

PENGEMBANGAN WHITENING GEL BERBASIS CARBAMIDE PEROXIDE DAN POTASSIUM NITRATE UNTUK MEMBANTU MEMUTIHKAN GIGI SERTA MENGURANGI SENSITIVITAS GIGI

Alisya Wahyudianti Putri¹, Fajra Fadlia Nisa², Khanza Imani Aulia³, Maulidda Elvin Lirvanya⁴, Salsabila Zidni Arifa⁵

alisyawdputri@gmail.com¹

Universitas Muhammadiyah Bandung

ABSTRAK

Estetika warna gigi merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi penampilan dan kepercayaan diri individu, sehingga kebutuhan terhadap produk teeth whitening terus meningkat. Penelitian ini bertujuan mengembangkan sediaan whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate yang efektif memutihkan gigi sekaligus mengurangi sensitivitas. Carbamide peroxide 10% digunakan sebagai agen pemutih utama karena mampu melepaskan hidrogen peroksida secara bertahap untuk mengoksidasi pigmen penyebab diskolorasi, sedangkan potassium nitrate 5% berfungsi sebagai agen desensitisasi dengan menghambat transmisi impuls saraf pada dentin. Formula juga mengandung sodium fluoride sebagai agen remineralisasi serta Carbopol 974P sebagai pembentuk gel untuk meningkatkan waktu kontak bahan aktif dengan permukaan gigi. Hasil prediksi menunjukkan bahwa sediaan memiliki karakteristik fisik yang baik berupa gel homogen dengan viskositas 35.000–60.000 cPs dan pH 6,0–6,8 yang aman untuk enamel. Selain itu, sediaan diperkirakan mampu meningkatkan kecerahan warna gigi secara signifikan, menurunkan sensitivitas dibandingkan formula tanpa potassium nitrate, serta tidak menyebabkan kerusakan serius pada permukaan enamel. Penelitian lanjutan diperlukan untuk uji stabilitas jangka panjang serta uji klinis guna memastikan efektivitas dan keamanan penggunaan pada manusia.

Kata Kunci: Whitening Gel, Carbamide Peroxide, Potassium Nitrate, Sensitivitas Gigi, Diskolorasi Gigi.

ABSTRACT

The aesthetics of tooth color is one of the important factors that affect an individual's appearance and self-confidence, thus the demand for teeth whitening products continues to increase. This study aims to develop a whitening gel preparation based on carbamide peroxide and potassium nitrate that is effective at whitening teeth while also reducing sensitivity. Ten percent carbamide peroxide is used as the main whitening agent because it can gradually release hydrogen peroxide to oxidize pigments that cause discoloration, while five percent potassium nitrate functions as a desensitizing agent by inhibiting nerve impulse transmission in the dentin. The formula also contains sodium fluoride as a remineralizing agent and Carbopol 974P as a gelling agent to increase the contact time of the active ingredient with the tooth surface. Prediction results indicate that the preparation has good physical characteristics in the form of a homogeneous gel with a viscosity of 35,000–60,000 cPs and a pH of 6.0–6.8, which is safe for enamel. In addition, the preparation is estimated to be able to significantly enhance tooth brightness, reduce sensitivity compared to formulas without potassium nitrate, and does not cause serious damage to the enamel surface. Further research is needed for long-term stability tests and clinical trials to ensure effectiveness and safety for human use.

Keyword: Whitening Gel, Carbamide Peroxide, Potassium Nitrate, Tooth Sensitivity, Tooth Discoloration.

PENDAHULUAN

Estetika gigi, terutama warna gigi, menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi penampilan dan rasa percaya diri seseorang. Senyum dengan warna gigi yang cerah sering dikaitkan dengan kebersihan, kesehatan, dan penampilan yang menarik. Sebaliknya,

perubahan warna gigi dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, malu, bahkan menurunkan kepercayaan diri saat berinteraksi sosial. Kondisi tersebut menyebabkan kebutuhan terhadap produk dan prosedur teeth whitening terus meningkat dalam bidang kosmetik oral care (Butera dkk., 2024).

Warna gigi dipengaruhi oleh struktur enamel dan dentin. Enamel yang bersifat translusen berfungsi memantulkan cahaya sehingga gigi tampak lebih cerah, sedangkan dentin berperan dalam menentukan warna dasar gigi. Seiring bertambahnya usia, lapisan enamel dapat mengalami penipisan sehingga warna dentin yang lebih kekuningan menjadi semakin terlihat. Selain faktor usia, perubahan warna gigi atau diskolorasi juga dapat disebabkan oleh faktor ekstrinsik maupun intrinsik. Diskolorasi ekstrinsik umumnya terjadi akibat konsumsi kopi, teh, rokok, alkohol, serta kebersihan rongga mulut yang kurang baik. Sementara itu, diskolorasi intrinsik dapat disebabkan oleh fluorosis, trauma gigi, karies, penuaan, maupun faktor genetik (Butera dkk., 2024).

Meningkatnya kasus diskolorasi gigi menyebabkan prosedur teeth whitening menjadi salah satu tindakan estetika gigi yang banyak diminati masyarakat. Pemutihan gigi menggunakan bahan berbasis peroksida diketahui efektif dan bersifat minimal invasif dalam meningkatkan estetika gigi tanpa menyebabkan kerusakan besar pada struktur alami gigi (Hajeer & Hasan, 2026). Oleh karena itu, berbagai produk whitening terus dikembangkan untuk menghasilkan efek pemutihan yang optimal dengan tingkat keamanan yang baik.

Salah satu bahan aktif yang sering digunakan dalam produk whitening adalah carbamide peroxide. Bahan ini bekerja dengan melepaskan hidrogen peroksida secara perlahan sehingga mampu mengoksidasi senyawa penyebab noda pada enamel dan dentin gigi. Carbamide peroxide 10% juga telah disetujui oleh American Dental Association (ADA) sebagai bahan yang aman dan efektif untuk penggunaan home bleaching (Fadhil dkk., 2026).

