

بررسی اثر آسپیرین بر میزان خونریزی به هنگام پروب کردن در بیماران مبتلا به ژنژیویت

نادر ایوبیان^{*}، ندا افسر^{**}

^{*} استادیار گروه آموزشی پرودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران
^{**} دندانپزشک

چکیده

بیان مساله: خونریزی به هنگام پروبینگ (Bleeding on Probing (BOP)) برای تشخیص و غربالگری بیماری‌های پرودنتال، ارزیابی نتایج درمان و تعیین پیشرفت بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد. وجود خونریزی در هنگام پروب کردن دال بر التهاب لثه و وجود نداشتن آن نشانه‌ی سلامتی بافت‌های پرودنتال است. آسپیرین به عنوان عامل اثر گذار در افزایش میزان BOP مطرح شده است، که می‌تواند سبب تشخیص بالینی نادرست گردد.

هدف: هدف از این بررسی تعیین اثر آسپیرین بر میزان BOP در بیماران مبتلا به ژنژیویت بود.

مواد و روش: این پژوهش به روش بررسی بالینی تجربی دو سوکور و متقاطع انجام گرفت. شمار 50 نفر از دانشجویان و مراجعه‌کنندگان به واحد دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی که BOP مساوی یا بالای 20 درصد داشتند انتخاب شدند. در روز اول میزان BOP همه‌ی بیماران اندازه‌گیری و ثبت گردید. بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. کپسول‌های دارای آسپیرین 100 میلی‌گرم و پلاسبو با کندهای A و B کد گذاری گردیدند و به صورت تصادفی برای مصرف روزانه یک کپسول به مدت 7 روز به دو گروه داده شد. در روزهای 7 و 14 دوباره BOP بیماران اندازه‌گیری و ثبت گردید. در روز 14، گونه‌ی کپسول‌های مصرفی میان دو گروه مورد و شاهد جا به جا و دوباره در 7 و 14 روز بعد BOP در بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری‌ها با استفاده از روش آماری نشانه‌دار ویلکاکسون مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میزان BOP در گروه شاهد و مورد در روز اول به ترتیب 49 ± 17 و 47 ± 15 درصد ($p = 0/3$)، در روز هفتم به ترتیب 49 ± 18 و 50 ± 21 درصد ($p = 0/7$) و در روز چهاردهم در دو گروه به ترتیب 46 ± 19 و 49 ± 17 درصد گزارش شد ($p = 0/9$). در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی اختلاف آماری معناداری میان گروه شاهد و مورد از لحاظ میزان BOP وجود نداشت. همچنین در هیچ یک از گروه‌های شاهد و مورد، اختلاف معنادار میان روزهای هفتم و چهاردهم از لحاظ میزان BOP مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: مصرف آسپیرین با دوز پایین 100 میلی‌گرم به مدت 7 روز در افرادی که ژنژیویت دارند، در مقایسه با پلاسبو، تاثیری در افزایش BOP در بیماران مبتلا به ژنژیویت ندارد.

واژگان کلیدی: ژنژیویت، آسپیرین، نمایه‌ی پرودنتال، خونریزی به هنگام پروبینگ

درآمد

نمایه‌ی خونریزی از لثه برای غربالگری ژنژیویت، پرودونیت، تعیین شیوع بیماری، ارزیابی نتایج درمان و تعیین پیشرفت بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد (1 و 2).

نمایه‌ی خونریزی به هنگام پروب کردن (BOP) در صورتی که به صورت استاندارد انجام گیرد، نمایه‌ی قابل اعتمادی برای نشان دادن وضعیت سلامتی بافت‌های پرودنتال است (3). در نواحی که در معاینه‌های پی‌پی در روند فاز نگهدارنده دارای خونریزی باشند، در مقایسه با نواحی که خونریزی ندارند، سه برابر بیشتر احتمال از دست دادن اتصالات (Attachment Loss) وجود دارد (4) و همچنین وجود BOP مساوی یا کمتر از 20 درصد در طی فاز نگهدارنده همراه با خطر کمتر عود بیماری و از دست دادن اتصالات پرودنتال است (5).

