

* Jorge R. Miranda Massari, PharmD^{1,3}, Michael J. González, DSc, NMD, PhD^{2,3,4†}, Héctor B. Crespo-Bujosa, PsyD, PhD, MNS, NL^{3,5}, Marta Calero, PhD³

*Corresponding author jorge.miranda2@upr.edu
<https://orcid.org/0000-0002-5145-3574> Miranda-Massari
<https://orcid.org/0000-0001-6883-6267> Crespo-Bujosa

† Dedicado a la memoria del Dr. Michael J. González, destacado profesional y educador en el campo de la Salud Pública y Nutrición puertorriqueña. Siempre serás recordado.

Submitted: 25 de abril de 2022 **Revised:** 30 de abril de 2024 **Accepted:** 5 de mayo de 2024 **Published:** 1 de agosto de 2024

Resumen

Objetivo: Presentar información con base científica sobre Centella Asiática (*Gotu Kola*).

Materiales y Métodos: Análisis de literatura obtenida en la base de datos PubMed.

Resultados: La fitoterapia estudia las propiedades de los compuestos de origen natural que cuentan con propiedades terapéuticas. Se fundamenta en el conocimiento de cómo los diversos constituyentes de las plantas pueden ayudar a promover la salud. Una de las plantas de mayor uso a nivel mundial es el *Gotu Kola (Centella Asiatica)*. Esta planta cuenta con numerosas propiedades que van desde su utilidad para condiciones dermatológicas, hasta condiciones neurocognitivas, endocrinas y cáncer.

Conclusión: Se presenta información sobre las características de la Centella Asiática, constituyentes, propiedades, evidencia científica, mecanismos de acción y uso de esta planta con fines terapéuticos.

Palabra clave: *Fitoterapia, Herbología, Mecanismo de Acción, Acción farmacológica, Centella Asiática, Gotu Kola*

Abstract

Aim: To present science-based information about Centella Asiatica (*Gotu Kola*).

Materials and methods: Analysis of literature data found in the PubMed database.

Results: Phytotherapy studies the properties of compounds of natural origin that have therapeutic properties. It is based on the knowledge of how the various constituents of plants can help promote health. One of the most widely used plants worldwide is *Gotu Kola (Centella Asiatica)*. This plant has numerous properties ranging from its usefulness for dermatological conditions, to neurocognitive, endocrine conditions and cancer.

Conclusion: Information is presented on the characteristics of Centella Asiatica, constituents, properties, scientific evidence, mechanisms of action and use of this plant for therapeutic purposes.

Keywords: *Phytotherapy, Herbology, Action Mechanism, Pharmacologic action Centella Asiatica, Gotu Kola*

¹ School of Pharmacy, Medical Sciences Campus, UPR

² School of Public Health, Medical Sciences Campus, UPR

³ Naturopathic Sciences Program, EDP University

⁴ Universidad Central del Caribe, School of Chiropractic

⁵ NeuroPsyche Integrative Healthcare Institute

Las sustancias naturales, habitualmente derivadas de plantas, se utilizan desde hace mucho tiempo para la detección y el tratamiento de diversas enfermedades, y dada su amplia gama de acciones terapéuticas y biológicas, su mayor nivel de seguridad, accesibilidad, disponibilidad, tolerancia y baja toxicidad, son una excelente fuente para desarrollar medicamentos con los beneficios terapéuticos esperados (Bansal, Bhati et al., 2024). Entre estas, se encuentra la Gotu Kola (GK) o *Centella Asiatica* (CA), una planta medicinal que ha sido utilizada por cientos de años (Surini & Djajadisastra, 2018). Esta planta pertenece a la familia Apiaceae (Gohil et al., 2010; Lekshmi, Soni et al., 2014) y ha sido utilizada como una hierba medicinal por miles de años en India, China, Srilanka, Nepal y Madagascar (Singh, Gautam, et al., 2010). Según Tawari, Gehlot y Gambhir (2011), en Samskrita, se conoce como “Mandūkaparnī”, ya que sus hojas tienen la apariencia de sapos parados si se mira por la parte de atrás. También se le conoce como “Brāhmī”, la diosa de la suprema sabiduría y “Saraswatī”, la diosa del conocimiento y la sabiduría. Por otro lado, Kesornbuakao y Yasurin (2016) señalan que también es conocida como Bao-bog o Pennywort. De acuerdo con Tawari et al. (2011), Gotu Kola es conocida en diferentes idiomas como: a) Brahmi, b) Mandūka Parnī, c) Eka-parnī en Sánscrito, d) Brahmamāndūkī, e) Brāhmī, f) Bheda, g) Khulakudi en Hindú y h) Hindi, Tholkuri (Bhava Prakash) en Assam.

