

---

## PENGARUH *CHLORHEXIDINE CHIP* PADA PERAWATAN PERIODONTAL: SEBUAH META – ANALISIS

Olivia Nauli Komala\*, Trijani Suwandi\*\*

Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

e-mail: [olivia.nauli@trisakti.ac.id](mailto:olivia.nauli@trisakti.ac.id)

---

### KATA KUNCI

*Chlorhexidine chip*,  
Periodontitis, Tingkat  
Perlekatan Klinis,  
Kedalaman *Probing*,  
Skeling

---

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Chlorhexidine* dalam bentuk obat kumur maupun gel telah digunakan sebagai terapi tambahan untuk perawatan periodontal, tetapi efek penggunaan *chlorhexidine chip* dalam 3 bulan masih belum diketahui jelas. Tujuan dari meta-analisis ini adalah untuk mengevaluasi efek *chlorhexidine chip* pada pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis pada pasien periodontitis. **Metode:** Pencarian dilakukan melalui PUBMED untuk penggunaan *chlorhexidine chip* sebagai terapi tambahan skeling dan penghalusan akar (SPA) dalam meningkatkan status periodontal, khususnya kedalaman poket dan tingkat perlekatan klinis pada pasien periodontitis dalam waktu 3 bulan. Penulis melakukan pencarian data, pemilihan data, dan ekstraksi data. Perkiraan risiko bias untuk tiap studi berdasarkan *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. Meta-analisis dilakukan untuk menganalisis pengurangan kedalaman poket dan penambahan perlekatan klinis. **Hasil:** Dari pencarian elektronik, didapatkan 51 dokumen dan 5 studi yang dianalisis. Meta-analisis mengindikasikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam pengurangan kedalaman poket ( $p < 0,05$ ;  $I^2 = 97\%$ ) dan penambahan tingkat perlekatan klinis antara *chlorhexidine chip* dan SPA dengan hanya SPA saja ( $p < 0,05$ ;  $I^2 = 98\%$ ). Perbedaan rata-rata pengurangan kedalaman poket adalah 0,26 (0,13 – 0,40) mm dan perbedaan rata-rata penambahan tingkat perlekatan klinis adalah 0,31 (0,14 – 0,47) mm. Semua studi memiliki kualitas sedang berdasarkan standar *ARHQ*. **Simpulan:** *Chlorhexidine chip* dapat menjadi terapi tambahan dalam perawatan periodontal untuk meningkatkan kondisi klinis pada pasien periodontitis.

---

### KEYWORDS

*Chlorhexidine Chip*,  
Clinical Attachment  
Level, Periodontitis,  
Probing Depth, Scaling

---

### ABSTRACT

**Introduction:** *Chlorhexidine* in mouthwash or gel is used as an adjunct therapy for periodontal treatment but the effect of using *chlorhexidine chip* in 3 months was unclear. **Objective:** The present study aimed to evaluate the effect of *chlorhexidine chip* on reduction of pocket depth and clinical attachment level gaining in patients with periodontitis. **Methods:** The literature search was done in PUBMED for the use of *chlorhexidine chip* as an adjunct to scaling and root planing in improving periodontal status, especially pocket depth and clinical attachment level in periodontitis patients within 3 months. The risk of bias was estimated for each study based on the *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. Meta-analysis was conducted for reduction of pocket depth and gain of clinical attachment. **Results:** Electronic search provided 51 records and 5 studies were included. The meta-analysis indicated that there was a significant difference in reduction pocket depth ( $p < 0.05$ ;  $I^2 = 97\%$ ) and gain of clinical attachment level between *chlorhexidine chip* plus SRP and SRP alone

---

( $p < 0.05$ ;  $I^2 = 98\%$ ). The mean difference of reduction of pocket depth was 0.26 (0.13 – 0.40) mm and the mean difference of gain of clinical attachment level was 0.31 (0.14 – 0.47) mm. All studies had fair quality based on AHRQ standards. **Conclusions:** Chlorhexidine chip can be an adjunct therapy for periodontal treatment to improve the clinical condition in periodontitis patients.

