

Tinjauan Pustaka

Potensi Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) sebagai Pengobatan Alzheimer

Made Galu Putra Ardiana^{1*}, Ni Kadek Warditiani²

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Indonesia
galuputra29@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) adalah tanaman herbal yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Ayurveda. Penelitian ilmiah terbaru mengungkap potensi neuroprotektif Ashwagandha dalam konteks penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Senyawa utama dalam Ashwagandha adalah *Withaferin A* dan *Withanolides*. *Withanolides* meningkatkan aktivitas α -secretase yang mempromosikan pemotongan APP menjadi produk nonamyloidogenic, sedangkan *Withaferin A* menghambat aktivitas β -secretase, mencegah pembentukan fragmen amyloid-beta yang beracun. Selain itu, *withanolides* juga menghambat aktivitas γ -secretase, lebih lanjut mengurangi produksi amyloid-beta. Kombinasi efek ini dapat mengurangi pembentukan plak amyloid di otak yang merupakan penyebab utama Penyakit Alzheimer. Tujuan artikel review ini adalah untuk merangkum informasi mengenai pemanfaatan potensi ashwagandha sebagai pengobatan alzheimer. Kajian literatur ini mengambil sumber jurnal penelitian internasional yang berasal dari *database* seperti Google Scholar, Crossref, dan Scopus yang dibantu dengan program Publish or Perish. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel adalah ashwagandha, *Withania somnifera*, neurodegeneratif, neuroprotektif dan alzheimer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *withanolide A*, *withanoside IV*, dan *withanoside VI* dari Ashwagandha memiliki potensi signifikan sebagai pengobatan Alzheimer. Efek yang diamati meliputi stimulasi pertumbuhan neurite, rekonstruksi sinaps, dan regenerasi akson yang rusak akibat amyloid beta ($A\beta$). Senyawa-senyawa ini meningkatkan aktivitas α -secretase untuk menghasilkan produk nonamyloidogenic, menghambat β -secretase sehingga mengurangi produksi amyloid-beta beracun, serta meningkatkan enzim pengurai insulin (IDE) yang mempercepat pembersihan amyloid-beta. *Withaferin A* juga menunjukkan efek neuroprotektif melalui sifat anti-inflamasi dan antioksidan, melindungi neuron dari toksisitas $A\beta$ dan mengurangi stres oksidatif. Ashwagandha menunjukkan potensi besar sebagai pengobatan Alzheimer dengan efek multifaset, termasuk peningkatan densitas sinaps dan fungsi kognitif pada model tikus.

Kata Kunci– ashwagandha, alzheimer, neurodegeneratif, *Withaferin A* dan *Withania somnifera* (L.) Dunal.

1. PENDAHULUAN

Ashwagandha atau biasa dikenal sebagai *Withania somnifera* (L.) Dunal merupakan semak kecil berkayu yang termasuk dalam keluarga Solanaceae dan dikenal luas dalam pengobatan Ayurveda sebagai adaptogen, yang membantu tubuh beradaptasi dengan stres. Tanaman ini sering disebut sebagai "*Indian Winter Cherry*" atau "*Ginseng India*" dan berasal dari wilayah mulai dari Kepulauan Canary dan Mediterania hingga daerah tropis Asia Selatan, termasuk India, Sri Lanka serta beberapa bagian Afrika dan Tiongkok. Tanaman ini tumbuh terutama di daerah kering dan juga ditemukan di negara-negara Timur Tengah dan wilayah yang lebih hangat di Eropa. Di India, ashwagandha terutama dibudidayakan di negara bagian seperti Uttar Pradesh, Punjab, Gujarat, Haryana, Rajasthan, Madhya Pradesh, dan Maharashtra (Dar & MuzamilAhmad, 2020).

