

## POTENSI TERAPEUTIK TANAMAN PACE (*Morinda citrifolia* L.) SEBAGAI HERBAL MULTIFUNGSI : *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*

Rizki Amandani<sup>1</sup>, Nikmah Nuur Rochmah<sup>2</sup>, Yuhansyah Nur Fauzi<sup>3</sup>

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Sains, dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap, Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas, Farmasi, Sains dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap<sup>1,2,3</sup>

\*Corresponding Author : rizkiamandani696@gmail.com

### ABSTRAK

Penggunaan tanaman pace sebagai herbal multifungsi masih menghadapi berbagai kendala seperti variasi hasil penelitian, banyaknya fokus pada studi pra-klinis, serta kurangnya sintesis ilmiah. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara sistematis aktivitas farmakologis, kandungan fitokimia, metode ekstraksi, dan potensi terapeutik tanaman pace berdasarkan bukti ilmiah terkini metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* (SLR) dengan pedoman PRISMA 2020, meliputi tahap identifikasi, skrining, penilaian kelayakan, dan inklusi artikel. Pencarian literatur dilakukan melalui database Scopus, PubMed, dan Google Scholar menggunakan kata kunci ("*Morinda citrifolia*" OR "*pharmacological*") AND ("*therapeutic*" OR "*bioactive compounds*") terhadap 10 artikel yang memenuhi syarat terdiri dari 3 *in vivo*, 3 *in vitro*, 2 eksperimental fitokimia, 2 eksperimental terapan dengan penyebaran negara antara lain Arab Saudi, Indonesia, Korea Selatan, India, Jepang, Brazil, dan Cina, diterbitkan antara tahun 2016–2026. Hasil analisis literatur menunjukkan bahwa buah, daun, dan biji pace mengandung senyawa bioaktif seperti iridoid, flavonoid, polifenol, skopoletin, dan polisakarida. Senyawa tersebut memiliki manfaat farmakologis, antara lain: menangkal radikal bebas, mengurangi peradangan, membantu pengendalian diabetes, meningkatkan daya tahan tubuh. Kesimpulannya berdasarkan bukti terkini, tanaman pace memiliki potensi terapeutik signifikan sebagai herbal multifungsi. Namun, untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaannya secara medis, diperlukan penelitian lanjutan dengan uji klinis yang ketat serta standarisasi produk herbal.

**Kata kunci:** aktivitas farmakologis,herbal multifungsi, *Morinda citrifolia* L, tanaman pace

### ABSTRACT

*The use of the pace plant (*Morinda citrifolia* L.) as a multifunctional herbal still faces various obstacles such as variations in research results, a large focus on pre-clinical studies, and a lack of scientific synthesis. This study aims to systematically examine the pharmacological activity, phytochemical content, extraction methods, and therapeutic potential of the Pace plant based on the latest scientific evidence. The method used is Systematic Literature Review (SLR) approach following the PRISMA 2020 guidelines, including the stages of identification, screening, eligibility assessment, and article inclusion. Literature searches were conducted through the Scopus, PubMed, and Google Scholar using the keywords ("*Morinda citrifolia*" OR "*pharmacological*") AND ("*therapeutic*" OR "*bioactive compounds*") against 10 eligible articles consisting of 3 *in vivo*, 3 *in vitro*, 2 experimental phytochemical, 2 experimental applied databases of 10 eligible articles with a spread of research countries, including Saudi Arabia, Indonesia, South Korea, India, Japan, Brazil, and China, published between 2016 and 2026. Results of literature analysis revealed that the fruit, leaves, and seeds of Pace contain bioactive compounds such as iridoids, flavonoids, polyphenols, scopoletin, and polysaccharides. These compounds exhibit pharmacological benefits, including scavenges free radicals, reduces inflammation, diabetes management, immune enhancement, potential as a multifunctional herbal remedy. In conclusion based curent evidence, the pace plant has significant therapeutic potential as a multifunctional herb. However, to ensure its efficacy and safety for medical use, further research involving rigorous clinical trials and product standardization is required.*

**Keywords:** *pharmacological activity, multifunctional herbal, Morinda citrifolia* L., *Pace plant*

## PENDAHULUAN

*Morinda citrifolia* L., yang biasa disebut noni atau pace, adalah tanaman obat dari keluarga Rubiaceae yang sudah lama digunakan secara tradisional di wilayah Asia-Pasifik (Ni *et al.*, 2025)(West *et al.*, 2018)(Abou Assi *et al.*, 2017)(Kamri *et al.*, 2022). Tanaman ini memiliki bentuk morfologi tertentu, seperti daun yang hijau dan berkilau, buah berwarna hijau kekuningan dengan aroma khas, serta bunga putih berbentuk tabung yang tumbuh berbuntut dalam kelompok bunga banyak (Ni *et al.*, 2025). Di Indonesia, tanaman ini dikenal dengan berbagai nama seperti pace di Jawa dan Bali, mengkudu di Sumatra dan Kalimantan, serta cangkudu di Nusa Tenggara. (Hou *et al.*, 2025)

Di negara-negara Asia Selatan dan Pasifik, tanaman ini sering disebut noni atau Indian mulberry (West *et al.*, 2018)(Abou Assi *et al.*, 2017)(Kamri *et al.*, 2022). Secara anatomi, buah pace mengandung senyawa sekunder penting seperti iridoid, flavonoid, dan coumarin yang terutama terdapat pada jaringan mesokarp dan endokarp (Ni *et al.*, 2025) (Dumiri *et al.*, 2024). Selain itu, buah pace mengandung senyawa aktif seperti iridoid (asam deasetilasperulosidik dan asam asperulosidik), polisakarida nonioside, serta scopoletin. Daun pace mengandung flavonoid seperti kaempferol dan rutin, sedangkan akar pace memiliki kandungan utama damnacanthal. Di sisi lain, biji pace mengandung minyak esensial yang kaya akan asam linoleat mendukung aktivitas antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, serta antimikroba.(Hou *et al.*, 2025b)(Chanthira Kumar *et al.*, 2022)(Manetti, 2018)(Nascimento *et al.*, 2018)(Nascimento Júnior *et al.*, 2025).