Morfología y Hábitat

De acuerdo con Tawari et al. (2011), la Gotu Kola (Véase Apéndice A) es una planta pequeña con hojas en forma de pala que emergen en grupos. Indican que es suave al tacto y el tamaño de sus hojas es de entre 2 a 5 centímetros (2-5 cm) de ancho, con una punta redondeada y tienen forma de corazón. Sus lóbulos se superponen entre sí. Señalan que los petiolos son largos y erectos; los pedúnculos tienen menos de 1 centímetro de largo y usualmente tiene 3 flores. Los pétalos son color púrpura oscuro y miden aproximadamente 1 milímetro (1 mm). Según Sudhakaran (2017), esta especie es nativa de India, China, Pakistán, Sri Lanka, Indonesia, Malaysia y Sur África, y puede encontrarse en áreas cálidas, pantanosas, secas y arenosas, y también cerca de ríos o corrientes de agua.

Esta enredadera herbácea perenne crece en regiones tropicales y subtropicales húmedos en países tales como India, regiones tales como India, regiones de África, Malasia, Madagascar, regiones de Europa, las regiones peri-ecuatoriales de las Américas y la cuenca del Caribe (Ghosh, 2020) y se constituye mayormente de plantas de flores aromáticas y tallo hueco al cual pertenecen también la zanahoria, el apio, y el perejil (Clarkson et al., 2021), característica de la familia Apiaceae.

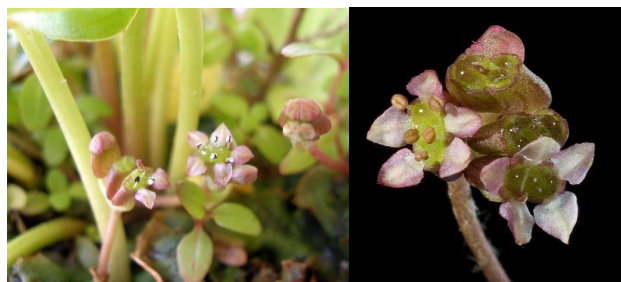
Imágenes: *Centella asiatica* (Gotu Kola)



Gotu kola florecida



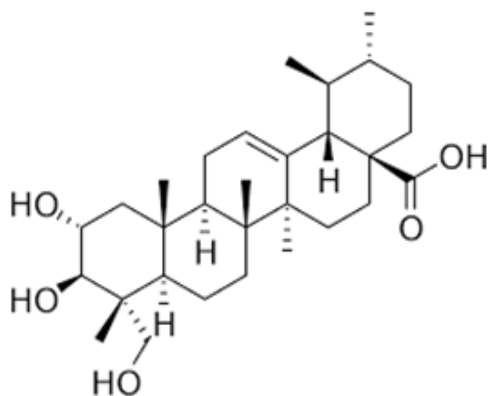
Gotu kola detalles de la flor



Constituyentes

De acuerdo con Singh y Singh (2002), toda la planta se utiliza con fines medicinales. Esta planta contiene amplias propiedades medicinales que se le han atribuido a su contenido de saponinas. Las saponinas son un grupo heterogéneo de compuestos que incluye glicósidos triterpenoides (azúcares de terpenos de seis unidades de isopreno) y anillos esteroidales. Al eliminar el azúcar (glicósido) del compuesto se obtiene ácido asiático. Otros componentes incluyen otros terpenos, micronutrientes (vitamina K & B, Na, Ca, Mg), flavonoides (quercetin, kaempferol), Alcaloides y principios amargos (Tobarti et al., 2021).