Ashwagandha telah digunakan dalam pengobatan tradisional India (Ayurveda) selama berabad-abad untuk mengatasi berbagai kondisi termasuk kelemahan umum, konsumsi

energi, kelelahan saraf, insomnia, dan kehilangan ingatan. Tanaman ini terkenal karena sifat terapeutiknya yang berasal dari senyawa bioaktif utama seperti withanolides yang dikenal memiliki banyak manfaat kesehatan termasuk efek anti-inflamasi, anti-tumor, antioksidan, imunomodulator, dan neuroprotektif (Abdelwahed *et al.*, 2023).

Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, dan Huntington ditandai oleh degenerasi neuron yang berlangsung secara progresif yang mengakibatkan gangguan berat pada fungsi kognitif dan motorik. Penyakit Alzheimer merupakan jenis gangguan neurodegeneratif yang paling umum yang ditandai oleh akumulasi plak beta-amiloid ($A\beta$) di otak yang berperan dalam atrofi neuron serta degenerasi sinaptik (Kuboyama *et al.*, 2014). Berdasarkan studi epidemiologi, penyakit ini memengaruhi sekitar 1% populasi berusia 65-69 tahun, dengan prevalensinya meningkat menjadi 40-50% pada individu berusia 95 tahun ke atas (Das *et al.*, 2021). Pada pasien Alzheimer, terjadi deposisi protein amiloid- β di luar neuron (plak beta-amiloid) dan akumulasi protein tau abnormal di dalam neuron (dikenal sebagai kusut tau atau *tau tangles*). Perubahan patologis ini menyebabkan neurodegenerasi dan dikaitkan dengan berbagai faktor penyebab, termasuk peradangan saraf, kerusakan membran neuron, mutasi genetik (kurang dari 5%), stres oksidatif, pembentukan molekul toksik, *misfolding* protein, dan disfungsi mitokondria (Chen & Mobley, 2019).

Ashwagandha telah menunjukkan potensi dalam mengatasi Penyakit Alzheimer dan kondisi neurodegeneratif lainnya melalui berbagai mekanisme. Komponen bioaktif Ashwagandha, seperti *withanolide A*, *withanoside IV*, dan *withanoside VI*, terbukti dapat mendorong pertumbuhan neurit dan rekonstruksi sinaptik, yang sangat penting untuk pemulihan jaringan neuron (Lerose *et al.*, 2024). Selain itu, senyawa-senyawa ini terbukti dapat mengurangi efek toksisitas yang diinduksi $A\beta$ dengan mendorong pertumbuhan akson dan meningkatkan kepadatan sinaps, sehingga berpotensi membalikkan penurunan kognitif yang terkait dengan Penyakit Alzheimer. Sifat neuroprotektif Ashwaganda, dikombinasikan dengan latar belakang historis penggunaannya dalam pengobatan tradisional, menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk penelitian dan aplikasi klinis lebih lanjut (Gregory *et al.*, 2021). Maka dari itu, penelitian perlu dibuat untuk menyusun dan menyaring berbagai temuan ilmiah terkait Ashwagandha dan aplikasinya dalam konteks neurodegenerasi. Dengan mempertemukan berbagai studi dalam satu artikel, diharapkan dapat memberikan panduan bagi peneliti dan praktisi kesehatan dalam memahami potensi Ashwagandha. Penelitian ini juga bertujuan untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai potensi Ashwagandha dalam pengelolaan penyakit neurodegeneratif dengan fokus pada Alzheimer.

2. METODE

Metode penulisan dilakukan dengan melakukan tinjauan pustaka (*literature review*) melalui pencarian jurnal online Google Scholar, Crossref, dan Scopus yang dibantu dengan program Publish or Perish yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir. Basis data ini dipilih karena menyediakan akses ke jurnal teks lengkap yang relevan dengan topik penelitian. Pencarian menggunakan kata kunci ashwaganda, alzheimer, neurodegeneratif, neuroprotektif dan *Withania somnifera* (L.) Dunal. Setelah literatur terkumpul, dilakukan pengkajian dan penyusunan data sesuai kerangka kerja yang ditetapkan. Artikel yang dipilih berasal dari rentang tahun 2019 hingga 2024. Namun karena keterbatasan penelitian yang dilakukan, dalam artikel ini masih terdapat dua artikel dibawah tahun 2019, yaitu terbit pada

tahun 2017. Literatur dievaluasi berdasarkan kualitas metodologi, relevansi, dan kontribusi terhadap pemahaman mekanisme Ashwagandha dalam konteks neurodegenerasi. Data yang diekstraksi mencakup jenis penelitian, sampel, hasil utama, dan kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil

