

KİST HİDATİKTE YENİ İLAÇ ÇALIŞMALARI

45. BÖLÜM

Bahar ÖZDEMİR¹

Giriş:

Hidatik kisti ilk defa Hippocrates (M.Ö. 460-377) sığır ve domuzda saptamış, insan karaciğerindeki hidatik kisti “su ile dolu kese (Jecur aqua repletum)” olarak tanımlamıştır⁽¹⁾. Karaciğer hidatik kistinin tedavisinin temel prensibi; parazitin arakonak formunun öldürülmesi ve/veya vücuttan uzaklaştırılması, kistin boşaltılması ve sorunsuz kapanmasıdır. Dezenfeksiyon amacıyla kullanılan ajanların anafaksi, toksisite, sklerozan kolanjit gibi istenmeyen etkilerinin varlığı, medikal tedavide kullanılan albendazolün emilim azlığı ve kist içi konsantrasyon düşüklüğü gibi sorunların olması yeni ve etkili tedavi seçeneklerinin aranmasına yol açmıştır.

Güncel Tedavi Yaklaşımları:

Albendazolün (ABZ) ve praziquantelin (PZQ) suda zayıf çözünüyor olması yetersiz sonuç alımına neden olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar ABZ ve PZQ'nun kitosan nanopartiküllerini in vitro ve in vivo olarak değerlendirmişler ve kitosan ABZ (chABZ) + kitosan PZQ (chPZQ) nanoparçacıklarının kombinasyonu ABZ+PZQ süspansiyonundan daha etkili bulmuşlardır (p< 0.05). Profilakside hem kist boyutlarında hem de kist sayısında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p< 0.05). Nanopar-

tiküllerin insan tedavisindeki tam potansiyelini değerlendirmek için daha ileri çalışmalar önerilmektedir⁽²⁾.

Altı-sekiz haftalık, 19-21 gram ağırlığında altmış dişi Balb/c faresinin dahil edildiği çalışmada; Ekinokok protoskoleksleri koyunların karaciğer kist hidatiklerinden alınarak farelerin peritonuna 2000 adet enjekte edilmiştir. Fareler 2 profilaksi grubu (albendazol-sitokin kombinasyonu ve sadece albendazol), 2 tedavi grubu (albendazol-sitokin kombinasyonu ve sadece albendazol), 2 kontrol gurubu (tampon salin ve buzağı albümini) toplam 6 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda ABZ+ interlökin 12 (IL 12) ve interferon gama (IFN γ) nın Kist Hidatik (KH) profilasisinde ve tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır⁽³⁾.

Amfoterisin B, gümüş nanopartikülleri ve Foeniculun vulgare uçucu yağının protoskolosidal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; Amfoterisin B ve gümüş nanopartiküllerinin maksimum protoskolosidal etkisinin 20 ve 4 mg/ml de gözlendiği ve bu etkinin 60 dakikalık enkübasyon sonucunda %82.3 ve %71.6 olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan F.vulgare uçucu yağının 1mg/ml'lik konsantrasyonu ile hipertonic salinin %20'lik konsantrasyonu 5 ve 10 dakikalık mazuriyet sonrası %100 oranında protoskolosidal aktivite göstermiştir⁽⁴⁾.

¹ Dr. Bahar ÖZDEMİR, Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, baharpehlivan@gmail.com

de, tedavi edilmemiş farelere veya NTZ ile tedavi edilmiş farelere kıyasla kist ağırlığında azalmayı indüklemiştir ($p<0.05$). Çalışma NTZ'nin farelerde KH gelişimini etkilemediğini göstermiştir. Tersine FBZ'nin mükemmel etkinlik gösterdiği saptanmıştır⁽⁵⁴⁾.

Bazı ilaç formülasyonlarında ve direncinde gözlenen sınırlamaları aşmak için, hedeflenen ve sürekli ilaç dağılım sistemi için iivermek için (IVM) ile nano lipid taşıyıcılarının kullanıldığı bir çalışmada; kaspaz-3 mRNA ekspresyonu ölçülerek nano lipid taşıyıcılı IVM ve IVM'nin in vitro apoptotik ve sestoidal etki değerlendirilmiştir. 800µg/ml ve 400µg/ml nano lipid taşıyıcı yüklü IVM'nin 60 ve 120 dakikalık uygulamadan sonra mortaliteyi %100 indüklediğini saptamışlardır. Nano lipid taşıyıcılı IVM'nin daha yüksek mRNA kaspaz-3 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiş, bu da; parazit üzerinde daha güçlü apoptotik etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Nano lipid taşıyıcılar, ilaç geçirgenliği ve ilaç konsantrasyonu daha yüksek olan nano kapsüller oluştururlar. Kistlerdeki protoskolekslere yeterli ilaç sağlanamaması, yan etkiler ve suda düşük ilaç çözünürlüğü gibi endişeleri ortadan kaldırırlar. 800µg/ml IVM 120 ve 150 dakikalık maruz kalma sürelerinde diğer konsantrasyonlara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (mortalite oranları sırasıyla %96 ve %100)⁽⁵⁵⁾.

Ozon gazının KH protoskolekslerine karşı protoskolosidal etkisini in vitro ve in vivo araştırmak amaçlı yapılan bir çalışmada; 20 mg/L konsantrasyonda 4 ve 6 dakikalık tedaviden sonra ozon tedavisinin protoskolekslerin %85 ve %100'ünü öldürdüğü görülmüştür. Bununla birlikte ex vivo analizde daha uzun sürede güçlü protoskolosidal aktivite gözlenmiştir; 12 dakikalık maruziyet sonrasında kist içerisindeki protoskolekslerin %100'ü öldürülmüştür⁽⁵⁶⁾.