Ácido asiático

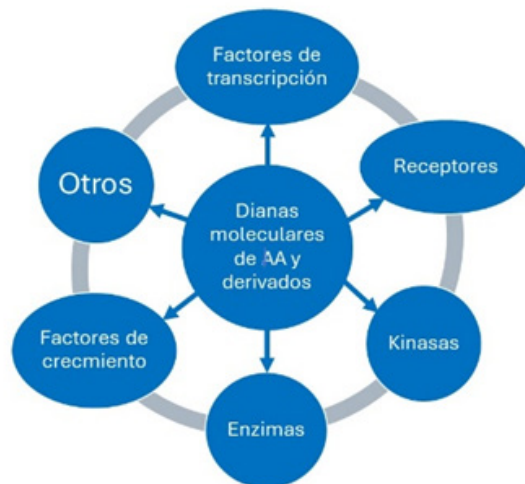


Los constituyentes químicos de CA son varios (Véase Apéndice B). De acuerdo con Singh, Gautam, et al. (2010), los estudios científicos han identificado los siguientes compuestos químicos en la Centella Asiatica o *Gotu Kola*: a) Triterpenoides, b) Ácidos Grasos y Volátiles, c) Alcaloides, d) Glicosidos, e) Flavonoides, f) Vitaminas B, C y G, así como g) Aminoácidos. Otros componentes incluyen otros terpenos, micronutrientes (vitamina K y B, Sodio (Na), Calcio (Ca) y Magnesio (Mg), flavonoides como el quercetin, kaempferol (Tobarti et al., 2021). Por otro lado, Tawari et al. (2011), indican que un análisis del aceite esencial del *Gotu Kola* reveló la presencia de los siguientes constituyentes predominantes: a) 11 hidrocarburos monoterpénoides (20.20%), b) 9 monoterpénoides oxigenados (5.46%), c) 14 hidrocarburos sesquiterpénoides (68.80%), d) 5 sesquiterpénoides oxigenados (3.90%), e) 1 sesquiterpénoides sulfados (0.76%), f) Humuleno (21.06%), g) Cariofileno (19.08%), h) Biclogermacreno (11.22%), i) Germacreno B (6.29%) y j) Mirceno (6.55%).

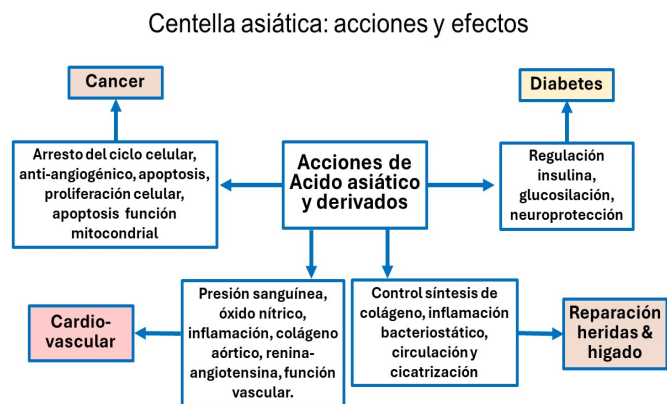
Mecanismos de Acción

El ácido asiático (AA) es el principal componente de CA y se le adjudica ser responsable de la mayor parte de sus acciones terapéuticas extensas (Lv, Sharma et al., 2018). Las propiedades farmacológicas de AA y sus derivados inhiben numerosas moléculas de señalización intracelulares y factores de transcripción involucrados en diversas etapas del de las enfermedades crónicas (Ghosh, 2020; Lv et al., 2018).

Objetivos moleculares de AA y sus derivados



Efectos potenciales de AA y sus derivados



Miranda-Massari©2024

Acciones Botánicas

Centella asiática puede ser clasificada como adaptógeno, alterativo, detoxificador, nervino relajante, diurético, vasodilatador periferal, antibiótico (tópico), tónico del sistema nervioso, relajante del SNC, anti-reumático, vulnerario, antiinflamatorio, amargo, digestivo, laxante, reparador del tejido conectivo (Ghosh, 2020; Lv et al., 2018).