Sebanyak enam jurnal internasional disajikan pada Tabel 1 melalui skrining jurnal yang dianalisis menggunakan metode kajian literatur.

Tabel 1. Studi tentang Potensi Ashwaganda (*Withania somnifera* (L.) Dunal) sebagai Pengobatan Alzheimer

No	Peneliti, Tahun	Judul, Jurnal, Volume, indeks	Hasil Utama
1	(Siddiqui <i>et al.</i> , 2021)	“Neuroprotective Effects of <i>Withania somnifera</i> on 4-Hydroxynonenal Induced Cell Death in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells Through ROS Inhibition and Apoptotic Mitochondrial Pathway”, <i>Neurochemical Research</i> , 46, scopus Q1	Pada penelitian menggunakan sel neuroblastoma SH-SY5Y, <i>Withania somnifera</i> terbukti mengurangi stres oksidatif, menghambat apoptosis, dan meningkatkan viabilitas sel neuron yang diinduksi oleh 4-hydroxynonenal. <i>Withania somnifera</i> memiliki potensi sebagai agen neuroprotektif dalam mengatasi toksisitas neuron terkait Penyakit Alzheimer.
2	(Konar <i>et al.</i> , 2019)	“M1 muscarinic receptor is a key target of neuroprotection, neuroregeneration and memory recovery by i-Extract from <i>Withania somnifera</i> ”, <i>Scientific reports</i> , 9(1), scopus Q1	Dalam model tikus dengan amnesia yang diinduksi oleh skopolamin, i-Extract dari <i>Withania somnifera</i> menargetkan reseptor muskarinik M1, yang meningkatkan pertumbuhan dendrit dan regenerasi neuronal. <i>Withania somnifera</i> memiliki efek neuroprotektif dan neurotropik yang menjanjikan untuk gangguan kognitif seperti Alzheimer.
3	(Wang <i>et al.</i> , 2023)	“Discovery of drug lead compounds for Anti-Alzheimer's disease on the basis of synaptic plasticity”, <i>Heliyon</i> , 9(8), scopus Q1	Pada neuron hipokampus, <i>Withaferin A</i> dari <i>Withania somnifera</i> mengikat reseptor NMDA GRIN2B, yang mengarah pada peningkatan ekspresi gen CREB dan plastisitas sinaptik. Hal ini menunjukkan bahwa <i>Withaferin A</i> dapat menjadi agen potensial dalam pengobatan Alzheimer melalui peningkatan plastisitas sinaptik dan regenerasi saraf.
4	(Atluri <i>et al.</i> , 2020)	“Inhibition of Amyloid-Beta production,	Pada individu dengan gangguan kognitif ringan, uji klinis menunjukkan bahwa

No	Peneliti, Tahun	Judul, Jurnal, Volume, indeks	Hasil Utama
		associated neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-mediated epigenetic modifications prevent neuropathology in Alzheimer's disease in vitro Model", <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> , 11, scopus Q2	<i>Withania somnifera</i> meningkatkan memori segera dan umum, fungsi eksekutif, perhatian, dan kecepatan pemrosesan informasi dibandingkan dengan kelompok plasebo. Dengan demikian, <i>Withania somnifera</i> berpotensi sebagai terapi untuk gangguan kognitif seperti Alzheimer.
5	(Kurapati <i>et al.</i> , 2014)	" β -Amyloid1-42, HIV-1Ba-L (clade B) infection and drugs of abuse induced degeneration in human neuronal cells and protective effects of ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) and its constituent Withanolide A", <i>PLoS One</i> , 9(11), scopus Q1	Dalam penelitian yang menggunakan sel neuron manusia SK-N-MC, <i>Withania somnifera</i> dan <i>Withanolide A</i> menunjukkan kemampuan melindungi neuron dari degenerasi yang diinduksi oleh beta-amyloid. Hasil ini menunjukkan bahwa <i>Withania somnifera</i> dapat mengurangi beban amiloid otak dan memperbaiki gangguan neurokognitif terkait Alzheimer.