Dari tahun 2016 hingga 2026, jumlah artikel ilmiah tentang *Morinda citrifolia* L. meningkat pesat, terutama terkait aktivitas antioksidan, antimikroba, antikanker, antidiabetik, dan hepatoprotektif (Hou *et al.*, 2025b)(Noviana *et al.*, 2021)(Chanthira Kumar *et al.*, 2022)(Sabarrela *et al.*, 2022)(Oluwafemi Oyabambi *et al.*, 2023). Meskipun tanaman noni sering dipromosikan sebagai "herbal multifungsi", bukti ilmiah yang ada belum sepenuhnya konsisten. Beberapa penelitian menunjukkan aktivitas farmakologis kuat melalui jalur molekuler seperti Nrf2/Keap1 dan NF- $\kappa$ B (Hou *et al.*, 2025), namun efektivitasnya sangat bergantung pada variasi geografis, tingkat kematangan buah, bagian tanaman yang digunakan, serta metode dan pelarut ekstraksi (Chanthira Kumar *et al.*, 2022) (Nugraha *et al.*, 2025).

Kebaruan pada *Systematic Literature Review* (SLR) ini terletak pada pendekatan yang tidak hanya merangkum aktivitas farmakologis tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.), tetapi menghubungkan bagian tanaman yang digunakan (buah, daun, akar), kandungan senyawa bioaktif, mekanisme molekuler (seperti jalur Nrf2 dan NF- $\kappa$ B), serta potensi terapeutiknya berdasarkan literatur terkini. Berbeda dengan review sebelumnya yang biasanya bersifat naratif dan hanya menggambarkan secara umum atau satu aspek bioaktivitas, SLR ini menggunakan pedoman PRISMA 2020 dan menganalisis artikel terbaru (2016–2026), sehingga memberikan tingkat transparansi, konsistensi metode, dan kekuatan bukti yang lebih baik, menyoroti sintesis mekanisme molekuler dan respons biologis yang belum dikumpulkan secara lengkap dalam review sebelumnya, terutama terkait aktivitas antioksidan pada tanaman pace berhubungan dengan potensi ekstrak buah dan daun dalam memperkuat sistem pertahanan antioksidan alami seperti SOD, CAT, GPx. Selain itu berperan mengurangi penumpukan radikal bebas, pengaktifan jalur Nrf2/HO-1 yang penting dalam menjaga kestabilan (Hou *et al.*, 2025) (Narasimhan *et al.*, 2019) (B. Zhang *et al.*, 2025).

Dampak antiinflamasi dari pace telah diidentifikasi melalui penekanan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B serta penurunan kadar sitokin pro inflamasi baik *in vivo* maupun *in vitro*. Komponen bioaktif utama termasuk skopoletin, flavonoid, dan iridoid, berperan dalam pengaturan respons inflamasi menjaga dari stress oksidatif yang berkepanjangan (Li *et al.*, 2025)(Tanikawa *et al.*, 2023).

Selain itu efek metabolik dari tanaman pace meliputi aktivitas antidiabetik dan menghambat enzim  $\alpha$ -glucosidase, meningkatkan sensitivitas terhadap insulin menurunkan kadar glukosa dan lipid dalam serum. Ringkasan dari 10 artikel yang dipilih menunjukkan bahwa mekanisme ini mendukung potensi pace sebagai tanaman herbal multifungsi dalam mengatasi masalah metabolik, termasuk DM tipe 2 dan dislipidemia (R. T. Dewi et al., 2022)(Cesário et al., 2025)(Indriyana et al., 2025)(Page et al., 2021). Berdasarkan latar belakang dan penelitian tersebut, tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas farmakologis, potensi terapeutik, fitokimia dan metode ekstraksi tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.) sebagai herbal multifungsi.

## METODE

Penelitian ini menerapkan desain *Systematic Literature Review* (SLR) dengan metode kualitatif untuk mengumpulkan bukti ilmiah terkait potensi terapeutik tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.). Pencarian artikel dilakukan secara online pada 20 Januari 2026 melalui basis data Scopus, PubMed, dan Google Scholar dengan memanfaatkan instrument panduan pencarian serta table ekstraksi data. Pencarian literatur dilakukan pada 20 Januari 2026 menggunakan kombinasi kata kunci ("*Morinda citrifolia*" OR "*pharmacological*") AND ("*therapeutic*" OR "*bioactive compounds*"). Pengolahan data dilakukan secara deksriptif-kualitatif melalui metode sintesis naratif, dan penelitian tidak memerlukan persetujuan etik karena hanya menggunakan data sekunder dari publikasi ilmiah

## Kriteria Inklusi dan Eksklusi

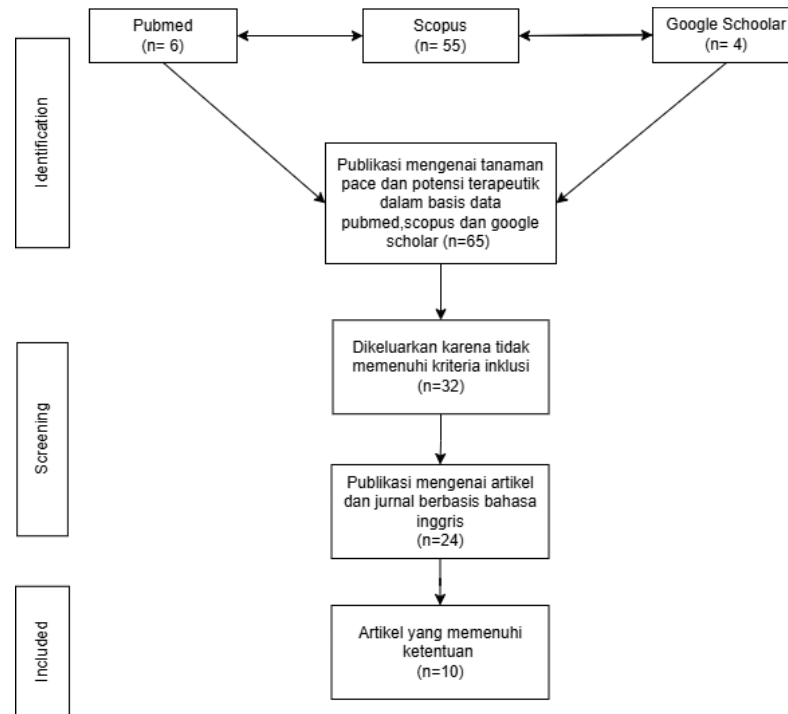
Kriteria untuk memasukkan artikel dalam tinjauan ini adalah artikel ilmiah yang terbit antara tahun 2016 hingga 2025 dan terdaftar di database Scopus (Q1 sampai Q4), PubMed, serta Google Scholar. Artikel yang dipilih harus merupakan hasil penelitian asli yang menyajikan data primer dan secara khusus menganalisis tanaman pace. Penelitian ini difokuskan pada aktivitas farmakologis, potensi pengobatan dari senyawa fitokimia, dan metode ekstraksi. Studi yang dimasukkan mencakup uji pra-klinis baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, yang mengevaluasi ekstrak tanaman, fraksi pelarut, senyawa aktif murni (seperti scopoletin), maupun produk turunan fungsional. Semua artikel harus tersedia dalam bentuk teks lengkap, ditulis dalam Bahasa Inggris, dan dengan jelas melaporkan aktivitas biologis seperti antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi, atau neuroprotektif, agar memastikan kualitas dan kredibilitas ilmiah yang dikenal secara internasional.