---

## PENDAHULUAN

*Chlorhexidine* (CHX) telah lama digunakan sebagai agen antimikroba dan telah menjadi terapi tambahan untuk perawatan periodontal. Perawatan periodontal yang paling sering dilakukan adalah skeling dan penghalusan akar (SPA) tetapi SPA dapat gagal menghilangkan mikroba subgingiva yang terletak pada area seperti poket dalam yang tidak dapat diakses instrument periodontal, gigi berakar banyak, furkasi, area yang cekung dan intreproksimal.<sup>1,2,3</sup> Oleh karena itu diperlukan antimikroba yang dapat mengatasi keterbatasan teknis perawatan mekanis, mencegah rekolonisasi awal mikroorganisme dan memberikan kondisi yang baik untuk perbaikan klinis.<sup>2</sup>

Mekanisme aksi CHX terjadi dengan cara berkurangnya pembentukan pelikel, perubahan perlekatan bakteri ke gigi dan perubahan dinding sel bakteri yang menyebabkan terjadinya lisis.<sup>4</sup> Ketika CHX chip diletakkan pada poket, chip secara perlahan-lahan melepaskan CHX dan secara bersamaan mengalami degradasi lebih dari 7-10 hari sehingga dapat mempertahankan konsentrasi CHX rata-rata lebih dari 125µg/ml pada cairan krevikular dan menghambat 99% bakteri yang tersolasi dari poket periodontal.<sup>2,5</sup> Efek antimikroba ini

terlihat sampai 11 minggu setelah perawatan.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi keefektifan *chlorhexidine chip* terhadap parameter klinis penyakit periodontal. Percobaan klinis oleh Heasman dan Jeffcoat menunjukkan tidak terdapat pengurangan yang signifikan dan penambahan perlekatan klinis antara CHX chip + SPA dan yang hanya dilakukan dengan SPA dalam waktu 3 bulan.<sup>6,7</sup> Penelitian lainnya menunjukkan tidak terdapat pengurangan kedalaman *probing* yang signifikan antara area kontrol (yang hanya dilakukan SPA) dan area yang diuji (SPA + PerioCol™-CG), tetapi area yang diuji menunjukkan penambahan tingkat perlekatan klinis yang signifikan dibandingkan dengan area kontrol dari waktu awal pemeriksaan dengan hari kesembilan puluh.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu terdapat penambahan perlekatan klinis yang signifikan secara statistik, pengurangan skor indeks perdarahan, pengurangan kedalaman poket, dan penambahan tulang pada kelompok yang hanya dilakukan SPA dan SPA + *chlorhexidine chip*. Kelompok yang diberi perlakuan SPA + chip menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan yang

hanya diberi perlakuan SPA.<sup>8</sup> Penelitian lainnya juga menunjukkan perbedaan pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis antara kelompok kontrol dan kelompok *CHX chip* signifikan secara statistik setelah 3 bulan.<sup>3</sup> Tujuan dari studi ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh *chlorhexidine chip* pada perawatan periodontal berupa pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis pada pasien periodontitis, khususnya setelah 3 bulan perawatan. Evaluasi dilakukan pada 3 bulan karena efek pelepasan *chlorhexidine* terlihat sampai 11 minggu setelah pemberian *chip* dan 3 bulan merupakan kontrol periodik untuk pasien periodontitis.<sup>6,9,10</sup>

---

## METODE

Studi ini berdasarkan pedoman *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* dan merupakan tinjauan sistematis yang mengevaluasi perbedaan kedalaman poket dan tingkat perlekatan klinis pada pasien periodontitis setelah skeling dan penghalusan akar dengan *chlorhexidine chip* dibandingkan dengan yang hanya dilakukan SPA.

### **Pertanyaan Penelitian menurut PICOT (Participant – Intervention – Comparator – Outcome - Time)**

Bagaimana efek *chlorhexidine chip* (I) sebagai terapi tambahan terhadap SPA (C) pada kedalaman poket dan tingkat perlekatan

klinis (O) pada pasien periodontitis (P) setelah 3 bulan (T)?

### **Pemilihan Studi**

Pencarian studi dilakukan dengan PUBMED untuk penggunaan *chlorhexidine chip* sebagai terapi tambahan terhadap skeling dan penghalusan akar dalam meningkatkan status periodontal, khususnya kedalaman poket dan tingkat perlekatan klinis pada pasien periodontitis setelah 3 bulan.