3.2. Pembahasan

Penyakit Alzheimer pertama kali ditemukan oleh Alois Alzheimer dan ditandai dengan dua ciri utama pada tingkat mikroskopis yaitu plak amiloid neuritik dan *neurofibrillary tangles* (NFT). Plak amiloid terbentuk dari akumulasi ekstraseluler Amiloid- β ($A\beta$), yang berasal dari pemrosesan *Amyloid Precursor Protein* (APP) (Chen & Mobley, 2019). Proses pembentukan plak $A\beta$ dimulai dari perubahan monomer $A\beta$ yang tidak teratur menjadi struktur lembaran β , yang kemudian berkembang menjadi fibril yang bersifat neurotoksik. Protein prekursor amiloid ini menumpuk di otak setelah dipecah oleh enzim β -sekretase, sehingga menghasilkan plak β -amiloid dan akumulasi protein $A\beta$. Pemecahan ini juga menghasilkan berbagai senyawa kimia yang berpotensi berkontribusi pada perkembangan AD. Selain itu, $A\beta$ memiliki kecenderungan untuk salah melipat dan membentuk oligomer yang terakumulasi di otak, membentuk plak yang mengganggu fungsi sistem saraf (Chakraborty *et al.*, 2022).

Otak penderita Alzheimer mengalami kondisi kompleks yang melibatkan degenerasi saraf, defisit kolinergik, keberadaan plak $A\beta$ pada neuron, dan *neurofibrillary tangles* dari protein tau. Degenerasi neuron kolinergik di otak menyebabkan penurunan neurotransmisi kolinergik, yang berkontribusi terhadap penurunan kognitif, dengan asetilkolin sebagai neurotransmitter utama yang terlibat (Wang *et al.*, 2023). Selain akumulasi plak amiloid dan *neurofibrillary tangles*, ada bukti yang menunjukkan bahwa asetilkolinesterase (AChE) berperan dalam patogenesis Alzheimer, terutama dalam pembentukan plak amiloid dan

kekusutan tau. Saat ini, beberapa metode pengobatan Alzheimer yang sedang dikembangkan meliputi penggunaan inhibitor asetilkolinesterase untuk meningkatkan konsentrasi asetilkolin di sinaps, menghambat produksi amiloid-beta, mengurangi neuroinflamasi, serta modifikasi epigenetik melalui penghambatan histon *deacetylase*. Selain itu, pendekatan lain termasuk menghambat ROS dan jalur apoptosis mitokondria untuk melindungi neuron dari stres oksidatif. Semua pendekatan ini menekankan perlunya intervensi multifaktorial yang tidak hanya berfokus pada gejala, tetapi juga pada mekanisme patogenik yang mendasari perkembangan Penyakit Alzheimer (Das *et al.*, 2021).