عامل اصلی در خونریزی به هنگام پروب کردن، التهاب بافت همبندی دیواره‌ی سالکوس یا پاکت پرودنتال بوده، ولی عوامل دیگری به غیر از التهاب لثه می‌توانند به خونریزی به هنگام پروب کردن منجر شوند. با توجه به اهمیتی که BOP در ارزیابی‌های بالینی و پژوهش‌های بالینی به عنوان یک علامت التهاب لثه و فعالیت بیماری داراست (1 و 2) بنابراین، درک عواملی که می‌توانند در این علامت بالینی تاثیر گذار باشند دارای اهمیت است. اسپیرین توسط انجمن قلب آمریکا به عنوان یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی کاربرد وسیعی دارد. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند، که تنها مصرف اسپیرین 325 میلی‌گرم در افراد مبتلا به ژنژیویت می‌تواند سبب افزایش میزان BOP شود و میزان BOP آغازین عامل اثر گذار مهمی در افزایش BOP است. به عبارتی اگر BOP بیمار پیش از مصرف اسپیرین بیشتر از 20 درصد باشد، احتمال افزایش BOP در صورت مصرف اسپیرین بیشتر خواهد بود. در حالی که در گزارشی آشکار شده است، که دوزهای پایین اسپیرین نیز، که برای پروفیلاکسی بیماری‌های قلبی-عروقی پیشنهاد می‌شود (6)، می‌تواند در بیماران مبتلا به ژنژیویت BOP را افزایش دهد. توجه نکردن به نقش اسپیرین در BOP در هنگام معالجه‌های پرودنتال و پژوهش‌های بالینی می‌تواند به تشخیص نادرست و درمان‌های غیر ضروری و نادرست منجر گردد و روی نتایج بررسی‌های بالینی اثر بگذارد و در نهایت به ناکارآمدی این نمایه‌ی بالینی منجر گردد. از آنجایی که پژوهش‌های محدودی در

این زمینه انجام شده و با توجه به مصرف دوز 100 میلی‌گرم اسپیرین در ایران برای پروفیلاکسی، هدف از این بررسی تجربی دو سوکور با دارونما به صورت متقاطع تعیین اثر اسپیرین 100 میلی‌گرم بر میزان BOP بیماران مبتلا به ژنژیویت بود.

مواد و روش

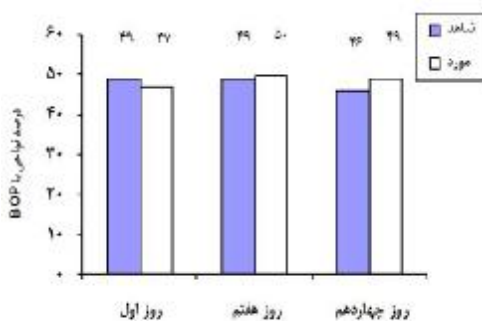
در این پژوهش که از نوع بررسی بالینی تجربی دو سوکور متقاطع بود، از میان دانشجویان و مراجعین به واحد دندانپزشکی دانشگاه آزاد تهران، شمار 50 نفر بر پایه‌ی نتایج آزمون آماری برای تعیین حداقل نمونه‌ها، که دارای معیارهای ورود به بررسی بودند، انتخاب و پس از توضیح طرح و کسب رضایت کتبی وارد بررسی شدند. میانگین سنی افراد مورد بررسی 25 ± 6 سال و حداقل 14 و حداکثر 60 سال بود.