Acciones Farmacológicas

De acuerdo con la literatura científica disponible, a la CA se le adjudican múltiples acciones farmacológicas, entre las que se encuentran:

- a. Anticáncer; arresto del ciclo celular, anti-angiogénico, apoptosis, proliferación celular y mitocondria (Belcaro et al., 2015; Pittella et al., 2009).
- b. Cardiovascular: Presión sanguínea, óxido nítrico, colágeno aórtico, renina-angiotensina, función vascular (Belcaro et al., 2015; Pittella et al., 2009).
- c. Regulación de glucosa-insulina (Diabetes): metabolismo de carbohidratos, glucosilación, neuropatía, heridas del diabético (Belcaro et al., 2015; Pittella et al., 2009).
- d. Curación de heridas y piel (Hamidpour, Hamidpour et al., 2015).
- e. Anti-inflamatorio (Lv et al., 2018), Antioxidante Pittella et al., 2009) y Anti-apoptótico (Bandopadhyay et al., 2023)
- f. Infección: Daño a membrana, reduce crecimiento de bacteria, iones de potasio.
- g. Sanación de heridas: síntesis de colágeno (Paocharoen, 2010)
- h. Neuroprotectivo y Neuroregenerativo Neuroregenerativo (Hamidpour et al., 2015; Lokanathan et al., 2016)

Usos para la Salud y Evidencia Científica

La *Centella Asiatica* (*Gotu kola*), según Tawari et al. (2011), es una hierba de suprema importancia en la medicina Ayurveda y es conocida como la hierba de la longevidad y es ampliamente utilizada en India y Nepal como parte de la Ayurveda. La CA es una de las principales plantas en el tratamiento de problemas de la piel, curación de heridas, revitalizar los nervios y las células cerebrales, por lo que es conocida en India como "Alimento para el Cerebro" (Singh, Gautam et al., 2010). Sus raíces y hojas son utilizadas para propósitos medicinales y proporcionan importantes beneficios a la salud, los cuales se relacionan a venas saludables, tratar problemas de la piel y mejorar la memoria y la función cerebral (Tawari et al., 2011).

En un estudio cuasi-experimental realizado por Farhana, Malueka, Wibowo y Gofir (2016), utilizaron CA para determinar su efectividad para mejorar el funcionamiento cognitivo en pacientes con impedimento cognitivo vascular (ICV) luego de un ataque cerebral utilizando el Montreal Cognitive Assessment-Indonesian version (MoCA-Ina) identificaron que CA fue más efectivo que el ácido fólico en mejorar la memoria. Por otro lado, un estudio realizado por Bhatnagar, Goel, Roy, Shukla y Khurana (2017), identificaron que extractos de *Centella Asiatica* y *Withania Somnifera* (*Ashwagandha*) pueden reducir los daños bioquímicos y conductuales de forma no-sinergista en ratas con Parkinson.

Se utiliza ampliamente como purificador de la sangre, así como para tratar la presión arterial alta, mejorar la memoria y promover la longevidad. En Ayurveda, la CA es una de las principales hierbas para revitalizar los nervios y las células cerebrales. Los curanderos orientales utilizaban en la CA para tratar trastornos emocionales, como la depresión, que se pensaba que tenían su origen en problemas físicos (Ghosh, 2020; Lv et al., 2018; Lokanathan et al., 2016; Paocharoen, 2010).

Precauciones y Contraindicaciones

Mientras que el uso sugerido de CA por profesionales de la salud licenciados no debe causar efectos secundarios serios, el uso de grandes cantidades de esta planta para uso tópico podría causar alergias en la piel (Bilbao (1995), Danese (1994), Gonzalo (1996) y Hausen (1993) citados en Gruenwald, Brendler & Jaenicke, 2000); Gohil et al., 2010) sensación de quemazón, cefaleas (dolores de cabeza), malestar estomacal, náusea y sensación de mareo; además su uso en mujeres embarazadas debe evitarse, ya que podría causar aborto espontáneo (Gohil et al., 2010).

Usos

Se utiliza ampliamente como purificador de la sangre, así como para tratar la presión arterial alta, mejorar la memoria y promover la longevidad. En Ayurveda, la CA es una de las principales hierbas para revitalizar los nervios y las células cerebrales. Los curanderos orientales utilizaban en la CA para tratar trastornos emocionales, como la depresión, que se pensaba que tenían su origen en problemas físicos (Ghosh, 2020; Lv et al., 2018; Lokanathan et al., 2016; Paocharoen, 2010).