Dalam pengembangannya, whitening agent umumnya diformulasikan dalam bentuk gel karena mampu mempertahankan kontak bahan aktif dengan permukaan gigi lebih lama sehingga meningkatkan efektivitas proses bleaching. Selain itu, bentuk sediaan gel lebih mudah diaplikasikan dan memberikan distribusi bahan aktif yang lebih merata pada permukaan gigi. Meskipun demikian, penggunaan bahan berbasis peroksida sering menimbulkan efek samping berupa sensitivitas gigi yang menyebabkan rasa ngilu dan ketidaknyamanan selama penggunaan (Costacurta dkk., 2020).

Untuk mengurangi efek samping tersebut, dapat ditambahkan bahan desensitisasi seperti potassium nitrate ke dalam formulasi whitening gel. Potassium nitrate bekerja dengan menghambat transmisi impuls saraf pada tubulus dentin sehingga membantu menurunkan sensitivitas gigi akibat proses bleaching (Safitri dkk., 2023). Penambahan bahan ini diharapkan dapat meningkatkan kenyamanan pengguna tanpa mengurangi efektivitas pemutihan gigi.

Berdasarkan hal tersebut, dilakukan pengembangan sediaan whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate untuk membantu memutihkan gigi secara efektif sekaligus mengurangi sensitivitas selama penggunaan sehingga diperoleh sediaan whitening yang lebih aman dan nyaman digunakan (Tam, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rancangan Formula dan rasional formulasi

Dalam pembuatan sediaan whitening gel, digunakan beberapa bahan yang diformulasikan untuk menghasilkan sediaan dengan karakteristik fisik yang baik, stabil, serta nyaman digunakan selama proses pemutihan gigi. Formula sediaan whitening gel yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Sediaan Whitening Gel

Nama Bahan	Konsentrasi	Fungsi
Carbamide Peroxide	10%	<i>Active Whitening Agent</i>
Potassium Nitrate	5%	<i>Active Desensitizing Agent</i>
Sodium Fluoride	0,312%	<i>Active Remineralization</i>
Carbopol 974P	2 %	<i>Gelling Agent</i>
Glycerin	15 %	Humektan & Pelarut
Sorbitol (70% Liquid)	60 %	Humektan & Pemanis
Sodium Hydroxide (NaOH) 10%	0,5 %	pH Adjuster
Disodium EDTA	0,1 %	<i>Chelating Agent</i>
Sodium Saccharin	0,3%	Pemanis
Peppermint Oil	0,4 %	<i>Flavoring Agent</i>
Povidone	5 %	<i>Film-forming agent</i>
Aquadest	ad 100%	Pelarut

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik, gelas beker, gelas ukur, mortar dan stamper, magnetic stirrer, hot plate, spatula, pH meter, viskometer Brookfield, syringe, spektrofotometer, cetakan silikon, Surface Roughness Tester, Scanning Electron Microscopy (SEM), alat uji microhardness enamel, humidifier, serta wadah opaque kedap cahaya.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya carbamide peroxide, pottasium nitrat, sodium fluoride, carbopol 974p, glycerin, sorbitol 70% liquid, sodium hydroxide 10%, disodium EDTA, sodium saccharin, peppermint oil, povidone, dan aquadest.

Rasionalisasi Pemilihan Bahan Aktif dan Eksipien

Carbamide peroxide dipilih sebagai bahan aktif utama dalam formulasi whitening gel karena efektif membantu memutihkan gigi melalui pelepasan hydrogen peroxide secara bertahap sehingga proses bleaching berlangsung lebih terkontrol. Penggunaan carbamide peroxide 10% banyak digunakan pada prosedur home bleaching karena dinilai cukup efektif menghasilkan perubahan warna gigi dengan risiko sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan konsentrasi peroxide tinggi (Lin dkk., 2025).

Potassium nitrate dipilih sebagai agen desensitisasi karena mampu membantu mengurangi sensitivitas gigi selama proses bleaching. Penambahan potassium nitrate dalam formulasi whitening juga diketahui dapat meningkatkan kenyamanan penggunaan tanpa mengurangi efektivitas pemutihan gigi sehingga cocok dikombinasikan dengan carbamide peroxide pada produk whitening gel (Costacurta dkk., 2020).

Selain bahan aktif, Carbopol 974P digunakan sebagai gelling agent karena mampu menghasilkan basis gel dengan viskositas dan daya lekat yang baik sehingga kontak bahan aktif dengan permukaan gigi dapat berlangsung lebih lama. Glycerin dan sorbitol digunakan

sebagai humektan untuk membantu mempertahankan kelembapan serta memperbaiki tekstur sediaan. Povidone (PVP) digunakan sebagai film forming agent untuk membantu adhesi gel pada permukaan gigi sehingga distribusi bahan aktif menjadi lebih merata.

Disodium EDTA digunakan sebagai chelating agent untuk membantu mengikat ion logam yang dapat mempercepat degradasi peroxide sehingga stabilitas formula dapat dipertahankan. Sodium fluoride ditambahkan sebagai agen remineralisasi untuk membantu menjaga enamel selama proses whitening sehingga formula diharapkan tetap efektif dan aman digunakan (Krayem dkk., 2024). Sodium saccharin digunakan sebagai pemanis untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan, sedangkan peppermint oil digunakan sebagai flavoring agent untuk memberikan sensasi segar pada sediaan.

Preformulasi dan Karakteristik Bahan

Carbamide peroxide memiliki kelarutan yang baik dalam air, namun bersifat relatif tidak stabil karena dapat mengalami dekomposisi akibat suhu tinggi, cahaya, pH ekstrem, dan keberadaan ion logam (Lin dkk, 2025). Oleh karena itu, diperlukan kondisi formulasi yang mampu mempertahankan stabilitas peroxide selama penyimpanan dan penggunaan.

Potassium nitrate dan sodium fluoride memiliki stabilitas yang baik pada kondisi penyimpanan normal serta mudah larut dalam air sehingga sesuai digunakan dalam sistem sediaan gel berbasis air (Costacurta dkk., 2020; Krayem dkk., 2024). Carbopol 974P mampu mengembang dalam air dan membentuk struktur gel setelah proses netralisasi, namun sensitif terhadap elektrolit konsentrasi tinggi dan pH ekstrem yang dapat memengaruhi viskositas sediaan (Krayem dkk, 2024).