74 درصد بیماران زن و 26 درصد مرد بودند. معیارهای ورود به بررسی شامل افرادی بودند، که BOP آنها مساوی یا بیشتر از 20 درصد بود. BOP بر پایه‌ی نمایه‌ی خونریزی از مارجین لثه (Gingival Margin Bleeding Index) (9) با پروب ویلیامز و لمس دیواره‌ی سالکوس و مشاهده‌ی خونریزی تا 10 ثانیه انجام شد. در هیچ نقطه‌ای از دهان عمق پروبینگ بیشتر از 3 میلی‌متر نبایستی وجود می‌داشت. معیارهای خروج از بررسی عبارت بودند از: هر گونه کتراندیکاسیون مصرف اسپیرین، ضعف سیستم ایمنی، مصرف سیگار، حاملگی، شیردهی، نیاز به پروفیلاکسی با آنتی-بیوتیک، پیشینه‌ی مصرف NSAIDs در طی 2 هفته پیش از بررسی یا نیاز به مصرف آن در طول بررسی و ابتلا به پرودونیت. اسپیرین 100 میلی‌گرم و دارونما به صورت کپسول‌های یکسان آماده شدند. به این صورت که قرص‌های اسپیرین 100 میلی‌گرم پس از خرد کردن و به شکل پودر در آوردن درون یک کپسول ریخته شده و دارونما هم شامل شیر خشک در کپسول‌های همانند با کپسول اسپیرین بود. کپسول‌های اسپیرین و دارونما توسط شخصی که دخالتی در روند تجویز آنها و بررسی بالینی بیماران نداشت کد گذاری گردید. سپس، بیماران به دو گروه 25 نفری بخش شدند و به هر یک از گروه‌ها یکی از کدهای دارویی (A یا B) داده شد. هر بسته دارای 7 کپسول بود، که از بیماران خواسته شد روزانه یک کپسول مصرف کنند. در روز اول در هر گروه BOP بیماران با استفاده از پروب ویلیامز و با لمس دیواره‌ی درونی سالکوس و مشاهده‌ی خونریزی تا 30 ثانیه ثبت

شاهد در افرادی که میزان BOP آغازین نمونه‌ها آنها زیر 50 درصد بود، در روز اول و هفتم به ترتیب 37 ± 10 و 40 ± 16 درصد گزارش شد ($p=0/3$). در گروهی که BOP آغازین آنها بالای 50 درصد بود، میزان BOP در روز اول و هفتم به ترتیب 65 ± 1 و 60 ± 14 درصد گزارش شد، که از نظر آماری اختلاف معناداری نداشتند ($p=0/2$). در گروه مورد با BOP آغازین زیر 50 درصد میزان BOP در روز اول 37 ± 10 درصد و در روز هفتم 38 ± 16 درصد بود، که اختلاف آماری معنادار نداشتند ($p=0/3$). در گروه مورد در افرادی که BOP آغازین بالای 50 درصد داشتند میزان BOP در روز اول و هفتم به ترتیب 62 ± 7 و 67 ± 13 درصد بود. گر چه افزایش حدود 5 درصد مشاهده گردید، ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/2$) (جدول 2).

جدول 1: میزان خونریزی از لثه بر پایه‌ی زمان‌های بررسی و به تفکیک گروه‌های شاهد و مورد

خونریزی در هنگام پروب کردن (BOP)			
گروه	روز اول میانگین و انحراف معیار (درصد)	روز هفتم میانگین و انحراف معیار (درصد)	روز چهاردهم میانگین و انحراف معیار (درصد)
شاهد (n=25)	49±17	49±18	46±19
مورد (n=25)	47±15	50±21	49±17
P.value	0/3	0/7	0/9



نمودار 1: میزان خونریزی از لثه بر پایه‌ی زمان‌های مورد بررسی و به شیوه‌ی مصرف آسپیرین

بحث

بررسی کنونی نشان داد، که مصرف دوز پایین آسپیرین (100 میلی‌گرم) به مدت 7 روز در افرادی که ژنوتیپ داشتند و

گردید. از بیماران خواسته شد، که در روز هفتم دوباره مراجعه نمایند. در این روز دوباره BOP بیماران در هر گروه ثبت گردید. پس از طی یک دوره‌ی 7 روزه Wash out (یک دوره زمانی برای از میان بردن اثرات داروی مصرفی آسپیرین به شیوه‌ای که روی نتایج دوره‌ی بعدی مصرف پلاسیبو اثر نداشته باشد) دوباره، بیماران مراجعه کرده و BOP آنها در روز 14 ثبت گردید. در روز 14 کد دارویی که به بیماران داده شد جا به جا گردید. به شیوه‌ای که گروهی از بیماران که در روز اول کد A دریافت کرده بودند، در روز 14 کد B دریافت کردند و بر عکس بیماران هر دو گروه 7 و 14 روز بعد مراجعه و BOP آنها ثبت گردید.

در طی دوره‌ی بررسی، هیچ دخالتی از جانب معاینه کننده از لحاظ بهبود روش‌های بهداشتی در دو گروه انجام نگرفت. با توجه به توزیع غیر معیاری داده‌ها، برای بررسی آماری داده‌ها از آزمون رتبه‌ای نشانه‌دار ویلکاکسون استفاده شد.