Indicaciones

1. Revitalizante que fortalece la función y la memoria del sistema nervioso.
2. Tónico equilibrante que aporta estimulación al cerebro a través de la circulación sanguínea cerebral.
3. Relajante nervioso para otras zonas del cuerpo.
 - a. Aumenta significativamente la función mental.
 - b. Suave acción tranquilizante y ansiolítica.
4. Vulnerario para afecciones de la piel y cicatrización de heridas al acelerar la formación de colágeno
 - a. Quemaduras de segundo y tercer grado
 - b. Celulitis
 - c. Queloides y
 - d. Cicatrices hipertróficas
 - e. Reparación de heridas
5. Aumentar los niveles de antioxidantes dentro de la herida en las primeras etapas de la reparación del tejido. Promueve la reparación del tejido conectivo incluyendo cabello y uñas.
6. Venas varicosas e insuficiencia venosa.
7. Cirrosis hepática.

Remedios

1. Tintura: (1:2, 45%), 3-6 ml QD.
2. Hojas secas: 0.6g TID.
3. Infusión: 1 tbsp/cup, infuse 10 min, TID.
4. Extracto: Estandarizado para contener 40% de asiaticosides (60-120mg QD).

Interacciones

Aunque al presente no se identifican interacciones, por regla general, se recomienda esperar un promedio de dos horas entre la administración de medicamentos y el uso de suplementos.

Dosis y Combinaciones

De acuerdo con Bilbao (1995), Danese (1994), Gonzalo (1996) y Hausen (1993) citados en Gruenwald et al. (2000), en el PDR CA se encuentra disponible tanto en líquido, como en forma sólida para ingesta vía oral, así como en fórmula homeopática para vía parenteral. Indican las siguientes presentaciones y dosificaciones: a) Cápsulas - 400 mg, 435 mg, 439 mg, 440 mg, 450 mg, 500 mg y b) líquido - 1:1; 250 mg/ml. La Centella Asiática, dado que se considera un adaptógeno, tiene un gran potencial de ser combinado con otras plantas tales como: a) Círcuma/Turmeric (Curcuma Longa), b) Ashwagandha (Withania Somnifera) c) Echinacea (Echinacea Angustifolia) y d) Bacopa Monnieri, entre otras.

Estudios Científicos

- a. Aterosclerosis.** Sub-estudio piloto observacional, del estudio epidemiológico cardiovascular de San Valentino. El estudio incluyó a 824 (n=824) sujetos de entre 45 y 60 años sin ningún factor de riesgo convencional que tenían una placa aterosclerótica y estenótica (>50-60%) en al menos una bifurcación carotídea o femoral común. La progresión de la placa se evaluó mediante la puntuación arterial ultrasónica. Al compararse con los grupos controles, el extracto de corteza de pino marítimo Pinus pinaster (Pycnogenol®) y la combinación de Pycnogenol® + extracto de centella asiática exhibieron una reducción en la progresión de placas arteriales subclínicas y la progresión a estadios clínicos que alcanzo significancia estadística (p<0.05). La reducción de la placa y la progresión clínica se asoció con una reducción del estrés oxidativo (Belcaro et al., 2015).
- b. Neuropatía diabética.** Diabetes tipo II, con evidencia de DN simétrica sintomática con puntuación total de síntomas (TSS) ≥4 y nivel estable de HbA1c <8. Al comparar los grupos Centella (n=21) y Placebo (n=22), se observaron reducciones significativas desde el inicio para TSS (p<0,01) y parestesia (p<0,01) solo en los grupos tratados con CA (Lou, Dimitrova et al., 2018).