Kriteria yang dikeluarkan dalam tinjauan ini mencakup publikasi yang bukan berupa penelitian asli, seperti review, meta-analysis, tinjauan literatur sistematis, editorial, komentar, serta ringkasan dari konferensi. Hal ini dilakukan karena penelitian ini fokus pada analisis data primer yang berasal dari studi eksperimental dan pra-klinis untuk menghindari pengulangan data serta penafsiran yang berlapis. Artikel yang tidak secara spesifik membahas hubungan antara *Morinda citrifolia* L., dengan aktivitas terapeutik termasuk penelitian yang menggunakan campuran bahan alami tanpa menganalisis kontribusi spesifik dari tanaman pace, tidak dimasukkan dalam tinjauan. Selain itu, artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks penuh (full-text), dipublikasikan di luar periode tahun 2016 hingga 2026, atau tidak terindeks di Scopus (Q1-Q4), PubMed, atau Google Scholar, juga tidak dimasukkan. Penelitian klinis yang ketat seperti *Randomized Controlled Trial* (RCT) tidak dimasukkan jika hanya melaporkan hasil klinis tanpa analisis mendalam mengenai profil senyawa bioaktif atau mekanisme farmakologis tanaman pace.

## Proses Seleksi dan Teknik Ekstraksi Artikel

Proses seleksi artikel dilakukan menggunakan alur PRISMA yang meliputi tahapan identifikasi, skrining, penilaian kelayakan, dan inklusi artikel. Pencarian awal dilakukan pada

tanggal 20 Januari 2026 dengan memasukkan kata kunci yang sudah ditentukan dengan hasil temuan 65 publikasi yang membahas potensi terapeutik tanaman pace. Dari jumlah tersebut, 32 publikasi dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, sedangkan 23 publikasi lainnya dihilangkan karena tidak memenuhi standar penggunaan bahasa Inggris dan tidak tersedia teks lengkapnya. Setelah proses penyaringan, diperoleh 10 publikasi yang memenuhi syarat untuk digunakan dalam menganalisis tren penelitian dan hubungan kolaborasi ilmiah.



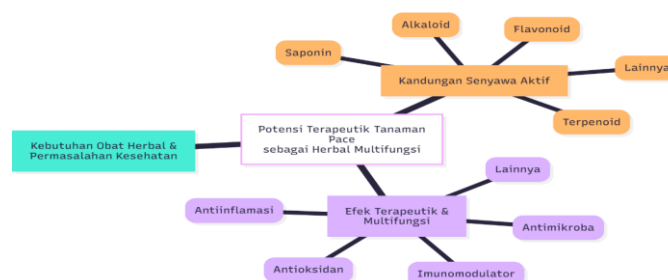
Gambar 1. Diagram alur seleksi Potensi Terapeutik Tanaman Pace (*Morinda citrifolia L.*) Sebagai Herbal Multifungsi berdasarkan pedoman PRISMA 2020

### Analisis Data

Data diperoleh dengan mencatat informasi utama, meliputi judul penelitian, nama penulis, tahun publikasi, metode penelitian, hasil utama penelitian, kesimpulan penelitian dan wilayah. Analisis dilakukan secara deskriptif untuk membahas secara detail artikel sesuai dengan tujuan penelitian

### HASIL

Konsep yang ditampilkan pada gambar kerangka pemikiran, terlihat bahwa manfaat terapeutik dari tanaman pace merupakan hasil interaksi dari beberapa mekanisme biologis yang saling berkaitan. Oleh karena itu, peta konsep yang ditunjukkan pada Gambar 2.1 disusun untuk mempermudah pemahaman mengenai hubungan antara variabel utama.

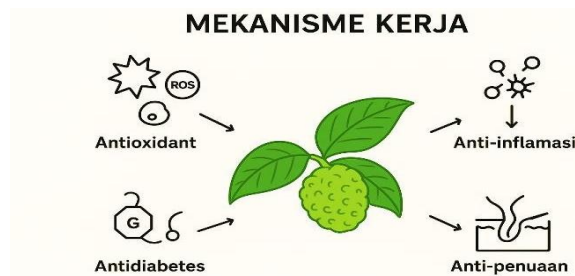


Gambar 2. Kerangka berpikir potensi terapeutik tanaman pace (*Morinda citrifolia L.*) sebagai herbal multifungsi

Gambar 2 menggambarkan bagaimana tanaman pace berfungsi sebagai ramuan dengan berbagai efek terapeutik. Dalam ilustrasi tersebut, terlihat bahwa komponen aktif seperti flavonoid dan terpenoid memiliki peranan penting dalam memberikan sifat antioksidan dan antiinflamasi, dengan cara menghilangkan radikal bebas dan menghambat siklooksigenase serta mediator pro-inflamasi (Sabirin & Yuslianti, 2016)(Sudibyo & Hutajulu, 2016). Skopoletin dan asam lemak memberikan efek antimikroba, sementara polisakarida noni bertindak sebagai imunomodulator yang menyeimbangkan respons kekebalan tubuh. Kebutuhan masyarakat terhadap obat herbal yang aman, terjangkau, dan memiliki efek luas menjadikan pace relevan sebagai alternatif terapi. Penelitian 2016–2025 menunjukkan bahwa metabolit sekundernya flavonoid, iridoid, skopoletin, dan polisakarida mendukung aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator (Hou et al., 2025b).