یافته‌ها

این بررسی بر روی 50 نفر از دانشجویان و مراجعین دندانپزشکی دانشگاه آزاد و به صورت بررسی بالینی تجربی دو سوکور و متقاطع انجام گرفت. میانگین سنی افراد 25 ± 6 سال حداقل سن 14 و حداکثر 60 سال بود. 44 درصد افرادی که پلاسیبو مصرف کردند در روز هفتم افزایش BOP داشتند و در گروه مورد نیز، 52 درصد افراد افزایش BOP داشتند ($p=0/5$). میزان BOP در گروه شاهد در روز اول 49 ± 17 درصد و در روز هفتم 49 ± 18 درصد بود ($p=0/9$).

مقایسه‌ی میزان BOP در گروه شاهد در روز اول 49 ± 17 درصد و در روز چهاردهم 46 ± 19 درصد نشان داد، که اختلاف آماری معناداری میان آنها وجود نداشت ($p=0/8$). میزان BOP در گروه مورد در روز اول 47 ± 15 درصد و در روز هفتم 50 ± 21 درصد بود ($p=0/2$). میزان BOP در گروه مورد در روز اول و چهاردهم به ترتیب 47 ± 15 و 49 ± 17 درصد گزارش شد ($p=0/6$) (جدول 1). نمودار 1 بیان کننده‌ی میزان خونریزی از لثه به تفکیک شیوه‌ی مصرف آسپیرین است.

برای بررسی اثر میزان BOP آغازین در نتایج درمان در هر گروه، بیماران بر پایه‌ی BOP آغازین به دو گروه با BOP کمتر از 50 درصد و مساوی یا بیشتر از 50 درصد بخش گردیدند و در هر گروه میزان BOP روز اول و هفتم با هم مقایسه شدند. در گروه

جدول 2: میزان خونریزی از لثه در گروه‌های شاهد و مورد بر پایه‌ی زمان‌های بررسی به تفکیک BOP آغازین

میزان BOP	50 درصد آغازین <BOP	50 درصد آغازین >BOP
	میانگین و انحراف معیار (درصد)	میانگین و انحراف معیار (درصد)
روز اول	37±10	65±1
گروه شاهد روز هفتم	40±16	60±14
P.value	0/3	0/2
روز اول	37±10	62±7
گروه مورد روز هفتم	38±16	67±13
P.value	0/3	0/2

یعنی در این افراد مصرف اسپیرین میزان BOP را 12/4 درصد افزایش داد، که از نظر آماری معنادار بود. بنابراین، اسپیرین در افزایش میزان BOP در پرودونشیوم سالم تأثیری ندارد⁽⁷⁾.

رویزمن (Royzman) و همکاران، در بررسی اثر اسپیرین با دوزهای 81 و 325 میلی‌گرم افزایش میزان BOP را در بیمارانی که مبتلا به ژنژیویت بودند، گزارش کردند. در 54 بیمار که آنها به سه گروه پلاسبو اسپیرین 81 و 325 گرم بخش کردند، اثر اسپیرین 81 میلی‌گرم در افزایش BOP بیشتر بود⁽⁶⁾. گرچه در پژوهش آنها برای بررسی تأثیر متغیرهای مداخله‌گر از آزمون‌های آماری استفاده شد، ولی نمی‌توان اثری را که این متغیرها در نتایج بررسی دارند، نادیده گرفت، به گونه‌ای که در بررسی آنان گروه شاهد بیشتر شامل بهداشت کاران دهان و دندان زن بودند، که از بهداشت دهان بهتر و التهاب کمتری برخوردار بودند، که طبیعتاً روی BOP آغازین و نتایج نهایی اثر گذار خواهد بود.

کیم (Kim) و همکاران، در بررسی همانندی گزارش کردند، که در بیماران مبتلا به ژنژیویت تنها دوز 325 میلی‌گرم اسپیرین می‌تواند سبب افزایش میزان BOP گردد. همچنین، یافته‌های آنان نشان داد، که هیچ یک از دوزهای اسپیرین سبب تغییرات معناداری در سطح مدياتورهای آماسی و ضد التهابی نگردید⁽⁸⁾.