- c. Microangiopatía diabética.** Cincuenta pacientes con microangiopatía diabética fueron evaluados mediante flujometría láser Doppler (RF) y la respuesta venoarteriolar (VAR), mediante mediciones transcutáneas de PO₂ y PCO₂, y mediante evaluación de la permeabilidad capilar (tasa de hinchazón del tobillo). Treinta de estos pacientes fueron tratados durante 6 meses con fracción triterpénica total de Centella asiática (CA) (60 mg dos veces al día), un fármaco activo sobre la microcirculación y la permeabilidad capilar. Un grupo control de diez pacientes fue tratado con placebo y otro grupo de diez pacientes quedó sin tratamiento actuando, así como un segundo grupo control. Después de seis meses no hubo cambios significativos en los dos grupos de control. Hubo una mejora significativa del parámetro microcirculatorio en pacientes tratados con CA. El RF (aumentado anormalmente al inicio del tratamiento) disminuyó y el VAR (deteriorado al inicio del estudio) mejoró. La PO₂ aumentó y la PCO₂ disminuyó; la permeabilidad capilar anormalmente aumentada también mejoró (disminuyó). Según estos datos, CA es útil en la microangiopatía diabética al mejorar la microcirculación y disminuir la permeabilidad capilar (Cesarone, Incandela et al., 2001).
- d. Sanación de heridas.** Este estudio fue un meta-análisis y revisión de la literatura que evaluó cuatro estudios clínicos el cual agrupó un total de 313 participantes con una herida. Los participantes eran saludables o con diagnósticos médicos mayores de 14 años. Se evaluó el proceso de sanación de heridas utilizando un grupo control y otro experimental que incluyó CA. Estos estudios reportaron la contracción y granulación, el tiempo de sangrado y re-epitelización, escala análoga visual, eritema y apariencia de la herida. El estudio más grande por Paocharoen (2010), con 170 pacientes que padecían heridas de diabéticos se usaron capsulas de 50 mg de asiácido o placebo tres veces al día. Se documentó el efecto en los días 7, 14, 21 luego de recibir la herida. Al comparar los parámetros de cicatrización y en todos ellos CA fue estadísticamente superior a placebo (p<0.001). Se concluyó que CA podría mejorar la cicatrización de heridas como resultado de una angiogénesis mejorada, así como el efecto estimulante sobre la producción de colágeno del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el efecto antiinflamatorio observado por la reducción de Interleucina-1β (IL-1β), Interleucina-6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral α (TNFα), prostaglandina E2 (PGE2), ciclooxigenasa -2 (COX-2) y actividad lipoxigenasa (LOX) (Arribas-López et al., 2022).

- e. **Ansiedad.** Un estudio clínico evaluó el rol de CA en treinta y tres participantes con ansiedad generalizada por un periodo de 60 días. Se utilizó un régimen de 500 mg/ cápsula, dos veces al día. Los resultados demostraron disminución significativa ($p < 0,01$) de los trastornos relacionados con la ansiedad, y reducción significativa ($p < 0,01$) de estrés y su depresión asociada. CA también mejoró significativamente ($p < 0,01$) la voluntad de adaptación y cognición (Jana, Sur et al., 2010 (Jana, Sur et al., 2010)).
- f. **Fisuras anales crónicas.** Un estudio prospectivo aleatorizado y controlado evaluó de manera independiente. Todos recibieron tratamiento tradicional y se diferenciaron por añadir flavonoides (grupo A), CA (grupo B) contra placebo (grupo C) en un grupo de 98 participantes en el manejo de fisuras anales crónicas. Se evaluó tiempo de detener el sangrado y dolor por un periodo de 8 semanas. La suplementación con flavonoides y CA tuvieron resultados significativamente mejores en curación y desaparición del dolor ($p < 0.05$) que el grupo control y además no mostraron efectos adversos (Chiaretti, Fegatelli et al., 2018).

Conclusión

La Centella asiática es una planta pequeña y delicada con hojas en forma abanico que requiere humedad moderada. La CA cuenta con valiosas propiedades biodisponibles tales como antimicrobial, antioxidante, actividad de sanación de heridas, actividad antiinflamatoria y anticáncer (Yasurin, Sriariyanun, & Phusantisampan, 2016). Además, se ha evidenciado que cuenta con propiedades neurotrópicas que representan un gran potencial para las condiciones neurológicas. Como se ha podido ver, a través de este artículo educativo, la CA es una planta de gran versatilidad. Los componentes, como el ácido asiático, el asiaticósido y otros componentes, exhiben una variedad de beneficios antiinflamatorios, cardio y neuroprotectores, cognitivos y la sanación de heridas. Estas propiedades biológicas se han vinculado a la acción de sus componentes de esta planta apoyando la función mitocondrial, así como la regulación de procesos inflamatorios y el balance de los procesos de óxido-reducción (Wong, Barron et al., 2021).