### **Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria inklusi yang digunakan untuk pemilihan studi, yaitu percobaan klinis, pasien yang didiagnosis periodontitis, intervensi yang menilai keefektifan *chlorhexidine chip* sebagai terapi tambahan untuk SPA, durasi studi mencakup 3 bulan, studi yang melaporkan parameter periodontal klinis sebagai hasil yang meliputi kedalaman poket dan tingkat perlekatan klinis sebelum dan setelah perawatan, dan studi yang dipublikasi dalam bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi studi *in vitro* dan eksperimental, studi *ex vivo*, laporan kasus, dan studi hewan.

### **Ekstraksi Data**

Judul dan abstrak artikel yang memenuhi protocol seleksi disaring secara independen. Setelah pemilihan studi, ekstraksi data dilakukan berdasarkan pada karakteristik pasien, hasil perlekatan periodontal dalam bentuk kedalaman poket, tingkat perlekatan klinis yang menjadi hasil utama pengukuran status periodontal.

Risiko bias dinilai untuk tiap studi berdasarkan *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Secara singkat, pembagiannya dibagi menjadi: *selection of bias (randomization and allocation concealment)*, *performance bias (blinding of study participants and personnel)*, *detection bias (blinding of outcome assessment)*, *incomplete outcome data (attrition bias)*, *selective reporting (reporting bias)*, dan *other biases*. Studi diklasifikasikan sebagai *high risk of bias (high)*, *low risk of bias (low)*, atau *unclear (?)* untuk tiap bagian.<sup>11</sup> Terdapat beberapa ambang batas untuk mengkonversi *Cochrane Risk of Bias Tool* berdasarkan standar *AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)*, yaitu *good*, *fair*, dan *poor quality*.<sup>12</sup>

### Analisis kuantitatif

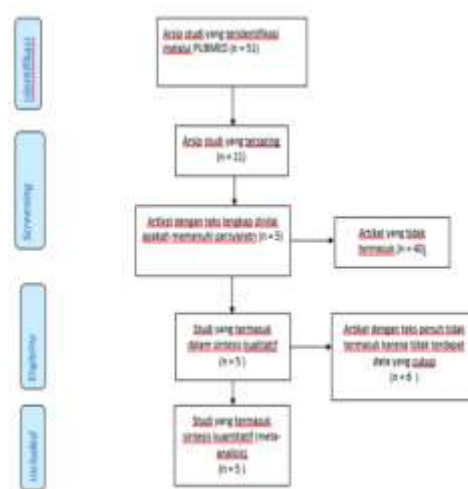
Pada tinjauan ini, meta-analisis dilakukan untuk kedalaman poket dan tingkat perlekatan klinis. Heterogenitas di antara studi yang termasuk untuk tiap hasil dilihat dari nilai *p* pada uji heterogenitas dan *I<sup>2</sup>*. Untuk meta-analisis, *random-effects model* digunakan.<sup>13</sup> Bias publikasi dinilai melalui visualisasi *funnel plot*.<sup>14</sup>

## HASIL

### Pemilihan studi

Pencarian “periodontitis” dan “*chlorhexidine chip*” dari *database* elektronik, PUBMED menyediakan 51 laporan. Setelah penyaringan judul dan abstrak, 11 studi dipilih untuk tinjauan teks secara utuh.

Penyaringan teks penuh menghasilkan 6 laporan yang tidak dimasukkan. Lima studi dianalisis untuk sintesis kualitatif dan kuantitatif (Gambar 1).



Gambar 1. PRISMA flow chart

### Deskripsi umum studi yang termasuk dalam penelitian

Karakteristik tiap studi yang mencakup tahun studi, jumlah sampel yang termasuk dalam penelitian, rentang usia, tipe periodontitis, metode *probing*, intervensi dan durasi studi ditunjukkan di dalam Tabel 1. Rentang usia yang termasuk dalam studi yang dianalisis adalah 30-79 tahun. Tipe periodontitis yang dievaluasi adalah periodontitis tipe ringan hingga berat. Metode *probing* dilakukan dengan menggunakan stent, namun terdapat studi yang melakukan pengukuran secara berulang dan satu studi tidak menyebutkan metode *probing* yang dilakukan. Durasi studi yang dilakukan berkisar satu hingga sembilan bulan. Satu studi tidak hanya mengevaluasi SPA dan CHX chip tetapi juga diode laser.