بررسی کنونی به واسطه‌ی طراحی آن، که به صورت متقاطع انجام گرفت قابل تامل است. چرا که با این طراحی همه‌ی متغیرهای مداخله‌گر کنار گذاشته شدند، بنابراین نتایج قابل اعتمادتر هستند. بررسی کنونی نشان داد، که دوز 100 میلی‌گرم اسپیرین به مدت 7 روز اثری معنادار در افزایش میزان BOP در مقایسه با پلاسبو نداشت. در بررسی شردی گرچه تا حد امکان نسبت به یکسان سازی گروه‌ها اقدام شده بود، ولی در مقایسه با بررسی کنونی همانندی کامل گروه‌های مورد و شاهد، شدنی نبود. مساله‌ی دیگر در بررسی شردی انجام درمان

میزان BOP آغازین آنها بیشتر از 20 درصد بود تأثیری معنادار در افزایش میزان BOP نداشت. در گروه مورد، مصرف اسپیرین پس از هفت روز سبب افزایش میزان BOP از 47±15 به 50±21 درصد گردید، که از لحاظ آماری معنادار نبود. 7 روز پس از قطع مصرف اسپیرین میزان BOP در گروه مورد کاهش پیدا کرد (49±17 درصد) ولی به سطح اولیه (47±15 درصد) برگشت پیدا نکرد. اختلاف میزان BOP در گروه مورد در هیچ یک از روزهای مورد بررسی اختلاف آماری معنادار را نشان نداد. در گروه شاهد مصرف پلاسبو اثری در افزایش میزان BOP در بیماران در روز هفتم نداشت و حتی در روز چهاردهم کاهشی حدود 3 درصد در میزان BOP وجود داشت، که از نظر آماری معنادار نبود.

هدف از اندازه‌گیری BOP در روز چهاردهم، تعیین این مساله بود، که آیا در صورتی که مصرف اسپیرین سبب افزایش BOP گردد، پس از قطع مصرف دارو و طی دوره wash out و از میان رفتن اثر اسپیرین، BOP کاهش پیدا خواهد کرد یا خیر؟ در بررسی کنونی مصرف در روز هفتم اثری معنادار در افزایش میزان BOP بیماران نداشت و بنابراین، روز چهاردهم کاهشی در میزان BOP بیماران مشاهده نگردید.

شردی (Schordi) و همکاران، در بررسی بر روی 46 بیمار گزارش کردند، که هیچ یک از دوزهای 81 میلی‌گرم و 325 میلی‌گرم اسپیرین اثری در افزایش BOP در افرادی که پرودونشیوم سالم داشتند، نداشت. برپایه‌ی گزارش آنها موثرترین عامل در پیش‌بینی افزایش BOP نهایی پس از مصرف اسپیرین میزان BOP آغازین بیماران بود. به بیانی، اگر بیمار پیش از مصرف اسپیرین BOP بالای 20 درصد داشته باشد احتمال این که مصرف اسپیرین سبب افزایش BOP گردد بیشتر است. اثر اسپیرین در افزایش میزان BOP تنها با دوز 325 میلی‌گرم و در افرادی مشاهده شد، که BOP آغازین آنها بیشتر از 20 درصد بود.

نیز به اثر این پدیده بر روی نتایج اشاره کرده‌اند⁽⁶⁾. در این پژوهش به دلیل این که اکثریت جمعیت مورد بررسی دانشجویان دندانپزشکی بودند، بی شک با آگاهی از وجود التهاب لثه و ضعف‌های بهداشت دهان، این دانشجویان در راستای بهبود بهداشت دهان خود کوشیده‌اند، که کاهش میزان BOP در روز چهاردهم در هر دو دوره‌ی درمان با پلاسبو و آسپیرین می‌تواند به این علت باشد و همچنین به واسطه‌ی ماهیت متقاطع بودن پژوهش، افراد مورد بررسی مدت درمان بیشتری در روند بررسی شرکت داشته و بنابراین تاثیر این عامل احتمالاً بیشتر بوده است.