Referencias

- Arribas-López, E., Zand, N., Ojo, O., Snowden, M. J., & Kochhar, T. (2022). A systematic review of the effect of Centella asiatica on wound healing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3266. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063266>
- Bandopadhyay, S., Mandal, S., Ghorai, M., Jha, N. K., Kumar, M., Radha, Ghosh, A., Proćków, J., Pérez de la Lastra, J. M., & Dey, A. (2023). Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: A review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27(5), 593–608. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17635>
- Bansal, K., Bhati, H., Vanshita, S. & Bajpai, M. (2024). Recent insights into therapeutic potential and nanostructured carrier systems of Centella asiatica: An evidence-based review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 10 (2024) 100403. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100403>
- Belcaro, G., Ippolito, E., Dugall, M., Hosoi, M., Cornelli, U., Ledda, A., Scoccianti, M., Steigerwalt, R. D., Cesarone, M. R., Pellegrini, L., Luzzi, R., & Corsi, M. (2015). Pycnogenol® and Centella asiatica in the management of asymptomatic atherosclerosis progression. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*, 34(2), 150–157.
- Bhatnagar, M., Goel, I., Roy, T., Shukla, S.D., & Khurana, S. (2017). Complete Comparison Display (CCD) evaluation of ethanol extracts of Centella asiatica and Withania somnifera shows that they can non-synergistically ameliorate biochemical and behavioural damages in MPTP induced Parkinson's model of mice. *PLoS ONE* 12(5): e0177254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177254>
- Cesarone, M. R., Incandela, L., De Sanctis, M. T., Belcaro, G., Bavera, P., Bucci, M., & Ippolito, E. (2001). Evaluation of treatment of diabetic microangiopathy with total triterpenic fraction of Centella asiatica: a clinical prospective randomized trial with a microcirculatory model. *Angiology*, 52 Suppl 2, S49–S54.
- Chiaretti, M., Fegatelli, D. A., Ceccarelli, G., Carru, G. A., Pappalardo, G., & Chiaretti, A. I. (2018). Comparison of Flavonoids and Centella asiatica for the treatment of chronic anal fissure. A randomized clinical trial. *Annali Italiani Di Chirurgia*, 89, 330–336.
- Clarkson, J. J., Zuntini, A. R., Maurin, O., Downie, S. R., Plunkett, G. M., Nicolas, A. N., Smith, J. F., Feist, M. A. E., Gutierrez, K., Malakasi, P., Bailey, P., Brewer, G. E., Epitawalage, N., Zmarzty, S., Forest, F., & Baker, W. J. (2021). A higher-level nuclear phylogenomic study of the carrot family (Apiaceae). *American Journal of Botany*, 108(7), 1252–1269. <https://doi.org/10.1002/ajb2.1701>