Tabel 1. Deskripsi studi pengaruh *chlorhexidine chip* pada perawatan periodontal

Studi (Tahun)	Jenis kelamin dan jumlah partisipan (n)	Jumlah sampel	Rentang Usia (tahun)	Tipe periodontitis	Berdasarkan pembahasan diatas		
					Metode <i>probing</i>	Intervensi	Durasi studi
Grover (2011)	28 laki-laki dan 12 perempuan	Uji: 20 pasien Kontrol: 20 pasien	30-65	Ringan hingga sedang	Tidak disebutkan	Kelompok A: SPA Kelompok B: SPA + 2.5 mg CHX	1, 2 dan 3 bulan
Jose (2016)	9 laki-laki dan 6 perempuan	Uji: 45 titik (15 titik untuk tiap intervensi) Kontrol: 15 titik	30-60	Periodontitis kronis	Pengukuran poket dibantu dengan menggunakan <i>stent</i>	Titik 1: SPA Titik 2: SPA + <i>diode laser</i> Titik 3: SPA + <i>chlorhexidine chip</i> Titik 4: SPA + <i>diode laser</i> + <i>chlorhexidine chip</i>	1 dan 3 bulan
Hessman (2001)	26 orang dewasa (laki-laki-perempuan = 8:18)	Uji: 135 poket Kontrol: 165 poket	34-59	Periodontitis kronis sedang hingga berat	Dengan menggunakan <i>University of North Carolina periodontal probe</i> . Tiap poket dilakukan <i>probing</i> 2X untuk pengukuran berulang.	<i>Split mouth level</i> (sisi kiri/kanan): hanya SPA dan SPA + PerioChip	1, 3 dan 6 bulan
Jeffcoat (1998)	207 laki-laki dan 240 perempuan	CHX chip: 225 pasien Placebo chip: 222 pasien	30-79	Penyakit periodontal	Dengan menggunakan <i>University of North Carolina periodontal probe</i> . Dilakukan pengukuran berulang.	Kelompok 1: CHX chip + SPA dan SPA Kelompok 2: SPA + <i>placebo chip</i> dan hanya SRP	6 minggu dan 3, 6, dan 9 bulan
Konreddy (2012)	20 pasien (jenis kelamin tidak disebutkan)	Uji: 20 titik Kontrol: 20 titik	35-55	Periodontitis kronis menyehuruh	Pengukuran kedalaman dan tingkat perlekatan klinis dengan menggunakan <i>stent</i> .	Kelompok A: SPA Kelompok B: SPA + PerioCol™ CG	Hari ke-90 dan hari ke-180

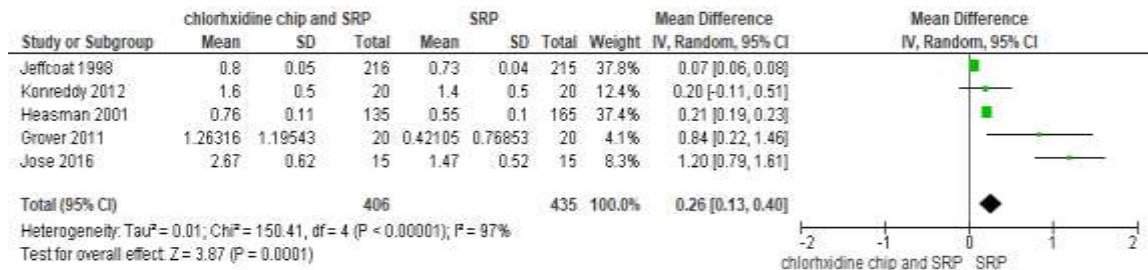
### Hasil utama studi-studi yang dimasukkan dalam penelitian

