu = 0,5 ml

2 x 1 larutan madu =2 ml

Madu dosis ke II ini akan diberikan berturut turut selama 7 hari dengan dosis 2 ml

c) Dosis III madu adalah 3x dari madu dosis I

3 x 0,25ml madu = 0,75ml

3 x 1ml larutan = 3 ml

Madu dosis ke III ini akan diberikan berturut –turut selama 7 hari dengan dosis 3 ml

Menyiapkan Sampel Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan sampel penelitian yang digunakan 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) berumur 2-3 bulan, dengan berat \pm 200 gram, dan diberi pakan standar serta minum *ad libitum*. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor tikus.

Teknik sampling yang dipakai adalah *amlidental sampling*. Sampel diperoleh dengan mengambil begitu saja subyek penelitian yang ditemui dari populasi yang ada.

Pengelompokan subjek dilakukan secara random :

- a. KK sebagai kelompok kontrol diberi aquadest per oral 1 ml/200g BB tikus selama 7 hari berturut-turut dan pada hari 6 dan 7 diberi Aspirin 150mg/kg BB tikus.
- b. KP1 sebagai kelompok perlakuan I, diberilarutan madu per oral dosis I yaitu 1ml/200 gram BB tikus berturut turut selama 7 hari, dimana hari ke 6 dan 7 juga diberikan Aspirin 150mg/kg setelah 1 jam pemberian madu.
- c. KP2 sebagai kelompok perlakuan II, diberilarutan madu per oral dosis II yaitu 2ml/200 gram BB tikus berturut turut selama 7 hari, dimana hari ke 6 dan 7 juga diberikan Aspirin 150mg/kg setelah 1 jam pemberian madu.
- d. KP3 sebagai kelompok perlakuan III, diberilarutan madu per oral dosis III yaitu 3ml/200 gram BB tikus berturut turut selama 7 hari, dimana hari ke 6 dan 7 juga diberikan Aspirin 150mg/kg setelah 1 jam pemberian madu.

Pemberian Aspirin diberikan setelah 1 jam pemberian madu dimaksudkan agar madu terabsorpsi terlebih dahulu. Pada hari ke-8 Tikus dikorbankan dengan euthanasi, lambung diambil kemudian dibersihkan dan diproses untuk pembuatan preparat histopatologi.

Pembuatan Preparat histopatologi organ lambung

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: orga lambung difiksasi dengan menggunakan larutan Netral Buffer Formalin 10% selama minimal 24 jam. Kemudian jaringan dipotong-potong dan dimasukkan ke dalam wadah spesimen yang terbuat dari plastik. Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi pada konsentrasi alkohol bertingkat yaitu alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolut I, absolut II masing-masing 2 jam. Lalu dilakukan penjernihan dengan xylol kemudian pencetakan menggunakan parafin sehingga

tercetak di dalam blok-blok parafin dan disimpan dalam lemari es. Blok-blok parafin tersebut kemudian di potong tipis 6-8 μm menggunakan mikrotom. Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60°C (*waterbath*) untuk meregangkan agar jaringan tidak berlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan pada gelas objek untuk dilakukan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (HE).

Pada pewarnaan HE, sediaan preparat pada gelas objek direndam dalam xylol 1 dan 2 selama masing-masing dua menit untuk dilakukan deparafinasi kemudian rehidrasi dengan perendaman secara berturut dalam alkohol absolut, alkohol 95%, dan alkohol 80% masing-masing selama dua menit, lalu dicuci dengan air mengalir. Pewarnaan snegan Hematoksilin dilakukan selama 8 menit, selanjutnya dibilas dengan air mengalir, lalu dicuci dengan Lithium karbonat selama 15-30 detik, dibilas dengan air mengalir, serta diwarnai dengan Eosin selama 2-3 menit. Sediaan yang diwarnai eosin dicuci dengan air mengalir lalu dikeringkan. Sediaan dimasukkan kedalam alkohol 95% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 kali celupan, lalu ke dalam alkohol absolut 2 selama 2 menit. Selanjutnya ke dalam xylol 1 selama 1 menit dan xylol 2 selama 2 menit. Sediaan kemudian ditetaskan dengan perekat permount dan ditutup dengan gelas penutup dan selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop.