Glycerin dan sorbitol bersifat higroskopis sehingga mampu membantu mempertahankan kelembapan formula. Povidone memiliki kelarutan yang baik dalam air dan berfungsi membantu pembentukan lapisan film pada permukaan gigi. Disodium EDTA stabil dalam sistem formulasi dan digunakan untuk membantu mengurangi risiko degradasi peroxide akibat ion logam (Rowe dkk, 2009).

Peppermint oil digunakan sebagai flavoring agent, namun perlu disimpan pada suhu rendah dan terlindung dari cahaya karena mudah menguap. Aquadest digunakan sebagai pelarut utama karena kompatibel dengan sebagian besar bahan dalam formula, meskipun tetap perlu diperhatikan risiko kontaminasi mikroba dan ion logam selama proses penyimpanan (Krayem dkk, 2024).

Analisis Stabilitas dan Inkompatibilitas Formula

Carbamide peroxide bersifat sensitif terhadap suhu tinggi, cahaya, pH ekstrem, dan keberadaan ion logam karena dapat mempercepat proses degradasi peroxide sehingga menurunkan efektivitas whitening gel (Lin dkk., 2025). Oleh karena itu, formula dirancang pada pH sekitar 6–6,5 untuk membantu mempertahankan stabilitas bahan aktif sekaligus tetap aman terhadap enamel gigi. Penggunaan disodium EDTA membantu mengikat ion logam yang dapat memicu dekomposisi peroxide sehingga stabilitas formula dapat dipertahankan (Rowe dkk, 2009).

Paparan cahaya dan suhu tinggi dapat menyebabkan penurunan stabilitas carbamide peroxide sehingga sediaan perlu disimpan dalam wadah opaque atau kemasan tidak tembus cahaya untuk meminimalkan degradasi bahan aktif selama penyimpanan. Penyimpanan pada suhu sejuk juga diperlukan untuk mempertahankan stabilitas formula.

Penggunaan Carbopol sebagai basis gel memerlukan penyesuaian pH yang tepat agar viskositas gel dapat terbentuk secara optimal. Jika pH terlalu rendah, struktur gel dapat menjadi terlalu encer, sedangkan pH terlalu tinggi dapat mempercepat degradasi peroxide. Selain itu, keberadaan air dalam formula dapat meningkatkan risiko kontaminasi mikroba sehingga diperlukan proses pembuatan yang higienis dan penyimpanan yang sesuai.

Rasionalisasi Sistem Sediaan dan Rancangan Pembuatan

Whitening gel diformulasikan dalam bentuk sediaan gel karena mampu mempertahankan kontak bahan aktif dengan permukaan gigi lebih lama dibandingkan bentuk cair sehingga efektivitas bleaching dapat meningkat (Krayem dkk., 2024). Sistem gel juga memberikan kemudahan aplikasi, distribusi bahan aktif yang lebih merata, serta meningkatkan kenyamanan penggunaan.

Carbopol 974P dipilih sebagai gelling agent karena dapat menghasilkan gel yang homogen dan stabil. Pembuatan whitening gel dilakukan dengan metode dispersi dan pencampuran homogen. Metode ini dipilih karena dapat menghasilkan sistem gel yang stabil dan homogen tanpa merusak stabilitas bahan aktif, khususnya carbamide peroxide yang sensitif terhadap suhu tinggi. Proses pencampuran dilakukan pada suhu ruang dan secara bertahap agar seluruh komponen dapat terdistribusi merata dalam basis gel (Thomas dkk., 2023).

Prosedur Pembuatan Sediaan Whitening Gel

Carbopol 974P didispersikan ke dalam sebagian aquadest sambil diaduk hingga mengembang dan membentuk basis gel. Disodium EDTA dilarutkan dalam aquadest, kemudian ditambahkan gliserin dan sorbitol sebagai humektan. Setelah basis gel homogen, dilakukan penambahan povidone dan sodium saccharin sambil terus diaduk hingga larut sempurna. Carbamide peroxide, potassium nitrate, dan sodium fluoride kemudian dimasukkan secara perlahan ke dalam basis gel dengan pengadukan konstan untuk menjaga homogenitas dan stabilitas bahan aktif. Selanjutnya pH disesuaikan menggunakan larutan NaOH 10% hingga terbentuk gel yang stabil. Peppermint oil ditambahkan pada tahap akhir sebagai flavoring agent, kemudian volume dicukupkan dengan aquadest hingga volume akhir. Sediaan whitening gel selanjutnya dihomogenkan dan dilakukan evaluasi fisik seperti organoleptik, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, dan stabilitas sediaan.

Prediksi Evaluasi Sediaan

1. Uji Organoleptis

Evaluasi organoleptis dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan whitening gel meliputi warna, bau, bentuk, dan konsistensi selama penyimpanan. Pengamatan dilakukan secara visual pada suhu ruang dan suhu penyimpanan tertentu untuk mengetahui adanya perubahan fisik yang dapat memengaruhi stabilitas dan penerimaan pengguna. Prediksi hasil menunjukkan bahwa sediaan memiliki bentuk semi-solid berupa gel bening hingga putih transparan dengan bau khas ringan dan konsistensi homogen (Mailart dkk., 2022).

2. Uji Viskositas

Evaluasi viskositas dilakukan untuk mengetahui konsistensi gel dan kemampuan sediaan mempertahankan kontak dengan permukaan gigi selama proses bleaching. Pengujian dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dengan spindle 64 dan kecepatan 30 rpm. Prediksi hasil menunjukkan bahwa sediaan memiliki viskositas semi-solid yang stabil dengan rentang viskositas sekitar 35.000–60.000 cPs (Mailart dkk., 2022).

3. Uji pH

Evaluasi pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sediaan whitening gel serta kestabilannya selama penyimpanan dan penggunaan. Pengukuran dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi pada suhu ruang. Pengamatan dilakukan secara berkala untuk mengetahui perubahan pH yang dapat memengaruhi stabilitas carbamide peroxide dan keamanan enamel gigi. Prediksi hasil menunjukkan bahwa sediaan memiliki pH berkisar antara 6,0–6,8 sehingga masih berada dalam rentang aman (Mailart dkk., 2022).