Semua studi yang termasuk dalam meta-analisis memiliki *fair quality* berdasarkan standar *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*. Risiko bias diperkirakan untuk tiap studi berdasarkan *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. Semua studi memiliki risiko yang tinggi untuk *random sequence generation* dan risiko yang rendah untuk *blinding of participants and personnel*, *blinding of outcome assessment*, *incomplete*

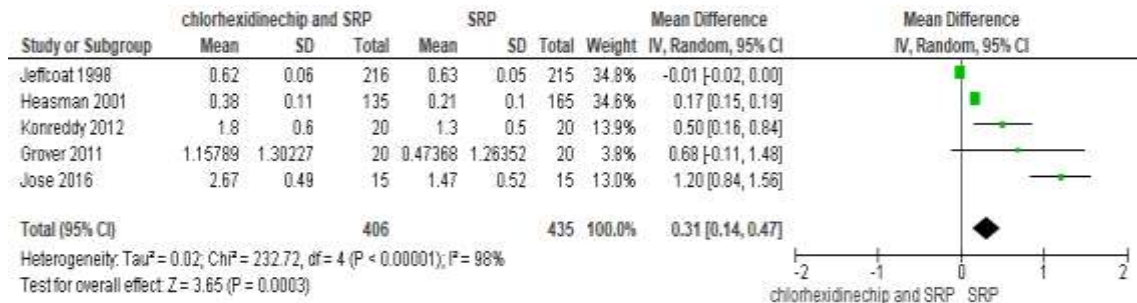
*outcome data*, *selective reporting* dan *other bias*.<sup>3,4,6-8</sup> Untuk *allocation concealment*, satu studi memiliki risiko yang rendah<sup>3</sup> dan empat studi memiliki risiko yang tidak jelas<sup>4,6,10,11</sup>. Lima studi tercakup dalam meta-analisis untuk evaluasi pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis antara kelompok *CHX chip* + SPA dan kelompok yang diberi perlakuan SPA.<sup>3,4,6-8</sup> Heterogenitas ditemukan antara kelompok *CHX chip* + SPA dan kelompok yang hanya diberi perlakuan SPA untuk pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat

perlekatan klinis (kedalaman poket:  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 97\%$ ; tingkat perlekatan klinis:  $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 98\%$ ). *Random effect model* menunjukkan bahwa pemberian *chlorhexidine chip* memiliki pengaruh terhadap pengurangan kedalaman poket ( $P =$

$0,0001$ ) dan penambahan tingkat perlekatan klinis ( $P = 0,0003$ ). Rata-rata perbedaan pengurangan kedalaman poket adalah  $0,26$  ( $0,13 - 0,40$ ) mm dan rata-rata perbedaan penambahan tingkat perlekatan klinis adalah  $0,31$  ( $0,14 - 0,47$ ) mm (gambar 2 dan 3).



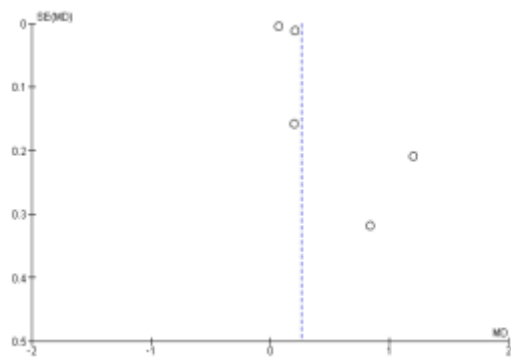
Gambar 2. *Forest plot* yang menunjukkan perbedaan rata-rata pengurangan kedalaman poket antara kelompok *CHX chip* + SPA dan kelompok SPA.



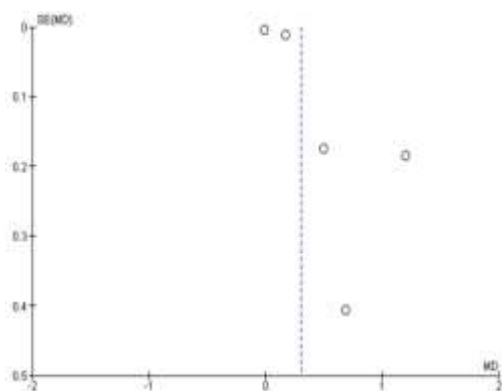
Gambar 3. *Forest plot* yang menunjukkan perbedaan penambahan rata-rata tingkat perlekatan klinis antara kelompok *CHX chip* + SPA dan kelompok SPA.