Standarisasi pemeriksaan preparat histopatologi organ lambung

Pemeriksaan preparat histopatologi lambung masing-masing dilakukan 5 lapang pandang mikroskop, masing-masing pada pembesaran 100x dan 400x. Perubahan histopatologi yang diamati berupa adanya nekrosis dan infiltrasi sel radang. Variabel perubahan histopatologi lambung yang diamati kemudian diskoring sebagai berikut:

- a) *Variabel skoring histopatologi untuk nekrosis sel lambung :*
- 0 : nekrosis tidak ada
 - 1 : nekrosis setempat (fokal)
 - 2 : nekrosis merata (difusa)

- b) Variabel skoring histopatologi untuk infiltrasi sel radang :*
0. : sel radang tidak ada
 1. : sel radang ada sedikit (ringan)
 2. : sel radang menyebar (multifokal)

Variabel Penelitian

Variabel Bebas

Pemberian madu pada tikus putih terdiri dari 3 tingkatan dosis 1 ml; 2 ml, 3ml yang diberikan selama 7 hari. Madu yang digunakan dalam penelitian ini adalah madu murni yang terstandar sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI) dengan nama dagang Madu Al-Ghuroba'.

Variabel Tergantung

Variabel tergantung adalah perubahan histopatologi organ lambung. Variabel yang diamati adalah struktur histopatologi jaringan lambung kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pengamatan perubahan histopatologi dilakukan dengan cara membandingkan struktur histopatologi kelompok perlakuan, dan kontrol berdasarkan adanya nekrosis, dan infiltrasi sel-sel radang. Pemeriksaan preparat dilakukan dengan lima lapang pandang mikroskopik.

a. Variabel Kendali

Umur, berat badan, pakan, minum dan jenis kelamin.

b. Variabel Rambang

Tikus dan Infeksi subklin

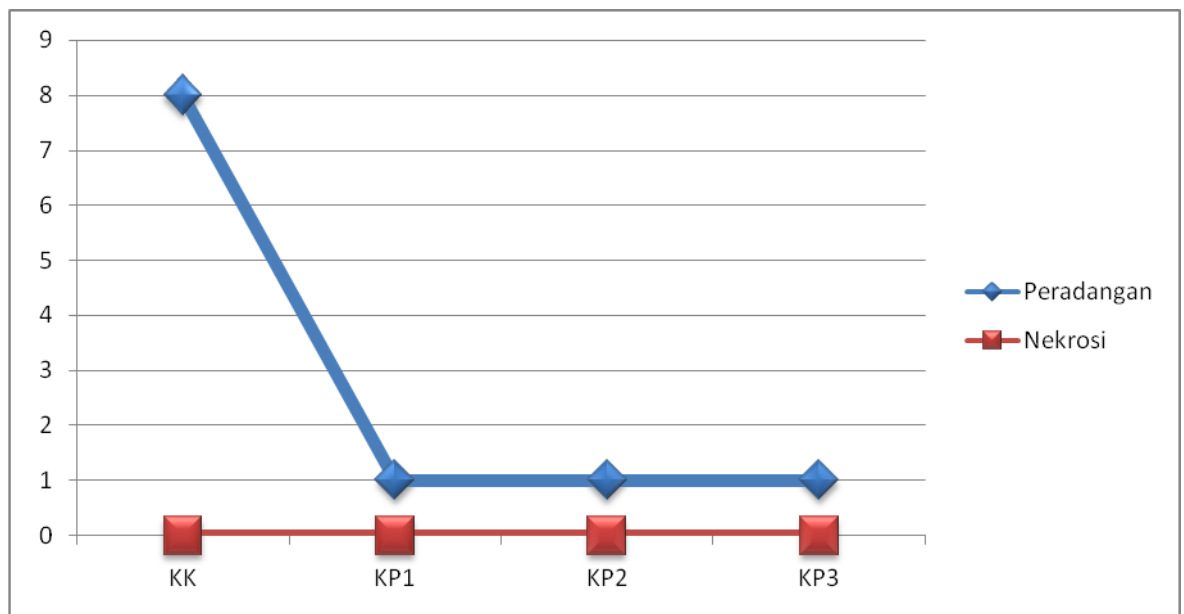
Data yang didapat dianalisis secara statistik dengan SPSS (Statistical Product and Service Solution) 17.0 for Windows menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan di antara kelompok perlakuan. Jika terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui letak perbedaan terdapat di antara kelompok yang mana. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $\alpha = 0,05$.

HASIL PEMBAHASAN

Hasil

Setelah dilakukan penelitian tentang studi histopatologi lambung tikus yang diberi madu sebagai pencegah ulkus lambung yang diinduksi aspirin didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok. Data hasil pengamatan untuk masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan I, kelompok perlakuan II, dan kelompok perlakuan III disajikan pada Grafik 4.1.