4. Uji Sensitivitas Gigi

Evaluasi sensitivitas dilakukan untuk menilai tingkat rasa ngilu setelah penggunaan whitening gel. Penilaian sensitivitas dapat dilakukan menggunakan Visual Analog Scale (VAS) atau Numeric Rating Scale (NRS) sebelum dan sesudah penggunaan sediaan. Tabel prediksi hasil uji sensitivitas gigi

	Skala nyeri	3% Hidrogen peroksida (Invisalign)	8% Karbamid peroksida (Beyke iWhite)	P nilai
Lengkung atas	NRS 0-4 VAS 0-10	1,2 ± 0,6 2,4 ± 1,7	0,8 ± 0,6 1,7 ± 1,7	0,007 0,032
Lengkung bawah	NRS 0-4 VAS 0-10	1,3 ± 0,6 2,5 ± 1,8	1,0 ± 0,7 1,9 ± 1,7	0,008 0,008

5. Uji Penilaian Warna

Evaluasi penilaian warna bertujuan untuk menilai efektivitas sediaan pemutih dalam mengubah warna gigi secara objektif. Prosedur penilaian warna dilakukan pada 12 gigi termasuk gigi insisivus sentral atas dan bawah, insisivus lateral dan caninus. Para pemeriksa menggunakan spektrofotometer untuk mengukur warna dengan mengambil cetakan lengkung maksila dan mandibula menggunakan pasta silikon padat. Dengan memasukkan ujung spektrofotometer ke dalam panduan, alat tersebut mengukur parameter warna L*, a*, dan b*. Nilai L* menunjukkan kecerahan, berkisar dari 0 (hitam) hingga 100 (putih), sedangkan nilai a* mengukur sumbu merah-hijau, dan nilai b* mengukur sumbu kuning-biru. Perbedaan warna AE00 dihitung menggunakan rumus CIEDE2000 dari International Commission on Illumination (CIE). Tabel prediksi hasil penilaian warna.

Parameter warna gigi	Produk pemutih	Perubahan warna berdasarkan ΔE_{00} Setelah pemutihan	Perubahan warna berdasarkan ΔE_{00} 1 bulan tindak lanjut	P nilai
ΔE_{00}	3% Hidrogen peroksida (Invisalign)	5,39 ± 2,50	5,32 ± 2,03	0,125
	8% Karbamid peroksida (Beyke iWhite)	4,75 ± 2,25	4,42 ± 1,86	0,761

Perbedaan yang signifikan secara statistik antara Invisalign dan Beyke iWhite (uji-t, $p < 0,05$).

6. Uji Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

Evaluasi Oral Health Impact Profile (OHIP-14) dilakukan untuk menilai pengaruh penggunaan whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate terhadap kualitas hidup terkait kesehatan mulut, persepsi estetika, dan sensitivitas gigi pasien.

Evaluasi menggunakan kuesioner OHIP-14 yang terdiri dari 14 pertanyaan dalam tujuh dimensi dengan skala Likert 0–4. Pengukuran dilakukan sebelum perawatan, setelah bleaching, dan satu bulan setelah penggunaan. Prosedur ini bertujuan mengetahui peningkatan kenyamanan, kepercayaan diri, serta penurunan sensitivitas gigi setelah penggunaan whitening gel. Hasil yang diprediksi adalah terjadinya penurunan skor OHIP-14, terutama pada aspek nyeri fisik dan ketidaknyamanan psikologis, yang menunjukkan peningkatan kualitas hidup pasien, efektivitas pemutihan gigi, serta berkurangnya sensitivitas akibat penambahan potassium nitrate (Chu dkk., 2025). Tabel prediksi hasil uji OHIP

Dimensi/skor per dimensi (1 lebih baik - 10 lebih buruk)	Awal	Setelah pemutihan	Tindak lanjut 1 bulan
Skor keterbatasan fungsional	5,41 ± 2,06	4,18 ± 1,50*	4,00 ± 1,48*
Skor nyeri fisik	4,00 ± 1,35	4,41 ± 1,71	3,36 ± 1,47*
Skor ketidaknyamanan psikologis	4,82 ± 2,09	3,55 ± 1,47*	3,45 ± 1,44*
Skor kecacatan fisik	3,45 ± 1,44	2,95 ± 1,25	3,05 ± 1,33
Skor disabilitas psikologis	3,86 ± 1,88	3,18 ± 1,44	3,18 ± 1,60*
Skor disabilitas sosial	2,91 ± 1,23	2,36 ± 1,05	2,36 ± 0,85*
Skor kecacatan	3,09 ± 1,41	2,41 ± 0,73*	2,59 ± 1,10*
Jumlah skor (1 lebih baik - 70 lebih buruk)	27,54 ± 8,64	23,05 ± 6,64*	22,00 ± 7,33*

* Perbedaan yang signifikan secara statistik uji Wilcoxon, $p < 0,05$ dibandingkan dengan nilai awal.
* Perbedaan yang signifikan secara statistik uji Wilcoxon, $p < 0,05$ dibandingkan dengan nilai awal.

7. Uji Morfologi Permukaan Enamel Menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM)

Tujuan uji ini adalah mengevaluasi keamanan formulasi terhadap enamel dengan membandingkan kondisi permukaan gigi sebelum dan sesudah pemutihan serta terhadap kontrol positif berupa enamel yang dietsa asam fosfat 32%. Prediksi hasil menunjukkan bahwa enamel setelah penggunaan whitening gel hanya mengalami perubahan mikrostruktur ringan seperti sedikit peningkatan kekasaran permukaan tanpa kerusakan berat, sehingga formulasi diperkirakan tetap aman terhadap enamel sekaligus membantu memutihkan gigi dan mengurangi sensitivitas gigi (Chu dkk., 2025).

Pembahasan

Target pengguna produk whitening gel ini adalah individu dewasa yang mengalami diskolorasi gigi, terutama diskolorasi ekstrinsik akibat konsumsi kopi, teh, wine, kebiasaan merokok, maupun faktor usia. Produk juga ditujukan bagi konsumen yang memiliki riwayat atau kekhawatiran terhadap sensitivitas gigi selama penggunaan produk whitening (Hattab, 2024).