**Bias publikasi**

*Funnel plot* untuk pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis di antara kelompok *CHX chip* + SPA dan kelompok yang hanya dilakukan SPA menunjukkan asimetris (Gambar 4.a dan b).



4.a



4.b

Gambar 4.a. *Funnel plot* untuk pengurangan kedalaman poket antara kelompok yang diberi perlakuan CHX + SPA dan hanya yang dilakukan SPA. b. *Funnel plot* untuk penambahan tingkat perlekatan klinis di antara kelompok yang diberi perlakuan CHX + SPA dan kelompok yang hanya dilakukan SPA.

## PEMBAHASAN

Penelusuran studi melalui PUBMED menghasilkan 51 laporan studi. Penelusuran abstrak menghasilkan 11 studi. Setelah penyaringan teks secara penuh, hanya lima studi yang dapat dianalisis. Beberapa studi tidak dapat dimasukkan dalam meta-analisis karena empat studi tidak memiliki nilai besar pengurangan kedalaman poket dan penambahan tingkat perlekatan klinis<sup>2,9,10,15</sup>, satu studi menggunakan *piezo-driven ultrasonic device Vector<sup>TM</sup>*<sup>16</sup>, dan satu studi tidak memiliki nilai besar perubahan kedalaman poket<sup>17</sup>.

Studi ini menunjukkan bahwa *chlorhexidine chip* dapat menjadi terapi tambahan untuk perawatan periodontal dalam meningkatkan kondisi klinis pada pasien periodontitis. Pemberian *chlorhexidine chip* setelah skeling dan penghalusan akar memberikan penurunan kedalaman poket dan penambahan

tingkat perlekatan klinis yang lebih besar dibandingkan dengan hanya dilakukan skeling dan penghalusan akar.<sup>8</sup> Penambahan aplikasi *chlorhexidine chip* menunjukkan adanya paparan *chlorhexidine* yang berkelanjutan di dalam poket selama 6-9 hari yang memberikan efek jangka panjang pada mikrobiota.<sup>4</sup> CHX dapat menghambat protease mikroba dari bakteri periodontopatogenik, seperti *Bacteroides gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*. CHX chip juga dapat menghambat aktivitas kolagenolitik *matrix metalloproteinase-8 (MMP-8)* dan aktivasi oksidasi MMP-8 dengan memicu degranulasi neutrofil (PMN) *in vitro*.<sup>18</sup> Efek klinis yang diperoleh dengan CHX chip dapat mengurangi kebutuhan untuk perawatan periodontal lanjutan dan bedah lebih lanjut yang akan membatasi morbiditas, waktu perawatan, dan biaya terapi.<sup>19</sup>

Semua studi memiliki kualitas sedang berdasarkan standar AHRQ karena terdapat risiko bias yang tinggi untuk kriteria *random sequence generation* dan beberapa studi memiliki risiko yang tidak jelas untuk kriteria *allocation concealment*. Semua studi memiliki risiko bias yang tinggi untuk kriteria *random sequence generation* karena alokasi peserta berdasarkan penilaian klinis berdasarkan hasil pemeriksaan. Untuk kriteria *allocation concealment* satu studi memiliki bias yang rendah karena menggunakan metode *chit*. Empat studi

lainnya memiliki risiko bias yang tidak jelas karena metode kerahasiaan (*method of concealment*) tidak dijelaskan secara detail sehingga tidak dapat memberikan penilaian yang pasti. Semua studi memiliki risiko rendah untuk kriteria *blinding of participants and personnel* dan *blinding of outcome assessment*. Walaupun tidak dilakukan *blinding* tetapi hasil penelitiannya tidak dipengaruhi oleh kurangnya *blinding*. Untuk *selective reporting data*, semua studi juga memiliki risiko bias yang rendah karena protokol dan hasil studi tercantum di dalam studi. Untuk kriteria *other bias*, semua studi memiliki risiko rendah karena tidak terdapat sumber risiko bias lainnya.