Grafik 4.1 Derajat kerusakan histology lambung pada setiap kelompok



Dari grafik di atas dapat dilihat bahwa kelompok kontrol (KK) memiliki jumlah nilai peradangan paling banyak yaitu 8, sedangkan untuk kelompok perlakuan 1 (KP1) hanya memiliki 1 nilai peradangan, begitupun dengan KP2 dan KP3. Untuk nilai nekrosis, kelompok kontrol dan perlakuan mempunyai nilai yang sama, yaitu 0.

Data yang diperoleh dari pengamatan secara makroskopis diuji dengan uji statistik menggunakan program SPSS ver.17. Uji statistik yang digunakan adalah Uji Kruskal-Wallis dan Uji Mann Whitney

Dari hasil analisis statistik dengan uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai P untuk peradangan adalah 0,014 (signifikan). Nilai ini $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata peradangan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Adapun data mengenai perhitungan uji Kruskal-Wallis dengan program SPSS dapat dilihat pada lampiran.

Karena terdapat perbedaan yang bermakna di antara empat kelompok sampel, maka uji statistik dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Dari hasil uji Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$) terdapat perbedaan yang bermakna antara KK dan KP1, KK dan KP2, KK dan KP3. Sedangkan untuk KP1 dan KP2, KP2 dan KP3, serta KP1 dan KP3 tidak ada perbedaan bermakna. Adapun data mengenai perhitungan uji Mann-Whitney dengan program SPSS dapat dilihat pada lampiran.

Dari terlihat bahwa antara KK dan KP1 didapat nilai $p < 0,05$ yaitu 0,01 sehingga hipotesis kerja diterima. Jadi terdapat perbedaan bermakna antara KK dan KP1. Hasil yang sama juga terlihat antara KK dan KP2, KK dan KP3, sedangkan pada KP1 dan KP3 serta KP2 dan KP3 tidak ada perbedaan bermakna.

Pembahasan

Sesuai hasil analisa data diatas, kelompok kontrol (KK) memiliki kerusakan sel paling berat karena kelompok ini hanya mendapat perlakuan dengan aspirin dosis toksik dan tidak mendapat larutan madu sebagai efek protektor pada lambung. Pada kelompok ini didapatkan semua sampel terdapat infiltrasi sel radang yang menyebar. Akumulasi aspirin pada lambung merintangi semua mekanisme pertahanan lambung. Aspirin menyebabkan kerusakan pada saluran pencernaan melalui beberapa mekanisme antara lain menurunkan jumlah prostaglandin mukosa, mengurangi aliran darah ke mukosa dan menstimulasi aktivasi neutrofil dan apoptosis. Ketika pertahanan lambung turun, asam-asam lambung akan merusak mukosa lambung yang sensitif dan menyebabkan ulkus (Spechler, 2004).

Hasil uji statistik pu menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P). Hasil penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa pemberian aspirin dengan dosis

150 mg/gram BB pada kelompok perlakuan dapat menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal. Hasil penelitian ini juga mendukung hasil penelitian terdahulu mengenai efek iritasi aspirin terhadap mukosa gaster oleh Douthwaite dan Lintott.

Sedangkan pada kelompok perlakuan KP I, KP2 dan KP3, yaitu kelompok yang mendapatkan pemberian aspirin dan larutan madu dosis yang berbeda-beda yaitu 1ml;2ml dan 3ml didapatkan hasil yang sama pada ketiga perlakuan ini, yaitu adanya peradangan ringan pada kelompok ini. Dan tidak ada perbedaan signifikan antara KP1, KP2 dan KP3. Secara keseluruhan terlihat bahwa pemberian madu efektif dalam mengurangi timbulnya ulkus peptikum pada lambung.

Berdasarkan analisis di atas dapat diduga perbedaan derajat kerusakan pada mukosa lambung karena adanya kandungan madu yang membantu menjaga pertahanan mukosa lambung, sehingga kerusakan mukosa pada lambung tikus tidak terlalu parah. Dengan adanya madu dapat membantu mengurangi terjadinya ulkus peptikum pada lambung. Madu dapat menyembuhkan ulkus peptikum melalui 2 efek, yaitu efek lokal dan efek umum.