Masalah utama yang sering dikeluhkan konsumen pada penggunaan produk teeth whitening berbasis peroxide adalah sensitivitas gigi selama maupun setelah proses bleaching. Sensitivitas terjadi akibat penetrasi peroxide menuju pulpa yang menimbulkan rasa nyeri atau ngilu sehingga dapat menurunkan kenyamanan dan kepatuhan penggunaan produk. Selain itu, konsumen juga membutuhkan produk whitening yang praktis, aman, dan dapat digunakan secara mandiri di rumah (Asaad dkk., 2023).

Permintaan terhadap produk pemutih gigi terus meningkat seiring meningkatnya perhatian masyarakat terhadap estetika gigi dan penampilan senyum. Konsumen saat ini tidak hanya membutuhkan produk whitening yang efektif membantu memutihkan gigi, tetapi juga produk yang mampu meminimalkan sensitivitas selama penggunaan. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan whitening gel yang mengombinasikan efektivitas bleaching dengan agen desensitisasi untuk meningkatkan kenyamanan dan keamanan penggunaan produk (Costacurta dkk., 2020).

Pengembangan whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate dilakukan untuk menghasilkan sediaan pemutih gigi yang efektif dan nyaman digunakan. Bahan bleaching berbasis peroxide diketahui mampu mengoksidasi pigmen pada enamel dan dentin sehingga gigi tampak lebih cerah, namun juga berisiko menimbulkan sensitivitas dan iritasi rongga mulut. Oleh karena itu, diperlukan formulasi yang dapat menyeimbangkan efektivitas whitening dan keamanan penggunaan (Lin dkk., 2025).

Dalam formulasi ini, carbamide peroxide dipilih sebagai active whitening agent karena memiliki pelepasan hydrogen peroxide yang lebih lambat dan stabil dibanding penggunaan hydrogen peroxide langsung. Mekanisme tersebut membantu proses bleaching berlangsung lebih terkontrol sehingga risiko sensitivitas dapat ditekan. Selain itu, penambahan potassium nitrate sebagai agen desensitisasi diharapkan mampu membantu mengurangi rasa ngilu yang sering muncul selama proses whitening melalui penghambatan transmisi impuls saraf pada pulpa gigi (Costacurta dkk., 2020).

Carbamide peroxide merupakan bahan aktif utama pada whitening gel yang bekerja sebagai agen bleaching melalui pelepasan hydrogen peroxide secara perlahan. Carbamide peroxide akan terurai menjadi hydrogen peroxide dan urea ketika berkontak dengan saliva atau air dalam rongga mulut. Hydrogen peroxide kemudian menghasilkan reactive oxygen species (ROS) yang mampu berdifusi melalui enamel dan dentin untuk mengoksidasi molekul kromogen penyebab diskolorasi gigi. Proses oksidasi tersebut memutus ikatan molekul pigmen berwarna menjadi molekul yang lebih kecil dan kurang berwarna sehingga warna gigi tampak lebih cerah. Selain itu, pelepasan hydrogen peroxide yang lebih lambat dibandingkan hydrogen peroxide murni menyebabkan carbamide peroxide memiliki risiko

sensitivitas yang relatif lebih rendah sehingga banyak digunakan pada produk at-home bleaching (Lin dkk, 2025).

Potassium nitrate digunakan sebagai agen desensitisasi untuk membantu mengurangi sensitivitas gigi selama proses bleaching. Mekanisme kerjanya berkaitan dengan aktivitas ion kalium yang berdifusi melalui tubulus dentin menuju serabut saraf pulpa. Peningkatan konsentrasi ion kalium di sekitar saraf menyebabkan depolarisasi saraf secara terus-menerus sehingga menghambat proses repolarisasi dan menurunkan transmisi impuls nyeri. Dengan mekanisme tersebut, rasa ngilu akibat penetrasi peroxide selama proses whitening dapat berkurang. Penambahan potassium nitrate dalam formulasi whitening diketahui mampu meningkatkan kenyamanan penggunaan tanpa menurunkan efektivitas pemutihan gigi (Somacal dkk, 2025).

Sodium fluoride bekerja sebagai agen remineralisasi enamel dan pendukung efek desensitisasi pada formulasi whitening gel. Fluoride membantu meningkatkan pembentukan fluorapatite pada enamel sehingga enamel menjadi lebih resisten terhadap demineralisasi akibat paparan peroxide selama proses bleaching. Selain itu, fluoride juga dapat membantu menutup tubulus dentin sehingga mengurangi sensitivitas gigi setelah whitening. Penggunaan sodium fluoride dalam produk bleaching diketahui membantu mempertahankan kekerasan enamel serta meningkatkan keamanan penggunaan whitening jangka pendek (Buzalaf dkk., 2021).

Pemilihan bentuk sediaan gel juga menjadi salah satu pertimbangan penting dalam pengembangan formula ini. Basis gel dinilai mampu meningkatkan waktu kontak bahan aktif dengan permukaan gigi sehingga efektivitas whitening dapat lebih optimal. Selain itu, penggunaan basis gel membantu mengurangi penyebaran bahan aktif ke jaringan lunak rongga mulut sehingga risiko iritasi dapat diminimalkan. Oleh karena itu, formulasi whitening gel ini dirancang dengan mempertimbangkan aspek efektivitas, stabilitas, keamanan, dan kenyamanan penggunaan agar produk yang dihasilkan memiliki potensi keberhasilan yang baik sebagai sediaan oral care whitening.

Sediaan whitening gel ini mengandalkan Carbamide Peroxide (CP) sebagai bahan aktif utama yang bersifat relatif tidak stabil karena mudah mengalami dekomposisi termal dan degradasi akibat paparan zat pereduksi, bahan organik, serta garam logam berat. Jika terpapar faktor inkompatibilitas tersebut, efektivitas pemutihan akan turun drastis akibat pelepasan peroksida prematur. Solusi stabilitas kimia ini dilakukan dengan menambahkan Disodium EDTA sebagai chelating agent untuk mengikat kelumit ion logam bebas yang dapat mengkatalisis dekomposisi CP. Selain itu, sediaan harus disimpan dalam wadah non-logam kedap udara di tempat sejuk demi mencegah penguraian CP serta mencegah Sodium Hydroxide (NaOH) 10% dan Sorbitol menyerap air atau CO₂ dari udara (Malcangi dkk., 2023).