Dari sisi kandungan pace memiliki senyawa aktif seperti kaempferol, asperuloside, alkaloid, terpenoid, dan saponin yang berperan dalam aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta antimikroba (Landari et al., 2023)(Rae Galang Perdana et al., 2022). Secara farmakologis, Pace terbukti meningkatkan enzim antioksidan (SOD, GPx), mengaktifkan jalur Nrf2–Keap1, menghambat mediator inflamasi, serta menekan bakteri patogen termasuk MRSA. Polisakarida noni menjaga keseimbangan imun, sementara formulasi pace dalam bentuk selenium nanopartikel (SeNP) menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan dan antimikroba (Chellappa & Doraikannan, 2022).

### Mekanisme Kerja Tanaman Pace (*Morinda citrifolia* L.)



Gambar 3. Mekanisme kerja antioksidan tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.)

Gambar 3 menggambarkan bagaimana Tanaman Pace (*Morinda citrifolia* L.) berkaitan dengan sifat antioksidan, tampak bahwa polisakarida serta iridoid merangsang jalur Nrf2–HO-1, sehingga meningkatkan level enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan CAT. Aktivasi dari jalur tersebut mengurangi pembentukan radikal bebas (ROS) dan menurunkan stres oksidatif pada sel-sel jaringan (B. Zhang et al., 2025) (Hou et al., 2025b). Dalam hal mekanisme antiinflamasi, skopoletin dan lignan yang terdapat pada Pace berfungsi menghalangi aktivasi NF- $\kappa$ B, pada penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Proses ini memperbaiki kondisi inflamasi sambil mempertahankan integritas jaringan, khususnya di sistem pencernaan dan paru-paru (Kongpuckdee et al., 2024)(Cao et al., 2025). Selanjutnya, dalam aspek antidiabetes, skopoletin dan quercetin menghambat kinerja enzim  $\alpha$ -glukosidase, yang menyebabkan perlambatan dalam penyerapan glukosa serta menghindari lonjakan glukosa setelah makan. Dampak ini berkontribusi pada peningkatan pengendalian glikemik dan sensitifitas insulin (R. T. Dewi et al., 2022). Di sisi lain, mekanisme anti-penuaan terbukti dengan meningkatnya sintesis kolagen serta penurunan ekspresi protein p53 setelah penggunaan gel ekstrak pace, yang memperbaiki kondisi kulit sekaligus memperlambat kerusakan sel akibat paparan sinar UV dan stress oksidatif (Indriyana et al., 2025).

### Hasil Review Artikel

Meskipun beberapa penelitian sudah menunjukkan bahwa *Morinda citrifolia* L., memiliki kemampuan dalam mengatur jalur Nrf2–HO-1 dan mengurangi sitokin yang memicu

peradangan ((B. Zhang et al., 2025)(Hou et al., 2025b) Hou et al., 2025). Sebagian besar informasi yang ada masih didasarkan pada eksperimen di laboratorium dan pada hewan, sehingga manfaatnya bagi manusia dan dosis yang paling tepat masih perlu dicek lebih lanjut melalui penelitian klinis yang rapi (Kongpuckdee et al., 2024). Selain itu, kandungan senyawa aktif seperti skopoletin dan kuersetin dalam ekstrak tanaman bisa berubah tergantung cara pengolahan dan tempat tumbuhnya tanaman, yang mungkin menyebabkan hasil pengobatan tidak konsisten (Indriyana et al., 2025).

Berdasarkan hasil sintesis literatur, beberapa studi telah meneliti kemampuan terapeutik dan komponen senyawa aktif dari *Morinda citrifolia* L., dengan berbagai metode pengujian, termasuk *in vitro*, *in vivo*, dan analisis fitokimia. Temuan utama dari penelitian ini, yang mencakup aktivitas antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, serta efek terapeutik lainnya yang berkaitan dengan keberadaan senyawa bioaktif seperti fenolik, flavonoid, polisakarida dan iridoid disajikan dalam Tabel 1

**Tabel 1. Penelitian terkait potensi terapeutik tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.) sebagai herbal multifungsi**

No	Judul	Penulis	Tahun	Metode	Hasil	Kesimpulan	Wilayah
1	The Effect of Noni ( <i>Morinda citrifolia</i> ) Extract Gel on Collagen Density and Expression of p53 Protein in Rats Exposed to UVB	Indriyana et al.	2025	Eksperimen <i>in vivo</i> dilakukan pada tikus Wistar dengan penginduksian UVB; penggunaan gel ekstrak etanol dari pace; pemeriksaan kolagen dan p53	Penggunaan gel ekstrak pace dengan konsentrasi 10% menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam densitas kolagen serta pengurangan ekspresi gen p53 dibandingkan dengan kontrol UVB	Ekstrak buah pace menunjukkan potensi sebagai bahan anti-aging alami melalui peningkatan kolagen dan pengaturan p53.	Indonesia
2	Phytochemical profiling of Indian mulberry for medicinal applications	Reddy M.C. et al.	2025	Profiling fitokimia menggunakan LC-MS dan uji <i>in vitro</i> untuk menghambat aktivitas enzim 5-Lipoxygenase (5-LOX).	Ekstrak etanol buah terbukti memiliki aktivitas antioksidan tinggi yang menghambat enzim pemicu peradangan..	Pace memiliki efikasi tinggi sebagai bahan baku obat anti-inflamasi alami untuk penyakit kronis.	India
3	Analysis of the Bioactive Compounds and Physiological Activities of Commonly Consumed Noni Juice in Republic of Korea	Fu X. et al..	2025	Analisis profil lipid dan protein pada model sel adiposit (3T3-L1) dan sel otot (C2C12).	Jus Pace menurunkan akumulasi lemak pada sel adiposit dan melindungi protein pada sel otot (anti-atrofi).	Konsumsi jus Pace bermanfaat ganda: menurunkan berat badan sekaligus menjaga kekuatan massa otot.	Korea Selatan
4	Green synthesis of graphene	Thiyagarajulu, N. et al.	2025	Green synthesis	Ekstrak daun berhasil	Daun Pace sebagai prekursor	Arab Saudi