Madu menurunkan edema (pembengkakan sekitar jaringan, suatu bentuk inflamasi) dan merangsang pembentukan granulasi jaringan sehat (Molan, 2002). Madu merangsang pertumbuhan sel-sel epitel juga perbaikan permukaan sel pada mukosa lambung, yang tidak dapat dibantu oleh prostaglandin. Hidrogen peroksida merangsang pertumbuhan sel yang bertanggung jawab dalam pergantian jaringan yang rusak. Perbaikan jaringan juga disebabkan oleh rangsangan pada suplai darah (Molan, 2002). Hidrogen peroksida juga merangsang perkembangan pembuluh darah baru, kunci utama pada regenerasi jaringan. Hidrogen peroksida sebagai penyampai pesan antara tipe sel aktif yang berbeda dalam sistem imun tubuh yang merespon infeksi dan mengaktifkan protein enzim pencernaan di dalam pembuluh darah dalam proses penyembuhan (Molan, 2002). Dalam perbaikan sel juga diperlukan protein. Kadar protein dalam madu relatif kecil, sekitar 2,6%. Namun kandungan asam aminonya cukup

beragam, baik asam amino esensial maupun non-esensial. Asam amino tersebut mensuplai sebagian keperluan protein tubuh (Sihombing, 2005).

Terjadinya ulkus peptikum pada lambung dapat merangsang terjadinya proses inflamasi. Konsekuensi serius dari inflamasi adalah terbentuknya radikal bebas di jaringan yang merupakan efek samping dari aktifitas fagosit pada proses inflamasi. Radikal bebas dibentuk oleh aktifitas enzim xanthin oksidase dalam jaringan, terbentuk selama kehabisan oksigen, menghasilkan superoksida dari oksigen ketika tersedia lagi. Jenis kerusakan ini meliputi bentuk dari ulkus peptik, dan telah ditemukan pada lambung tikus. Sebagai catatan, radikal bebas dapat mempercepat inflamasi, dan inflamasi akan meningkatkan radikal bebas, kemudian memperkuat terjadinya respon inflamasi (Molan, 2002).

Proses reaktif ini dapat merusak protein, asam nukleat, sel lemak, serta merusak jaringan. Radikal bebas mengikat lebih banyak leukosit ke dalam sel radang sebagai hasil dari aktivasi faktor NF-kB yang mendorong produksi dari cytokines IL-1, IL-8, dan TNF yang menyebabkan reaksi inflamasi. Hasil kerusakan ini dapat diturunkan baik dengan menghambat radikal oksigen itu sendiri atau menghambat respon inflamasi yang meningkat karena radikal bebas (Molan, 2002).

SIMPULAN

Madu dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung tikus yang diinduksi aspirin. Dosis madu 0,25 ml ; 0,5 ml dan 0,75 ml yang diujicobakan dalam penelitian ini dapat menurunkan terjadinya ulkus peptikum pada lambung tikus yang telah diinduksi dengan aspirin. Tidak ada perbedaan efek madu dengan dosis berbeda.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis madu yang lebih bervariasi dan dengan lama pemberian madu yang lebih bervariasi sehingga diketahui dosis dan waktu pemberian yang efektif untuk mencegah kerusakan lambung tikus yang diinduksi aspirin. Perlu dilakukan penelitian lanjutan

menggunakan parameter selain gambaran histopatologis misalnya penelitian madu dengan menggunakan parameter kimiawi untuk melihat perbedaan efek madu dengan efek parameter kimiawi.

DAFTAR PUSTAKA

- Koester MC. An overview of the physiology and pharmacology of aspirin and non steroidal anti-inflammatory drugs.2007 June 10]. Available from: URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov.html>
- Molan,P.C. 2002. *Why Honey is Effective as a Medicine and The Science Underlying It's Effects*. Honey Research Unit, Department of Biological Sciences, University of Waikato, Hamilton, New Zealand (on line) (<http://bio.waikato.ac.nz/honey/publications.shtml#Therapeutic.j> 7 juli 2011)
- Pradhan SN, Maickel RP, Dutta SN. 1993.Pharmacology in medicine: principles and practice. USA: SP Press International Inc : 224.
- Suranto A, *Terapi Madu*. Jakarta : Penebar Swadaya. 2007
- Sihombing,DTH. 2005. *IlmuTernak Lebah Madu*. Gadjah Mada University Press.Yogyakarta.
- Spechler SJ . 2004. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In : Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal & Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management.7th edition.Editors : Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Saunders Philadelphia p. 747. http://www.pgh.or.id/Lambung_per.html
- Underwood JCE.1999. Patologi umum dn sistemik. Volume 2, Edisi 2. Terjemahan oleh: Prof.Dr.Sarjadi, dr.SpPA. Jakarta: EGC, 1999: 432.
- Van Heijst ANP, Van Dijk A. Acetylsalicylic acid [online]. 2000 [cited 2006 August 21]. Available from: URL:<http://www.inchem.org/ipps/acetylsalicylicacid.html>