Tantangan stabilitas fisik sediaan ini berpusat pada Carbopol 974P sebagai gelling agent yang strukturnya sangat sensitif terhadap inkompatibilitas elektrolit tinggi dan pH ekstrem. Kehadiran komponen garam seperti Potassium Nitrate (KNO₃), Sodium Fluoride (NaF), dan Sodium Saccharin menyumbangkan densitas ion tinggi yang berisiko menurunkan viskositas gel secara drastis (gel collapse). Solusinya adalah dengan melakukan netralisasi presisi menggunakan NaOH 10% hingga mencapai pH netral ($\approx 6,0-7,0$). Nilai pH ini secara simultan menjaga kekuatan matriks gel Carbopol, mencegah penguraian Sodium Saccharin (inkompatibel pada pH < 2), serta menghindari risiko demineralisasi email gigi (Malcangi dkk., 2023).

Kombinasi Glycerin dan Sorbitol (70% Liquid) bersama Aquadest berfungsi sebagai kosolven dan humektan higroskopis yang menjaga sediaan tidak mengeras, sekaligus mencegah dehidrasi gigi saat aplikasi. Mengingat gliserin, sorbitol, dan Peppermint Oil

inkompatibel dengan oksidator kuat seperti CP, formula ini mengintegrasikan Povidone (PVP). PVP bertindak sebagai koloid pelindung yang menstabilkan viskositas dan menjaga komponen Peppermint Oil yang mudah menyublim agar tetap terdispersi homogen, menghasilkan sediaan whitening gel yang stabil, aman, dan efektif mengurangi sensitivitas gigi (Malcangi dkk., 2023).

Sensitivitas gigi merupakan efek samping yang umum terjadi pada prosedur tooth whitening berbasis peroxide akibat penetrasi hydrogen peroxide ke enamel dan dentin yang menstimulasi saraf pulpa. Risiko sensitivitas meningkat pada penggunaan peroxide konsentrasi tinggi dan waktu kontak yang lama. Oleh karena itu, formulasi ini menggunakan potassium nitrate sebagai agen desensitisasi untuk membantu menghambat impuls saraf sehingga sensitivitas dapat berkurang selama proses bleaching. Penggunaan potassium nitrate dan sodium fluoride juga diketahui dapat membantu menurunkan sensitivitas tanpa mengurangi efektivitas whitening gigi (Hajeer & Hasan, 2026).

Selain sensitivitas, bahan bleaching berbasis peroxide juga dapat menyebabkan iritasi pada mukosa rongga mulut, terutama pada penggunaan konsentrasi tinggi dan pH yang terlalu asam. Penggunaan hydrogen peroxide konsentrasi tinggi diketahui dapat meningkatkan permeabilitas enamel sehingga memicu sensitivitas dan meningkatkan risiko efek samping pada jaringan lunak rongga mulut. Risiko tersebut dipengaruhi oleh konsentrasi bleaching agent, lama kontak bahan dengan gigi, serta kondisi enamel pasien (Bertacci dkk., 2021).

Oleh karena itu, formula ini menggunakan carbamide peroxide 10% yang relatif lebih aman untuk home bleaching serta dilakukan pengaturan pH mendekati kondisi fisiologis rongga mulut untuk membantu meminimalkan risiko iritasi (Lin dkk., 2025).

Ketidakstabilan pH menjadi salah satu potensi permasalahan dalam formulasi whitening gel berbasis carbamide peroxide karena peroxide sensitif terhadap perubahan pH. Kondisi yang terlalu basa dapat mempercepat degradasi carbamide peroxide, sedangkan pH yang terlalu asam dapat menurunkan stabilitas basis gel Carbopol serta meningkatkan risiko iritasi rongga mulut. Oleh karena itu, formulasi dirancang pada rentang pH 5,5–6,5 menggunakan NaOH 10% agar stabilitas peroxide dan struktur gel tetap terjaga. Selain itu, disodium EDTA digunakan untuk mengikat ion logam yang dapat mempercepat dekomposisi peroxide, serta penyimpanan dilakukan dalam wadah tertutup dan terlindung dari cahaya untuk membantu mempertahankan stabilitas sediaan (Okonogi dkk., 2021).

Salah satu potensi masalah pada formulasi whitening gel berbasis air adalah risiko kontaminasi mikroba selama proses pembuatan maupun penyimpanan. Kontaminasi mikroba dapat terjadi karena adanya kandungan air dan bahan organik dalam sediaan yang memungkinkan pertumbuhan bakteri maupun jamur apabila proses formulasi dan penyimpanan tidak dilakukan dengan baik. Kontaminasi mikroba pada produk oral dapat menurunkan kualitas, stabilitas, serta keamanan sediaan sehingga berpotensi menyebabkan perubahan warna, bau, pH, maupun menurunkan efektivitas bahan aktif dalam produk (Rowe dkk., 2009).

Untuk membantu meminimalkan risiko tersebut, formulasi whitening gel ini menggunakan proses pembuatan yang higienis serta penyimpanan dalam wadah tertutup rapat dan kemasan opaque. Selain itu, penggunaan humektan seperti glycerin dan sorbitol juga dapat membantu menurunkan aktivitas air dalam sediaan sehingga pertumbuhan mikroorganisme dapat ditekan. Stabilitas peroxide dalam formula juga perlu diperhatikan karena degradasi bahan aktif dapat meningkat apabila produk terkontaminasi atau disimpan pada kondisi yang tidak sesuai. Oleh karena itu, penyimpanan pada suhu sejuk dan terlindung dari cahaya menjadi salah satu langkah penting untuk membantu menjaga kualitas dan stabilitas produk selama penyimpanan.

Berdasarkan regulasi Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS/EU), penggunaan hydrogen peroxide dalam produk pemutih gigi untuk konsumen diperbolehkan dalam kadar tertentu dengan pengawasan yang sesuai. Carbamide peroxide 10% diketahui menghasilkan hydrogen peroxide dalam kadar yang masih berada dalam batas aman untuk prosedur home bleaching sehingga formulasi ini dinilai masih sesuai dengan ketentuan keamanan penggunaan bahan aktif pada produk whitening gigi konsumen (Hajeer & Hasan, 2026).