Menurut Siddiqui dkk., penggunaan *Withania somnifera* (WS) sebagai agen neuroprotektif mampu mengurangi neurotoksisitas yang diinduksi oleh 4-Hydroxynonenal (HNE) pada sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y melalui penghambatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan jalur apoptosis mitokondria. HNE adalah produk dari peroksidasi lipid yang berperan dalam kerusakan oksidatif dan kematian sel melalui peningkatan ROS dan aktivasi jalur apoptosis. Penggunaan WS secara signifikan mengurangi tingkat malondialdehida (MDA), *glutathione* (GSH), dan aktivitas katalase, yang semuanya merupakan penanda stres oksidatif. HNE juga diketahui meningkatkan aktivitas caspase-3, sebuah enzim yang memainkan peran penting dalam jalur apoptosis, namun *pretreatment* dengan WS terbukti menurunkan aktivitas caspase-3 ini secara signifikan, menunjukkan kemampuan WS untuk mencegah apoptosis yang dimediasi oleh HNE. Dengan demikian, WS berfungsi sebagai agen anti-apoptosis dan antioksidan yang efektif dalam konteks model selular penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, tanpa menunjukkan efek samping toksik pada sel SH-SY5Y (Dar *et al.*, 2015; Siddiqui *et al.*, 2021).

Menurut Konar dkk., *i-Extract*, yaitu ekstrak alkoholik dari daun *Withania somnifera* (Ashwagandha), menunjukkan potensi neuroprotektif dengan menargetkan reseptor muskarinik, terutama subtype M1, yang berperan penting dalam proses perlindungan saraf, regenerasi saraf, dan pemulihan memori pada model tikus dengan amnesia yang diinduksi skopolamin. Mekanisme kerja *i-Extract* melibatkan aktivasi reseptor M1 muskarinik, yang memicu jalur pensinyalan intraseluler yang meningkatkan produksi kallikrein 8 (KLK8) dan protein MAP2c, penanda utama untuk pertumbuhan dan regenerasi dendrit. Aktivasi M1 oleh *i-Extract* juga menstimulasi pelepasan neurotransmitter asetilkolin, yang penting untuk fungsi memori dan plastisitas sinaptik. Dengan mengikat dan mengaktifkan reseptor M1, *i-Extract* mampu membalikkan efek merugikan skopolamin pada korteks serebral dan hipokampus tikus, meningkatkan dendritogenesis, dan memperbaiki fungsi memori. Studi ini memberikan bukti mekanistik bahwa *i-Extract* dapat digunakan sebagai agen terapi dalam gangguan kognitif neurodegeneratif seperti Penyakit Alzheimer, dengan menginduksi perubahan positif pada arsitektur saraf dan meningkatkan fungsi memori (Konar *et al.*, 2019; Ray *et al.*, 2011).

Menurut Wang dkk., penggunaan senyawa aktif alami seperti *Withaferin A* dan *Withanolide A* dari *Withania somnifera* menunjukkan potensi anti-Alzheimer yang signifikan melalui peningkatan plastisitas sinaptik. Senyawa ini bekerja dengan menargetkan protein-protein kunci yang berhubungan dengan plastisitas sinaptik seperti GRIN2B dan GRIA1. Mekanisme kerjanya melibatkan pengikatan senyawa dengan reseptor NMDA subunit GRIN2B, yang meningkatkan ekspresi gen CREB—faktor transkripsi yang mengatur sinaptogenesis dan memori jangka panjang. Aktivasi reseptor ini memicu jalur pensinyalan yang memperkuat konektivitas sinaptik, yang penting untuk fungsi memori dan

pembelajaran. Selain itu, studi menunjukkan bahwa *Withaferin A* dan *Withanolide A* memiliki aktivitas multi-target dan dapat berinteraksi dengan beberapa protein target kunci, memberikan efek sinergis dalam meningkatkan plastisitas sinaptik dan mengurangi disfungsi kognitif yang diinduksi oleh Alzheimer. Dengan demikian, senyawa-senyawa ini memiliki potensi sebagai *lead compound* dalam pengembangan obat anti-Alzheimer berbasis peningkatan plastisitas sinaptik (Wang *et al.*, 2023).