گذشته از اثر ضد انعقادی آسپیرین اثر ضد التهابی آسپیرین را باید مد نظر داشت. کاهش التهاب به دنبال مصرف آسپیرین می‌تواند سبب کاهش BOP گردد و اثر ضد انعقادی آن را تحت تاثیر قرار دهد ولی بررسی نشان داده است، که آسپیرین در هیچ یک از دوزهای 325 میلی‌گرم و 81 میلی‌گرم تغییر چشمگیری در سطح مدیاتورهای آماسی و ضد التهابی در GCF ایجاد نمی‌کند⁽⁸⁾. در رابطه با دامنه‌ی سنی وسیع 14 تا 60 سال باید عنوان کرد، که چون بررسی به صورت کروس - اور (Cross-over) بوده و هر فرد شاهد خود نیز، به شمار می‌رود اثر سن به عنوان یک عامل مداخله‌گر کنار گذاشته شده است.

نتیجه‌گیری

بررسی کنونی نشان داده، که مصرف آسپیرین با دوز پایین 100 میلی‌گرم به مدت 7 روز در افرادی که مبتلا به ژنژیویت هستند در مقایسه با پلاسبو سبب افزایش میزان خونریزی در هنگام پروب کردن نمی‌گردد.

فاز I شامل جرم‌گیری و آموزش بهداشت پیش از ثبت اطلاعات در بیماران بود، که سبب برطرف شدن التهاب شد. بنابراین، احتمالاً در حضور التهاب خفیف و یا نبود آن اثر ضد انعقادی آسپیرین نمی‌تواند اثری روی BOP داشته باشد. نکته‌ای که خود این پژوهشگران به آن اشاره کرده‌اند. رویزمن و کیم در بررسی‌های خود این نکته را تایید کردند، که تنها دوز 325 میلی‌گرم آسپیرین سبب افزایش میزان BOP نهایی می‌گردد، که موافق با یافته‌های بررسی کنونی است، که دوز پایین آسپیرین بی اثر بوده و این که دوز پایین آن بی تاثیر است شاید عجیب به نظر برسد. این نتیجه ممکن است به علت اثر ضد انعقادی وابسته به دوز آسپیرین باشد. گزارش‌های گوناگون نشان داده‌اند، که چون آسپیرین به صورت غیر قابل برگشت سبب استیل‌اسیون آنزیم سیلکواکسیژناز می‌شود اثر آسپیرین با دوز کم به صورت اثر تجمعی است، یعنی با گذشت زمان و مصرف دوزهای پایین اثر ضد انعقادی آن برابر با دوزهای بالا خواهد بود^(10 و 11).

با این وجود نتایج برخی از بررسی‌ها دال بر این است، که مصرف دوزهای پایین آسپیرین ممکن است نتواند اثری برابر با دوزهای بالا داشته باشد و اثر آسپیرین به صورت اثر تجمعی نخواهد بود⁽¹²⁾. بنابراین، یکی از دلایل این که آسپیرین در دوز پایین تاثیری در افزایش BOP در بررسی کنونی نداشت، می‌تواند همین مساله باشد. جنبه‌ی دیگری که باید در تفسیر یافته‌های بررسی کنونی به آن توجه کرد Hawthron effect است، یعنی افراد شرکت کننده در بررسی عادت‌های بهداشتی خود را بهبود بخشیده‌اند، که می‌تواند بر BOP نهایی در روند بررسی، اثر گذار باشد⁽⁶⁾. این نکته، مورد تایید رویزمن و همکاران نیز است و آنان

References

1. Newbrun E. Indices to measure gingival bleeding. *J Periodontol* 1996; 67: 555-561.
2. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol* 1984; 55: 684-688.
3. Lang Np, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of Bleeding On Probing. An Indicator of Periodontal Stability. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 714-721.
4. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 37-215.
5. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 402-408.
6. Royzman D, Recio L, Badovinac RL, Fiorellini J, Goodson M, Howell H, Karimbux N. The effect of aspirin intake on bleeding on probing in patients with gingivitis. *J Periodontol* 2004; 75: 679-684.
7. Schrodi J, Recio L, Fiorellini J, Howell H, Goodson M, Karimbux N. The effect of aspirin on the periodontal parameter bleeding on probing. *J Periodontol* 2002; 73: 871-876.
8. Kim DM, Koszeghy KL, Badovinac RL, Kawai T, Hosokawa I, Howell TH, Karimbux NY. The effect of aspirin on gingival crevicular fluid levels of inflammatory and anti-inflammatory mediators in patients with gingivitis. *J Periodontol* 2007; 78: 1620-1626.
9. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25: 229-235.
10. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-1372.
11. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177-1184.
12. Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M, Frölich JC. Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 707-714.