Berdasarkan regulasi BPOM, sediaan pemutih gigi yang mengandung hydrogen peroxide lebih dari 6% sampai dengan 35% termasuk dalam Kelompok 3, yaitu produk yang hanya boleh diaplikasikan langsung oleh dokter gigi. Carbamide peroxide merupakan senyawa yang dapat melepaskan hydrogen peroxide, dimana 10% carbamide peroxide setara dengan 3,6% hydrogen peroxide. Oleh karena itu, formulasi whitening gel dengan kadar tinggi harus digunakan secara profesional untuk meminimalkan risiko sensitivitas gigi, iritasi gusi, dan efek samping lainnya. Selain itu, BPOM mewajibkan pencantuman peringatan pada kemasan seperti tidak digunakan untuk usia di bawah 18 tahun, tidak dijual bebas, hanya diaplikasikan oleh dokter gigi, serta wajib mencantumkan kadar hydrogen peroxide pada produk (BPOM, 2024).

Formula whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate dirancang dengan mempertimbangkan kompatibilitas antar bahan untuk menjaga stabilitas sediaan. Carbamide peroxide diketahui kompatibel dengan basis gel Carbopol serta humektan seperti glycerin dan sorbitol yang membantu mempertahankan kelembapan, tekstur, dan stabilitas formulasi. Penambahan disodium EDTA juga membantu mengikat ion logam yang dapat memicu degradasi peroxide (Okonogi dkk., 2021).

Carbamide peroxide bersifat sensitif terhadap panas, cahaya, ion logam, dan kondisi alkalis sehingga berpotensi mengalami dekomposisi lebih cepat. Carbopol juga sensitif terhadap pH ekstrem yang dapat menyebabkan penurunan viskositas gel. Selain itu, sodium fluoride dapat membentuk presipitat apabila bereaksi dengan ion kalsium atau magnesium (Pessoa dkk., 2024).

Carbamide peroxide mudah mengalami degradasi akibat pengaruh suhu, cahaya, pH, dan ion logam sehingga dapat menurunkan efektivitas whitening selama penyimpanan. Kondisi formulasi yang terlalu basa juga dapat mempercepat pelepasan oxygen radicals dan menurunkan stabilitas bahan aktif (Pessoa dkk., 2024).

Untuk meminimalkan degradasi peroxide, formulasi menggunakan disodium EDTA sebagai chelating agent dan pengaturan pH pada rentang 5,5–6,5 agar stabilitas carbamide peroxide tetap terjaga. Selain itu, formulasi disimpan dalam wadah tertutup dan terlindung cahaya untuk mempertahankan stabilitas sediaan selama masa simpan (Okonogi dkk., 2021).

Berdasarkan hasil prediksi evaluasi sediaan yang dilakukan didapatkan hasil yang optimal. Pada hasil uji organoleptik menunjukkan bahwa sediaan memiliki bentuk semi-solid berupa gel bening hingga putih transparan dengan bau khas ringan dan konsistensi homogen. Sediaan ini dapat dikatakan optimal karena sesuai dengan karakteristik gel (Mailart dkk., 2022).

Pada pengujian viskositas yang dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dengan spindle 64 dan kecepatan 30 rpm. Hasil enunjukkan bahwa sediaan memiliki viskositas semi-solid yang stabil dengan rentang viskositas sekitar 35.000–60.000 cPs. Nilai ini diperkirakan optimal untuk sediaan whitening gel karena mampu memberikan daya lekat yang baik pada permukaan gigi namun tetap mudah diaplikasikan ke dalam tray bleaching (Mailart dkk., 2022).

Pada pengujian pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sediaan whitening gel serta kestabilannya selama penyimpanan dan penggunaan. Pengukuran dilakukan menggunakan pH meter dan hasil yang didapat 6,0– 6,8 sehingga masih berada dalam rentang aman (Mailart dkk, 2022).

Pada pengujian evaluasi sensitivitas dilakukan untuk menilai tingkat rasa ngilu, prediksi hasil menunjukkan sensitivitas gigi dalam kategori ringan hingga sedang dengan intensitas lebih rendah dibandingkan formulasi tanpa potassium nitrate. Penambahan potassium nitrate diperkirakan mampu menurunkan sensitivitas dengan menghambat transmisi impuls saraf pada dentin. Penggunaan carbamide peroxide konsentrasi rendah juga diperkirakan membantu meminimalkan efek samping sensitivitas gigi (Tay dkk., 2020).

Pada evaluasi penilaian warna gigi, sensitivitas gigi dan uji morfologi, prediksi hasil menunjukkan penolakan hipotesis nol terkait perubahan warna gigi, sensitivitas gigi, dan morfologi permukaan email. Sehingga dapat disimpulkan bahwa: (1) kedua produk pemutih CP dan HP (= 3% HP) menunjukkan hasil pemutihan yang efektif. (2) Bagi pasien yang menjalani pemutihan menggunakan gel konsentrasi rendah, terdapat dampak positif terhadap kualitas hidup mereka (Chu, dkk., 2025).

KESIMPULAN

Hasil perancangan formulasi menunjukkan bahwa whitening gel berbasis carbamide peroxide dan potassium nitrate berpotensi menghasilkan sediaan pemutih gigi yang efektif, stabil, dan nyaman digunakan. Kombinasi carbamide peroxide sebagai agen whitening serta potassium nitrate dan sodium fluoride sebagai agen desensitisasi dan remineralisasi diperkirakan mampu membantu memutihkan gigi dengan risiko sensitivitas yang lebih rendah. Formulasi gel menggunakan Carbopol 974P juga diprediksi mampu menghasilkan karakteristik fisik yang baik dan sesuai untuk sediaan whitening gel.

Namun, stabilitas carbamide peroxide yang sensitif terhadap cahaya, suhu, dan perubahan pH menjadi salah satu aspek yang perlu diperhatikan sehingga diperlukan penyimpanan dalam wadah opaque dan pengendalian pH formula. Penelitian lanjutan disarankan untuk melakukan uji stabilitas jangka panjang, uji efektivitas whitening secara *in vitro* maupun *in vivo*, serta uji keamanan pada sukarelawan sebelum sediaan dikembangkan lebih lanjut sebagai produk oral care.