	oxide sheets via Morinda citrifolia leaf extract: a sustainable approach for multifunctional biomedical applications			material nanopartikel (Graphene Oxide) menggunakan ekstrak daun	mereduksi material nano yang bersifat sitotoksik terhadap sel kanker paru (A549).	nanoteknologi murah yang berpotensi besar dalam terapi masa	
5	Morinda citrifolia (noni) polysaccharides: Extraction methods, molecular structures, and biological activities	Liu, D. et al..	2025	Analisis struktur molekul polisakarida pectic melalui berbagai teknik ekstraksi.	Struktur polisakarida buah Pace ditemukan mampu memicu aktivitas sel imun secara signifikan.	Polisakarida Pace sebagai immunomodulator alami yang kuat untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh.	China
6	Analgesic and neuroprotective effect of a lipid transfer protein isolated from seeds on oxaliplatin-induced neuropathy	Cesário, F.R. et al.	2025	Isolasi protein McLTP1 dari biji & uji in vivo pada mencit dengan nyeri saraf.	Protein dari biji Pace secara signifikan menurunkan respon nyeri pada model kerusakan saraf	Biji Pace menawarkan solusi potensial untuk obat pereda nyeri saraf pasca-kemoterapi.	Pace Brazil
7	Scopoletin as a Marker Compound from Fermented Morinda citrifolia Fruits Extract: Potential $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor and Antioxidant	Dewi, R. T. et al.	2022	Isolasi Senyawa penanda dari ekstrak fermentasi buah Pace menggunakan kromatografi (LCMS/NMR) dan uji hambat $\alpha$ -glukosidase	Berhasil mengisolasi Scopoletin dan Quercetin sebagai senyawa penanda utama yang memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetes.	Scopoletin dalam ekstrak fermentasi Pace merupakan kunci utama dalam menghambat penyerapan glukosa pada penderita diabetes..	Indonesia
8	Anti-inflammatory Effect of a Combination of Cannabidiol and Morinda citrifolia Extract on LPS-stimulated RAW264 Macrophages	Tanikawa, T. et al..	2023	Uji in vitro pada sel makrofag RAW264 yang diinduksi peradangan (LPS) menggunakan kombinasi CBD dan ekstrak Pace.	Kombinasi CBD dan Pace menekan produksi Nitrit Oksida (NO) serta ekspresi gen sitokin pro-inflamasi (iNOS & IL-6) secara signifikan.	Sinergi CBD dan Pace berpotensi menjadi terapi baru yang lebih efektif untuk pengobatan penyakit peradangan kronis.	Jepang
9	The effects of supplementation of noni (Morinda citrifolia L.) fruit polysaccharides-rich extract on antioxidant status and	Zhang, Q. et al	2022	Uji in vivo (crossover design) pada kambing Cashmere yang diberi suplemen ekstrak kaya polisakarida	Suplemen NFP meningkatkan kadar Nitrit Oksida, imunoglobulin (IgA, IgG, IgM), dan ekspresi gen	Ekstrak polisakarida Pace efektif meningkatkan status antioksidan dan fungsi kekebalan tubuh pada hewan ternak secara signifikan.	China

	immune function.		Pace (NFP) sebanyak 0,4%	sitokin dalam darah
10	Chemical characterization of different parts of noni (Morinda citrifolia) fruit and its freeze-dried pulp powder..	Fontes, R. F. 2023 et al.	Karakterisasi fisikokimia (LC-MS) pada biji, kulit, daging buah, dan bubuk pulp Pace hasil pengeringan beku (freeze-dried).	Bubuk pulp memiliki kadar fenolik (7486 µg GAE/g) dan vitamin C (336 mg/100g) tertinggi. Senyawa utama: Rutin dan Asam Kafeat.

Pada tabel berikut disajikan ringkasan dari 10 studi yang mengindikasikan bahwa *Morinda citrifolia* L., memiliki berbagai potensi terapeutik melalui penelitian *in vitro*, *in vivo* dan aplikasinya dalam biomedis. Beragam bagian dari tanaman pace telah terbukti menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antidiabetik, imunomodulator, anti-penuaan, neuro protektif dan antikanker, yang berhubungan dengan keberadaan senyawa bioaktif seperti flavonoid, scopoletin dan quercetin, polisakarida, protein bioaktif dan senyawa fenolik (Indriyana et al., 2025)(Reddy et al., 2025)(R. T. Dewi et al., 2022)(Liu et al., 2025). Selanjutnya cara pengolahan seperti fermentasi dan pengeringan beku dapat meningkatkan kestabilan senyawa aktif sementara inovasi sintesis hijau yang berbasis ekstrak daun pace membuka peluang penggunaan di bidang nanoteknologi dan pengobatan kanker (Fontes et al., 2023)(Thiyagarajulu et al., 2025)

## PEMBAHASAN

### Komponen Bioaktif dan Aktivitas Antioksidan Tanaman Pace (*Morinda citrifolia* L.)

Tanaman pace memiliki lebih dari 200 senyawa fitokimia yang bisa berfungsi baik untuk kesehatan. Penelitian terbaru menemukan beberapa senyawa penting seperti iridoid, flavonoid, polifenol, polisakarida, dan asam fenolat yang terdapat di bagian buah, daun, dan biji (Liu et al., 2025). Penelitian oleh (Fontes et al., 2023) menunjukkan bahwa bubuk pulp yang dihasilkan dari buah yang dikeringkan dengan cara beku (*freeze-dried*) memiliki kandungan fenolik total terbesar yaitu 7486,38 µg GAE/g dan kandungan vitamin C sebanyak 336,62 mg per 100 gram dibandingkan dengan kulit dan biji. Aktivitas antioksidan yang kuat juga didukung oleh penelitian (R. T. Dewi et al., 2022) yang menemukan senyawa scopoletin dan quercetin sebagai senyawa utama yang bertanggung jawab terhadap kemampuan menangkap radikal bebas pada ekstrak buah pace yang sudah difermentasi.