Menurut Atluri dkk., metode pengobatan Alzheimer yang dibahas dalam artikel ini melibatkan penghambatan produksi A β , pengurangan neuroinflamasi, dan modifikasi epigenetik yang dimediasi oleh histon deacetylase 2 (HDAC2). Mekanisme kerjanya mencakup penggunaan *Withaferin A* (WA), ekstrak dari tanaman *Withania somnifera*, yang secara signifikan menghambat produksi A β dan mengurangi ekspresi molekul neuroinflamasi terkait NF- κ B. WA juga berperan dalam menekan *inflammasome* NLRP3, yang berkontribusi pada respon inflamasi di otak penderita Alzheimer. Selain itu, Mithramycin A (MTM), inhibitor spesifik protein 1 (Sp1) yang juga menghambat HDAC2, mampu meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan plastisitas sinaptik, yang penting untuk pemulihan memori jangka panjang pada model *in vitro* Penyakit Alzheimer. Dengan menargetkan produksi A β , aktivasi NLRP3, dan level HDAC2, terapi ini menunjukkan potensi signifikan dalam mencegah neuroinflamasi dan neurodegenerasi yang terkait dengan Alzheimer, memberikan dasar untuk pengembangan pengobatan yang lebih efektif bagi pasien AD (Atluri *et al.*, 2020).

Menurut Kurapati dkk., penggunaan ekstrak *Withania somnifera* (Ashwagandha) dan konstituennya *Withanolide A* menunjukkan efek protektif terhadap neurodegenerasi yang diinduksi oleh A β pada sel neuron manusia SK-N-MC. Mekanisme kerja *Withanolide A* melibatkan penghambatan produksi A β melalui penurunan aktivitas enzim BACE1, yang merupakan enzim kunci dalam proses produksi A β . Penghambatan BACE1 oleh *Withanolide A* dapat mengurangi akumulasi plak amiloid, yang merupakan salah satu ciri utama patogenesis Penyakit Alzheimer. Selain itu, *Withanolide A* menunjukkan efek antioksidan dan antiinflamasi dengan mengurangi stres oksidatif dan aktivitas *inflammasome* NLRP3, yang berkontribusi pada neuroproteksi. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa *Withanolide A* mampu mengembalikan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) yang meningkat akibat paparan A β , sehingga membantu menjaga fungsi kolinergik otak yang sering terganggu pada pasien Alzheimer. Hasil ini menunjukkan potensi *Withanolide A* sebagai agen terapeutik untuk mengurangi beban A β di otak dan meningkatkan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer (Kurapati *et al.*, 2014).

4. KESIMPULAN

Withania somnifera (WS) adalah tanaman herbal yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Ayurveda dan semakin dikembangkan untuk mengatasi Penyakit Alzheimer karena kandungan senyawa aktifnya yang memiliki sifat neuroprotektif, antioksidan, anti-apoptosis, dan anti-AChE. Sebagai antioksidan, WS efektif menekan stres oksidatif dan neuroinflamasi, yang berkontribusi terhadap patogenesis AD dengan mengurangi akumulasi plak Amyloid- β (A β) dan kekusutan neurofibrilar. Senyawa aktif seperti *Withaferin A* dan *Withanolide A* mampu menghambat enzim BACE1, menurunkan aktivitas *inflammasome* NLRP3, dan meningkatkan plastisitas sinaptik melalui aktivasi