Dalam studi ini digunakan *funnel plot* untuk menentukan bias publikasi. Gambar 4.a. dan b. menunjukkan asimetri. Menurut *British Medical Journal*, tes untuk distribusi studi pada *funnel plots*, tidak digunakan ketika terdapat kurang dari 9 studi yang diuji dalam meta analisis karena kekuatan ujinya menjadi rendah untuk membedakan apakah memang asimetri atau hanya kebetulan.<sup>20</sup>Selain itu, penggunaan studi yang hanya dipublikasi juga dapat memberikan hasil yang tidak optimal.<sup>21</sup>

---

## SIMPULAN

Hasil studi ini menunjukkan bahwa pemberian *chlorhexidine chip* dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk perawatan periodontal dalam meningkatkan perlekatan klinis pada pasien periodontitis.

---

## REFERENSI

1. Singh A, Sridhar R, Shrihatti R, Mandloy A. Evaluation of turmeric chip compared with chlorhexidine chip as a local drug delivery agent in the treatment of chronic periodontitis: a split mouth randomized controlled clinical trial. *J Altern Complement Med.* 2017;00:1-9.
2. Lecic J, Cacic S, Pavlovic OJ, et al. Different methods for subgingival application of chlorhexidine in the treatment of patients with chronic periodontitis. *ACTA Odontol Scand.* 2016:1-6.
3. Jose KA, Ambooken M, Mathew JJ, Issac AV, Kunju AP, Parameshwaran RA. Management of chronic periodontitis using chlorhexidine chip and diode laser-a clinical study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(4):76-80.
4. Kondreddy K, Ambalavanan N, Ramakrishna T, Kumar RS. Effectiveness of a controlled release chlorhexidine chip (PerioCol-CG) as an adjunctive to scaling and root planing when compared to scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(4):553-557.
5. Mizrak T, Güncü GN, Çağlayan F, Balcı TA, Aktar GS, Ipek F. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2006;77:437-443.
6. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SeG, et al. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol.* 1998;69:989-997.
7. Heasman PA, Heasman L, Stacey F, Mc Cracken GI. Local delivery of chlorhexidine gluconate ( PerioChip TM ) in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol.* 2001;28:90-95.
8. Grover V, Kapoor A, Malhotra R, Battu VS, Bhatia A, Sachdeva S. To assess the effectiveness of a chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(2):139-146.
9. Kumar AJ, Reddy BVR, Chava VK. Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis. *J Nat Sci.* 2014;5(2):268-272.
10. Pai BSJ, Rajan SA, Srinivas M, et al.



- Comparison of the efficacy of chlorhexidine varnish and chip in the treatment of chronic periodontitis. *Contemp Clin Dent.* 2013;4:156-161.
11. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.*; 2011.
  12. Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK15843/bin/appe-fm2.pdf>. Accessed January 17, 2020.
  13. Dahlan MS. *Pengantar Meta-Analisis.* Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2012.
  14. Basu A. How to conduct meta-analysis : A Basic Tutorial. *PeerJReprints.* 2017:1-15.
  15. Medaiah S, Srinivas M, Melath A, Girish S, Polepalle T, Dasari AB. Chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis – a clinical study. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(6):22-25.
  16. Kasaj A, Chiriachide A, Willershausen B. The adjunctive use of a controlled-release chlorhexidine chip following treatment with a new ultrasonic device in supportive periodontal therapy: a prospective , controlled clinical study. *Int J Dent Hyg.* 2007:225-231.
  17. Grisi DC, Salvador SL, Figueiredo LC, Souza SLS, Novaes Jr AB, Grisi MFM. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *J Clin Periodontol.* 2002;29:875-881.
  18. Azmak N, Atilla G, Luoto H, Sorsa T. The effect of subgingival controlled- release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2002;73:608-615.
  19. Paolantonio M, D'Angelo M, Grassi RF, et al. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *J Periodontol.* 2008;79:271-282.
  20. Chou K, Yap H, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with periodontitis : a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2019;19:1-10.
  21. Nindrea RD. *Pengantar Langkah-Langkah Praktis Studi Meta Analisis.* Yogyakarta: Gosyen Publishing; 2016.