### Aktivitas Anti-inflamasi dan Imunomodulator

Penelitian oleh (Tanikawa et al., 2023) menyebutkan bahwa gabungan ekstrak pace dengan cannabidiol (CBD) bisa mengurangi Nitrat Oksida (NO) serta aktivitas gen pro-inflamasi seperti iNOS dan IL-6 pada sel makrofag, lebih efektif dibandingkan hanya menggunakan satu bahan saja. Selain itu di bidang peternakan, penambahan polisakarida dari buah pace ke pakan ternak terbukti meningkatkan kadar imunoglobulin (IgA, IgG, IgM) dan kekuatan antioksidan dalam darah kambing, menunjukkan kemungkinan buah pace sebagai suplemen pakan yang bermanfaat (Q. Zhang et al., 2022).

### Potensi Manajemen Penyakit Metabolik

Pace menunjukkan potensi besar dalam mengatasi gangguan metabolik sistemik. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah pace digunakan dalam makanan fungsional, seperti kue dari ubi ungu, dapat meningkatkan kemampuan menurunkan gula darah karena mampu menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (Indrianingsih *et al.*, 2025).

### Karakterisasi Kimia, Nanoteknologi dan Optimasi Produk

Inovasi di bidang pengolahan daun pace kini mulai berkembang arah nanoteknologi dan kesehatan reproduksi (Thiyagarajulu *et al.*, 2025) berhasil menggunakan estrak daun pace untuk membuat graphene oxide secara hijau dan hasilnya menunjukkan kemampuan untuk menghancurkan sel kanker paru-paru. Dalam bidang kesehatan reproduksi, penelitian menggunakan teknik molecular docking menunjukkan bahwa senyawa stigmasterol dari daun pace bisa berikatan kuat dengan reseptor androgen, memberikan harapan baru untuk pengobatan infertilitas pada pria (R. Dewi *et al.*, 2025). Meski ada kemajuan tersebut, optimasi cara ekstraksi tetap penting (Liu *et al.*, 2025) menegaskan bahwa perbedaan metode ekstraksi polisakarida sangat memengaruhi bentuk molekul dan keefektifan biologisnya.

### Sintesis dan Analisis Kritis

Pemanfaatan tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.) di Indonesia semakin berkembang dari penggunaan tradisional ke aplikasi ilmiah yang lebih terukur, terutama dalam mengelola penyakit degeneratif seperti diabetes melitus. Di tingkat lokal, masyarakat sudah lama mengonsumsi jus buah pace yang difermentasi untuk membantu menurunkan gula darah. Kini, praktik ini didukung oleh penelitian ilmiah yang menemukan senyawa seperti scopoletin dan quercetin, yang memiliki kemampuan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase secara signifikan (R. T. Dewi *et al.*, 2022). Upaya mengembangkan penggunaan lokal tanaman ini juga tercermin dalam inovasi pangan fungsional, seperti menambahkan ekstrak pace ke dalam cookies ubi ungu. Hasilnya, kandungan fenolik total tetap terjaga dan aktivitas antidiabetes meningkat tanpa mengubah sifat fisika-kimia produk secara drastis (Indrianingsih *et al.*, 2025). Meskipun pemanfaatan pace sangat luas di Indonesia, tantangan utama ada pada standarisasi proses pengolahan pasca-panen untuk menjaga stabilitas senyawa bioaktif. Penelitian menunjukkan bahwa metode seperti pengeringan beku (*freeze-drying*) sangat penting untuk mempertahankan kandungan vitamin C dan polifenol agar efek terapeutik tetap maksimal (Fontes *et al.*, 2023). Di sisi lain, integrasi pace dalam sistem peternakan lokal, seperti efektivitas polisakarida pace dalam meningkatkan kekebalan tubuh (Q. Zhang *et al.*, 2022), memberikan peluang untuk mengembangkan suplemen pakan fungsional di Indonesia.

### Analisis Bibliometrik

Analisis bibliometrik dilakukan menggunakan perangkat lunak *VOSviewer* dengan menggunakan 316 publikasi menggunakan basis data scopus. Data diperoleh dengan menggunakan kata kunci ("*Morinda citrifolia*" OR "*pharmacological*") AND ("*therapeutic*" OR "*bioactive compounds*") untuk memetakan hubungan antar kata kunci dalam publikasi ilmiah mengenai tanaman pace. Visualisasi peta tren penelitian tentang tanaman pace (*Morinda citrifolia* L.) sampai tahun 2026 yang berdasarkan pada analisis bibliometrik dapat dilihat pada Gambar 4.



## KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 10 publikasi penelitian terbaru, dapat dipahami bahwa *Morinda citrifolia* L., menunjukkan kemungkinan sebagai herbal serbaguna dengan berbagai khasiat farmakologis. Temuan dari penelitian menyatakan bahwa pace terbukti efektif sebagai agen yang melawan radikal bebas, anti-inflamasi, penurun gula darah, penuaan, penyeimbang sistem imun, dan pelindung lambung. Zat aktif utama seperti polisakarida, skopoletin, lignan, dan senyawa fenolik berkontribusi melalui berbagai cara, termasuk aktivasi jalur Nrf2/HO-1, penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase, pengaturan produksi sitokin (TNF- $\alpha$ , iNOS), serta meningkatkan produksi kolagen dengan menurunkan ekspresi p53. Oleh karena itu, penelitian ini jelas menunjukkan bahwa *Morinda citrifolia* L., memiliki potensi besar sebagai solusi herbal alami yang aman dan efektif. Namun, penelitian lebih lanjut dengan metode uji klinis yang mendalam dan partisipasi sampel yang signifikan masih diperlukan untuk memvalidasi efektivitas dan keamanan penggunaannya secara umum.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pembimbing atas bimbingan dan arahan, institusi atau lembaga yang menyediakan fasilitas penelitian, serta pihak pemberi dana yang mendukung penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis, baik langsung maupun tidak langsung. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abou Assi, R., Darwis, Y., Abdulbaqi, I. M., Khan, A. A., Vuanghao, L., & Laghari, M. H. (2017). *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*, *10*(5), 691–707. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018>
- Cao, T. Q., Eom, H., Kim, H., Kang, H. Y., Park, Y. M., Jung, S. K., & Hahn, D. (2025). Inhibitory Effects of Compounds Isolated from *Morinda citrifolia* L. (Noni) Seeds against Particulate Matter-Induced Injury. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, *35*. <https://doi.org/10.4014/jmb.2407.07062>
- Cesário, F. R. A. S., de França, J. C., Pereira, A. F., Dias, D. B. S., de Oliveira, A. R., Costa, A. S., Alves, A. P. N. N., de Alencar, N. M. N., Oliveira, H. D., & Vale, M. L. (2025). Analgesic and neuroprotective effect of a lipid transfer protein isolated from *Morinda citrifolia* L. (noni) seeds on oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04216-6>
- Chanthira Kumar, H., Lim, X. Y., Mohkiar, F. H., Suhaimi, S. N., Mohammad Shafie, N., & Chin Tan, T. Y. (2022). Efficacy and Safety of *Morinda citrifolia* L. (Noni) as a Potential Anticancer Agent. *Integrative Cancer Therapies*, *21*, 15347354221132848. <https://doi.org/10.1177/15347354221132848>
- Chellappa, L. R., & Doraikannan, S. (2022). *Morinda citrifolia* mediated biogenic synthesis of selenium nanoparticles and evaluation of its antimicrobial and antioxidant activity. *International Journal of Health Sciences*, *24*(7), 2475–2486. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS1.5312>
- Dewi, R. T., Angelina, M., Fajriah, S., Sukirno, Yolanda, T., & Ernawati, T. (2022). SCOPOLETIN AS A MARKER COMPOUND FROM FERMENTED *Morinda*

- citrifolia FRUITS EXTRACT: POTENTIAL  $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITOR AND ANTIOXIDANT COMPOUNDS. *Rasayan Journal of Chemistry*, 15(3.0), 1588–1595. <https://doi.org/10.31788/RJC.2022.1536666>
- Fontes, R. F., Andrade, J. K. S., Rajan, M., & Narain, N. (2023). Chemical characterization of different parts of noni (*Morinda citrifolia*) fruit and its freeze-dried pulp powder with emphasis on its bioactive compounds and antioxidant activities. *Food Science and Technology (Brazil)*, 43. <https://doi.org/10.1590/fst.103722>
- Fu, X., Kim, M.-H., Oh, G., Im, J.-H., Lim, J.-S., Seong, Y.-S., Lee, J.-Y., Park, E. Y., Lee, D. S., La, I.-J., & Lee, O.-H. (2025). Analysis of the Bioactive Compounds and Physiological Activities of Commonly Consumed Noni Juice in Republic of Korea. *Foods*. <https://doi.org/10.3390/foods14213732>
- Hou, S., Ma, D., Wu, S., Hui, Q., & Hao, Z. (2025). *Morinda citrifolia* L.: A Comprehensive Review on Phytochemistry, Pharmacological Effects, and Antioxidant Potential. *Antioxidants*, 14(3), 1–43. <https://doi.org/10.3390/antiox14030295>
- Indrianingsih, A. W., Khasanah, Y., Darsih, C., Hastuti, H. P., Suryani, A. E., Suwanda, N. U., Cahyono Murti, S. T., Windarsih, A., Wiyono, T., Rahayu, E., Purwaningsih, H., Ni'maturrohman, D., Noviana, E., & Tjokrokusumo, D. (2025). Formulation, physicochemical properties, antioxidant and antidiabetic activity of *Morinda citrifolia* L. extract-fortified purple yam (*Dioscorea alata*) cookies. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*. <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2025.100503>
- Indriyana, W. M., Chodidjah, C., & Sumarawati, T. (2025). The Effect of Noni (*Morinda citrifolia*) Extract Gel on Collagen Density and Expression of p53 Protein in Rats Exposed to UVB. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 9(1.0), 204–208. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v9i1.30>
- Kamri, A., Ningsih, R., & Amirah, S. (2022). The Hepatoprotective Effects of Ethanolic Extract Noni Fruits (*Morinda citrifolia* L.) on Rats (*Rattus norvegicus*) Liver with SGPT and Histopathological Evaluations. *European Journal of Veterinary Medicine*, 2, 15–19. <https://doi.org/10.24018/ejvetmed.2022.2.3.26>
- Kongpuckdee, S., Phadoongsombut, N., Ardhanwanich, S., & Mahattanadul, S. (2024). Role of Scopoletin Containing in an Aqueous *Morinda citrifolia* Fruit Extract on the Gastric Mucosal Integrity and Gastric Ulcer Healing Process. *Letters in Applied NanoBioScience*, 13(4.0). <https://doi.org/10.33263/LIANBS134.160>
- Kongpuckdee, S., Ungphai boon, S., Sungkharak, S., Phadoongsombut, N., & Mahattanadul, S. (2020). Efficacy of an aqueous *morinda citrifolia* fruit extract-phytosome gel in treating oral inflammatory ulcer in rabbit model. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200711151925>
- Landari, I., Kusumawati, I. G. A., Wayan, N., & Agung Yogeswara, I. (2023). PROFIL SENYAWA FLAVONOID EKSTRAK BUAH MENGGUDU (*Morinda citrifolia* L.) DENGAN BERBAGAI METODE PENERINGAN. *Jurnal Teknologi Pertanian Andalas*, 27, 7. <https://doi.org/10.25077/jtpa.27.1.7-16.2023>
- Li, C.-H., Huang, Y.-X., Duan, Y., Liu, G.-P., Ai, Z.-W., Ai, Z.-F., Li, J., & Li, S.-X. (2025). *Morinda citrifolia* L. (noni) and its potential in the management of systemic metabolic disorder (SMD). *Food and Function*. <https://doi.org/10.1039/d5fo03892h>
- Liu, D., Tang, W., Zhang, G., Chen, X., Wu, Y., Tang, J., Xia, H., & Wen, M. (2025). *Morinda citrifolia* (noni) polysaccharides: Extraction methods, molecular structures, and biological activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147315>
- Manetti, F. (2018). Recent advances in the rational design and development of LIM kinase inhibitors are not enough to enter clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 445–458. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.016>