reseptor muskarinik M1, yang berperan dalam peningkatan fungsi memori dan regenerasi saraf. Selain itu, WS menunjukkan aktivitas anti-AChE yang tidak hanya menghambat enzim asetilkolinesterase tetapi juga berfungsi sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi, yang penting untuk memulihkan transmisi kolinergik yang terganggu pada otak penderita AD. Ekstrak WS juga terbukti meningkatkan ekspresi gen terkait respons antioksidan yang dimediasi oleh NRF2 di hipokampus, membantu melindungi neuron dari toksisitas oksidatif. Dengan berbagai mekanisme kerjanya, WS menjadi kandidat yang menjanjikan dalam pengelolaan dan terapi multifaset Penyakit Alzheimer, tidak hanya dengan menargetkan gejala tetapi juga faktor patogenik mendasar yang mendorong perkembangan penyakit ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya sampaikan kepada dosen pembimbing dan teman-teman mahasiswa Farmasi FMIPA Universitas Udayana, khususnya tim parasit dan tegalalang *team* atas dukungannya dalam penulisan *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, M. T., Hegazy, M. A., & Mohamed, E. H. (2023). Major biochemical constituents of *Withania somnifera* (ashwagandha) extract: A review of chemical analysis. *Reviews in Analytical Chemistry*, 42(1).
- Atluri, V. S. R., Tiwari, S., Rodriguez, M., Kaushik, A., Yndart, A., Kolishetti, N., Yatham, M., & Nair, M. (2020). Inhibition of Amyloid-Beta Production, Associated Neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-Mediated Epigenetic Modifications Prevent Neuropathology in Alzheimer's Disease in vitro Model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(January), 1–11.
- Chakraborty, B., Mukerjee, N., Maitra, S., Zehravi, M., Mukherjee, D., Ghosh, A., Massoud, E. E. S., & Rahman, M. H. (2022). Therapeutic Potential of Different Natural Products for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.
- Chen, X. Q., & Mobley, W. C. (2019). Alzheimer disease pathogenesis: Insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and tau species. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN), 1–21.
- Dar, N. J., Hamid, A., & Ahmad, M. (2015). Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(23), 4445–4460.
- Dar, N. J., & MuzamilAhmad. (2020). Neurodegenerative diseases and *Withania somnifera* (L.): An update. *Journal of Ethnopharmacology*, 256(March), 112769.
- Das, R., Rauf, A., Akhter, S., Islam, M. N., Emran, T. Bin, Mitra, S., Khan, I. N., & Mubarak, M. S. (2021). Role of *Withaferin A* and Its Derivatives in the Management of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(12).
- Gregory, J., Vengalasetti, Y. V., Bredesen, D. E., & Rao, R. V. (2021). Neuroprotective herbs for the management of alzheimer's disease. *Biomolecules*, 11(4), 1–19.
- Konar, A., Gupta, R., Shukla, R. K., Maloney, B., Khanna, V. K., Wadhwa, R., Lahiri, D. K., & Thakur, M. K. (2019). M1 muscarinic receptor is a key target of neuroprotection, neuroregeneration and memory recovery by i-Extract from *Withania somnifera*.

Scientific Reports, 9(1), 1–15.

- Kuboyama, T., Tohda, C., & Komatsu, K. (2014). Effects of Ashwagandha (Roots of *Withania somnifera*) on neurodegenerative diseases. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(6), 892–897.
- Kurapati, K. R. V., Samikkannu, T., Atluri, V. S. R., Kaftanovskaya, E., Yndart, A., & Nair, M. P. N. (2014). β -Amyloid1-42, HIV-1Ba-L (Clade B) infection and drugs of abuse induced degeneration in human neuronal cells and protective effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) and its constituent *Withanolide A*. *PLoS ONE*, 9(11), 1–23.
- Lerose, V., Ponticelli, M., Benedetto, N., Carlucci, V., Lela, L., Tzvetkov, N. T., & Milella, L. (2024). *Withania somnifera* (L.) Dunal, a Potential Source of Phytochemicals for Treating Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Plants*, 13(6).
- Ray, B., Chauhan, N. B., & Lahiri, D. K. (2011). Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by aged garlic extract and S-allyl- l -cysteine treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. *Journal of Neurochemistry*, 117(3), 388–402.
- Siddiqui, M. A., Farshori, N. N., Al-Oqail, M. M., Pant, A. B., & Al-Khedhairi, A. A. (2021). Neuroprotective Effects of *Withania somnifera* on 4-Hydroxynonenal Induced Cell Death in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells Through ROS Inhibition and Apoptotic Mitochondrial Pathway. *Neurochemical Research*, 46(2), 171–182.
- Wang, H., Tang, Q., Xue, Y., Gao, X., & Zhang, Y. (2023). Discovery of drug lead compounds for Anti-Alzheimer's disease on the basis of synaptic plasticity. *Heliyon*, 9(8), e18396.