- Farhana, K.M., Malueka, R.G., Wibowo, S, & Gofir, A. (2016). Effectiveness of *Gotu Kola* Extract 750mg and 1000mg compared with Folic Acid 3mg in improving vascular cognitive impairment after stroke. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2795915>
- Gohil, K. J., Patel, J. A., & Gajjar, A. K. (2010). Pharmacological review on *Centella Asiatica*: A potential herbal cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5), 546–556. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.78519>
- Ghosh, D. (2020). *Nutraceuticals in brain health and beyond*. Academic Press.
- Gruenwald, J., Brendler, T., & Jaenicke, C. (2000). *PDR for herbal medicines*. NJ: Medical Economics Company, Inc.
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., et al. (2015). Medicinal property of *Gotu kola* (*Centella asiatica*) from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy. *Arch Cancer Res*. 3(4).
- Jana, U., Sur, T. K., Maity, L. N., Debnath, P. K., & Bhattacharyya, D. (2010). A clinical study on the management of generalized anxiety disorder with *Centella asiatica*. *Nepal Medical College Journal: NMJC*, 12(1), 8–11.
- Kesornbuakao, K., & Yasurin, P. (2016). The development of *Centella asiatica* extract loaded BSA nanoparticles production to improve bioavailability. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(5), 2425-2434. DOI: 10.13005/ojc/320513
- Lekshmi, R. S., Soni, K. B., Alex, S., Rajmohan, K., & Anith, K. N. (2014). Callus induction and *Agrobacterium tumefaciens* mediated transfer of hydroxy methyl glutaryl CoA reductase (HMGR) gene in *Centella asiatica* L. *Journal of Tropical Agriculture*, 52(1), 67-73.
- Sethi, J., & Singh, J. (2015). Role of medicinal plants as immunostimulants in health and disease. *Annals of Medicinal Chemistry and Research*, 1(2), 1-5.
- Li, H., Gong, X., Zhang, L., Zhang, Z., Luo, F., Zhou, Q., Chen, J., & Wan, J. (2009). Madecassoside attenuates inflammatory response on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 16(6-7), 538–546. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.11.002>
- Lokanathan, Y., Omar, N., Ahmad Puzi, N. N., Saim, A., & Hj Idrus, R. (2016). Recent Updates in Neuroprotective and Neuroregenerative Potential of *Centella asiatica*. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 23(1), 4–14.
- Lou, J. S., Dimitrova, D. M., Murchison, C., Arnold, G. C., Belding, H., Seifer, N., Le, N., Andrea, S. B., Gray, N. E., Wright, K. M., Caruso, M., & Soumyanath, A. (2018). *Centella asiatica* triterpenes for diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. *Esperienze Dermatologiche*, 20 (2 Suppl 1), 12–22. <https://doi.org/10.23736/S1128-9155.18.00455-7>
- Lv, J., Sharma, A., Zhang, T., Wu, Y., & Ding, X. (2018). Pharmacological review on asiatic acid and its derivatives: A potential compound. *SLAS Technology*, 23(2), 111–127. <https://doi.org/10.1177/2472630317751840>
- Paocharoen V. (2010). The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 93 Suppl 7, S166–S170.
- Phani, G., Anilakumar, K.R., & Naveen, S. (2015). Phytochemicals having neuroprotective properties from dietary sources and medicinal herbs. *Pharmacognosy Journal*, 7(1), 1-17. DOI: 10.5530/pj.2015.7.1
- Sudhakaran, M.V. (2017). Botanical pharmacognosy of *Centella asiatica* (Linn.)Urban. *Pharmacog J.*, 9(4), 546-58. DOI: 10.5530/pj.2017.4.88
- Pittella, F., Dutra, R. C., Junior, D. D., Lopes, M. T. P., & Barbosa, N. R. (2009). Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(9), 3713–3721. <https://doi.org/10.3390/ijms10093713>
- Singh, S., Gautam, A., Sharma A., & Batra, A. (2010). *Centella asiatica* (L.): A plant with immense medicinal potential but threatened. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(2), 9-17.
- Singh, P., & Singh, J.S. (2002). Recruitment and competitive interaction between ramets and seedlings in a perennial medicinal herb, *Centella asiatica*. *Basic Appl Ecol.*, 3, 65–76.
- Surini, S., & Djajadisastra J. (2018). Formulation and in vitro penetration study of transfersomes gel containing *Gotu Kola* leaves extract (*Centella Asiatica* L. Urban). *J Young Pharm.*, 10(1), 27-31. DOI: 10.5530/jyp.2018.10.8
- Tawari, S. Gehlot, S. y Gambhir, I.S. (2011). *Centella asiatica*: A concise drug review with probable clinical uses. *Journal of Stress Physiology & Biochemistry*, 7(1), pp. 38-44.
- Torbati, F. A., Ramezani, M., Dehghan, R., Amiri, M. S., Moghadam, A. T., Shakour, N., Elyasi, S., Sahebkar, A., & Emami, S. A. (2021). Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological features of *Centella asiatica*: A comprehensive review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1308, 451–499. https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_25
- Wong, J. H., Barron, A. M., & Abdullah, J. M. (2021). Mitoprotective effects of *Centella asiatica* (L.) Urb: Anti-Inflammatory and neuroprotective opportunities in neurodegenerative disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 687935. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.687935>
- Yasurin, P., Sriariyanun, M., & Phusantisampan, T. (2016). Review: The bioavailability activity of *Centella asiatica*. *KMUTNB Int J Appl Sci Technol*. 9, 1-9.