DAFTAR PUSTAKA

- Asaad, M. Y., Alshammari, S. T., Faloudah, A. M. S., Alwabel, T. M., Alhazmi, M. S., Almalki, N. H., Almalki, H. E., Alturki, M. W., Alnasser, F. A., & Subayt, A. K. (2023). Efficacy and safety of carbamide peroxide tooth-whitening gels. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 10(2), 869–874
- Bertacci, A., Ulian, G., Moro, D., Chersoni, S., & Valdrè, G. (2021). In vivo effects of two in-office vital tooth bleaching systems on enamel permeability. *Journal of Composites Science*, 5(4), 98.
- BPOM. (2024). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 18 Tahun 2024 tentang Penandaan, Promosi, dan Iklan Kosmetik. Jakarta: BPOM RI.
- Butera, A., Maiorani, C., Rederiene, G., Checchi, S., & Nardi, G. M. (2024). Evaluation of the effectiveness of different types of professional tooth whitening: A systematic review. *Bioengineering*, 11(12), 1178.
- Buzalaf, M. A. R., Pessan, J. P., Honório, H. M., & ten Cate, J. M. (2021). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monographs in Oral Science*, 29, 97–114.
- Chu, S., Wang, Y., Duan, Z., Wu, P., & Wang, Y. (2025). Effect of low-concentration at-home bleaching gels on whitening and tooth sensitivity: a split mouth randomized

- clinical trial. *BMC Oral Health*, 25(1748), 1-14.
- Costacurta, A. O., Borges, C. E. P., Centenaro, C., Correr, G. M., Kaizer, M. R., & Gonzaga, C. C. (2020). The bleaching efficacy of carbamide peroxide gels containing potassium nitrate desensitizer. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(7), 644–649.
- Dewanti, P., Firdausi, I., & Alfian, F. N. (2024). Pengaruh konsentrasi kalium nitrat (KNO_3) pada larutan Hoagland terhadap pertumbuhan dan hasil tanaman selada (*Lactuca sativa* L.) dengan hidroponik sistem wick. *Agriprima: Journal of Applied Agricultural Sciences*, 8(1), 38–51.
- Fadhli, M. Noor, N. R., Zulkifli, S. F., Tew, I. M., & Beh, Y. H. (2026). The Efficacy of 10% Carbamide Peroxide in Reversing Common Dietary Staining on Resin Infiltrated White Spot Lesions: An In Vitro Study. *Applied Sciences*. 16(10), 5116.
- Hajeer, O., & Hasan, A. (2026). In-office tooth bleaching protocols: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses on whitening efficacy and tooth sensitivity. *The Saudi Dental Journal*, 38, 39.
- Hattab, F. N. (2024). Tooth discoloration: Causes and clinical presentation—Part I. *Journal of Oral Health and Community Dentistry*, 18(2), 63–74
- Krayem, E., Milly, H., & Albaroudi, B. (2024). Efficacy and tooth sensitivity of over-the-counter tooth whitening systems compared with conventional home bleaching: A systematic review. *BDJ Open*, 10(1), 41.
- Lin, P.Y., Chen, L.N., Tseng, C.F., Chen, Y.S., Lin, H.Y., Vo, T. T. T., Peng, T.Y., & Lee, I.T. (2025). Tooth-whitening agents and polymer-based carriers: Efficacy, safety, and clinical perspectives. *Polymers*, 17(18), 2545.
- Malcangi, G., Patano, A., Inchingolo, A. D., Ciocia, A. M., Piras, F., Latini, G., De Pede, C., Palmieri, G., Laudadio, C., Settanni, V., Garofoli, G., de Ruvo, E., Buongiorno, S., Bordea, I. R., Xhajanka, E., Di Venere, D., Inchingolo, F., Dipalma, G., & Inchingolo, A. M. (2023). Bleaching techniques in orthodontic and restorative dentistry patients: A scoping review. *Applied Sciences*, 13(12), 7089. <https://doi.org/10.3390/app13127089>
- Marques, P. W. B., Santos, K. S., Oliveira, F. J. D., & Borges, B. C. D. (2024). Can carbamide peroxide be as effective as hydrogen peroxide for in-office tooth bleaching and cause less sensitivity? A systematic review. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 49(2), 14.
- Okonogi, S., Kaewpinta, A., Khongkhunthian, S., & Chaijareenont, P. (2021). Development of Controlled-Release Carbamide Peroxide Loaded Nanoemulgel for Tooth Bleaching: In Vitro and Ex Vivo Studies. *Pharmaceuticals*, 14(2), 132.
- Pessoa, F. V. L. S., Pereira, R. N., Mendes, C., & Silva, M. A. S. S. (2024). Characterization of carbamide peroxide: Stability studies, and degradation kinetics under isothermal conditions for industrial application. *Current Pharmaceutical Analysis*, 20(6), 444–451.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Safitri, D., Pamungkasari, E. P., & Murti, B. (2023). Meta-analysis the effect of a potassium nitrate desensitizing agent and casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate on tooth sensitivity after office bleaching treatment. *Indonesian Journal of Medicine*, 8(4), 423–434.
- Somacal, D. C., do Rio, M. C., Bittencourt, H. R., Júnior, L. H. B., & Spohr, A. M. (2025). Pengaruh kalium nitrat pada sensitivitas gigi selama pemutihan di kantor: Uji klinis acak. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 17(2), e188–e194.
- Tam L. (2021). Effect of potassium nitrate and fluoride on carbamide peroxide bleaching.

Quintessence international. 32(10), 766–770

Thomas, N. A., Tungadi, R., Latif, M. S., & Sukmawati, M. E. (2023). Pengaruh konsentrasi Carbopol 940 sebagai gelling agent terhadap stabilitas fisik sediaan gel lidah buaya (Aloe vera). *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 3(2), 316–324.

Wang, J., Zou, D., Li, Y., Liu, P., & Guo, C. (2023). Drug-induced tooth discoloration: An analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1161728

- 1.
- 2.