- Narasimhan, K. K. S., Jayakumar, D., Velusamy, P., Srinivasan, A., Mohan, T., Ravi, D. B., Uthamaraman, S., Sathyamoorthy, Y. K., Rajasekaran, N. S., & Periandavan, K. (2019). Morinda citrifolia and Its Active Principle Scopoletin Mitigate Protein Aggregation and Neuronal Apoptosis through Augmenting the DJ-1/Nrf2/ARE Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2761041. <https://doi.org/10.1155/2019/2761041>
- Nascimento Júnior, J. A. C., Santos, A. M., Oliveira, A. M. S., Santana Júnior, C. C., Serafini, M. R., Quintans, J. de S. S., Picot, L., de Menezes, I. R. A., & Quintans-Júnior, L. J. (2025). Botany, Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, Phytochemistry, and Technological Applications of Morinda citrifolia Plants. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 30(18). <https://doi.org/10.3390/molecules30183831>
- Nascimento, L. C. S., da Rodrigues, N. R., Alves, M. P. C., Sabaa-Srur, A. U. O., Barbosa Júnior, J. L., & Barbosa, M. I. M. J. (2018). Chemical characterization, nutritional aspects and antioxidant capacity of noni (Morinda citrifolia L) produced in northeastern Brazil. *International Food Research Journal*.
- Ni, Q., Zhang, Z., Niu, L., Yang, R., Xiong, L., Li, D., & Dai, Z. (2025). Research Progress on Nutritional Properties of Noni (Morinda citrifolia L.) Fruit and Its Fermented Foods. *Fermentation*, 11(7), 1–29. <https://doi.org/10.3390/fermentation11070358>
- Noviana, R., Fajrina, A., Eriadi, A., & Asra, R. (2021). Antimicrobial Activity of Morinda citrifolia L. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(1), 141–148. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v9i1.924>
- Nugraha, A. S., Kintoko, K., Putri, C. P. Z. S., Az-Zahra, F., Firli, L. N., Rani, D. M., Purnomo, Y. D., Nguyen, P. T. V., Puspitasari, R. M., Hartati, T., Triatmoko, B., Pratama, A. N. W., Wahyuni, D. S. C., Muliasari, H., Keller, P. A., & Wangchuk, P. (2025). Antidiabetic medicinal plants of Indonesia: their in silico, in vitro, in vivo and clinical trial studies. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 0123456789). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11101-025-10173-y>
- Oluwafemi Oyabambi, A., Boluwatife Aindero, B., Eunice Fashetan, B., & Tinuola Oni, K. (2023). Morinda Citrifolia (Noni) attenuated transcriptional and degenerative markers of cardiac toxicity in bisphenol A treated male wistar rats. *Journal of Functional Foods*, 110(October), 105865. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105865>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Rae Galang Perdana, M., Budi Koendhori, E., & Hermanto, B. (2022). Antibacterial Activity of Noni Fruit Extract (Morinda citrifolia) against Staphylococcus aureus ATCC 25923 and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *International Journal of Research Publications*, 115(1). <https://doi.org/10.47119/ijrp10011511220224277>
- Reddy, M. C., Palani, D., & Dhayalan, M. (2025). Phytochemical profiling of Indian mulberry for medicinal applications. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/5.0298307>
- Sabarrela, S., Ifora, I., & Fauziah, F. (2022). Phytochemical and Antidiabetic Activity of Morinda citrifolia: A Review. *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences (IOSR-JPBS) e-ISSN*, 17(4), 32–38. <https://doi.org/10.9790/3008-1704023238>
- Sabirin, I. P. R., & Yuslianti, E. R. (2016). Benefits of Ethanolic Extract Paste of Noni (Morinda citrifolia L.) Leaves on Oral Mucosa Wound Healing by Examination of Fibroblast Cells. *Journal of Dentistry Indonesia*, 23(3), 59–63.

- <https://doi.org/10.14693/jdi.v23i3.980>
- Sudiby, A., & Hutajulu, T. (2016). A Review on Recent Researches of *Morinda Citrifolia*, L. (Noni) as Functional Foods and Medical Herbs. *Jurnal Riset Teknologi Industri*, 10, 172. <https://doi.org/10.26578/jrti.v10i2.2569>
- Tanikawa, T., Kitamura, M., Hayashi, Y., Tomida, N., Uwaya, A., Isami, F., Yokogawa, T., & Inoue, Y. (2023). Anti-inflammatory Effect of a Combination of Cannabidiol and *Morinda citrifolia* Extract on Lipopolysaccharide-stimulated RAW264 Macrophages. *In Vivo*, 37(2.0), 591–595. <https://doi.org/10.21873/invivo.13117>
- Thiyagarajulu, N., Chinnaperumal, C., Paramasivam, P., Sonia Angeline, M. S., Akkara, P. J., Lakshminarayanan, L., Marunganathan, V., Alhegaili, A. S., & Ajay, A. (2025). Green synthesis of graphene oxide sheets via *Morinda citrifolia* leaf extract: a sustainable approach for multifunctional biomedical applications. *3 Biotech*. <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04531-y>
- West, B. J., Deng, S., Isami, F., Uwaya, A., & Jensen, C. J. (2018). The Potential Health Benefits of Noni Juice: A Review of Human Intervention Studies. *Foods (Basel, Switzerland)*, 7(4). <https://doi.org/10.3390/foods7040058>
- Zhang, B., Wei, X., Du, P., Luo, H., Hu, L., Guan, L., & Chen, G. (2025). Structural Characterization of Polysaccharides from Noni (*Morinda citrifolia* L.) Juice and Their Preventive Effect on Oxidative Stress Activity. *Molecules*, 30(5.0). <https://doi.org/10.3390/molecules30051103>
- Zhang, Q., Li, Y., Yin, G., Li, Y., Zhao, Y., Guo, X., Guo, Y., & Yan, S. (2022). The effects of supplementation of noni fruit polysaccharides-rich extract on antioxidant status and immune function in cashmere goats. *Journal of Animal Science*, 100(10.0). <https://doi.org/10.1093/jas/skac276>