İncelemeler hipertonic salin, gümüş nitrat ve mannitol, setrimid, etil alkol (% 95), H₂O₂ ve %10 povidon iyot, klorheksidin glukonat, selenyum nanopartiküller, bal ve bazı bitki özleri gibi

farklı kimyasal ve doğal ürünlerin skolisidal etkileri olduğunu göstermiştir^(57,58-61,62). Bununla birlikte, bu skolisidal ajanların ciddi olumsuz etkileri nedeniyle kullanımda bazı sınırlamaları vardır.

Benzimidazolik yapıya sahip bileşiklerin tuzlarından özellikle ricobendazole (RBZ, albendazol sülfoksid) odaklanan bir çalışmada; spektrofotometrik ölçümler yoluyla çözünme deneylerinde RBZ-Na'un yüksek oranda çözünür olduğunu göstermişler ve RBZ-Na ve enantiyomerlerinin etkinliğini deneysel bir KH modelinde geleneksel ABZ tedavisi ile karşılaştırmışlar; RBZ-Na ve enantiyomerleri ile tedavide kist ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu saptamışlardır. Germinal tabaka morfolojisinde dejenerasyonuna ve parazitin laminal tabakasının kalınlığının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir^(63, 64).

Sonuç:

İdeal skolisidal ajan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından düşük konsantrasyonlarda dahi etki gücü yüksek olan, daha kısa maruz kalma süresinde yüksek etkinlik gösteren, daha düşük toksisiteye sahip olan, daha yüksek kullanılabilirliği olan ve hızlı hazırlık yeteneği gösteren şekilde tanımlanmıştır. Yeni moleküller ve eskiden kullanılan yeni endikasyon alma ihtimali olan ajanlar için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Minimum konsantrasyonda ve minimum sürede %100 skolisidal aktivite gösteren ajanlar ileri araştırmalar için iyi aday olabilirler. Aday ajanların yan etkileri in vitro ve hayvan modellerinde hücreler üzerinde araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. The Lancet. 2003; 362:1295-304.
2. Torabi N, Dobakhti F, Faghihzadeh S, Haniloo A. Parasitology Research. 2018 Jul; 117(7):2015-2023
3. Rahdar M, Rafiei A, Valipour R- Nouroozi. The combination of Cytokines and albendazole therapy for prophylaxis and treatment of experimental .hydatic cyst. Acta Tropica. 2020 Jan;201:105206
4. Lashkarizadeh M.R, Asgaripour K, Saedi Dezaki E,

- Fasihi Harandi M. Comparison of Scolicidal Effects of Amphotricin B, Silver Nanoparticles, and *Foeniculum vulgare* Mill on Hydatid Cysts Protoscolices. *Iran J Parasitol.* Apr-Jun 2015; 10(2):206-212.
5. Rahimi M.T, Ahmadpour E, Esboei B.R et al. Scolicidal activity of biosynthesized silver nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *International Journal of Surgery.* 2015 Jul;19:128-33.
 6. Barabadi H, Honary S, Mohammadi M.A. et al. Green chemical synthesis of gold nanoparticles by using *Penicillium aculeatum* and their scolicidal activity against hydatid cyst protoscolices of *Echinococcus granulosus*. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Feb; 24(6):5800-5810.
 7. Napooni S, Delevari M, Arbabi M et al. Scolicidal Effects of Chitosan-Curcumin Nanoparticles on the Hydatid Cyst Protoscolices. *Acta Parasitologica.* May 2019; 64:367-375.
 8. Mahmoudvand H, Harandi M.F, Shakibaie M et al. Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. *International Journal of Surgery.* 2014; 12:399-403.
 9. Gholami S.H, Rahimi-Esboei B, Ebrahimzadeh M.A et al. In vitro effect of *Sambucus ebulus* on scolices of Hydatid cysts. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2013; 17:1760-1765.
 10. Niazi M, Saki M, Sepahvand M et al. In vitro ex vivo scolicidal effects of *Olea Europaea* L. to inactivate the protoscolices during hydatid cyst surgery. *Annals of Medicine and Surgery.* 2019; 42:7-10.
 11. Jahanbakhsh S, Azadpour M, Kareshk A.T et al. *Zataria multiflora* Boiss: lethal effects of methanolic extract against protoscolices of *Echinococcus granulosus*. *J Parasit Dis.* (Oct-Dec 2016); 40(4):1289-1292.
 12. M.H. Kohansal, A. Nourian, M.T. Rahimi, A. Daryani, A. Spotin, E. Ahmadpour, Natural products applied against hydatid cyst protoscolices: a review of past topresent, *Acta Trop.* 176 (2017) 385–394.
 13. C.G. i Gavara, R. L.ppez-And.jar, T.B. Ib..ez, J.M.R. .ngel, ..M. Herraiz, F.O. Castellanos, E.P. Ibars, F.S.J. Rodr.guez, Review of the treatment of liver hydatid cysts, *World J. Gastroenterol.:* WJG 21 (1) (2015) 124.
 14. Moazeni M, Borji H, Saboor Darbandi M, Enhancement of the therapeutic effect of albendazole on cystic Echinococcosis using a herbal product, *J. Invest. Surg.* 32 (2) (2019) 103–110.
 15. Shokri H, Asadi F, Bahonar A.R, Khosravi A.R, The role of *Zataria multiflora* essence (Iranian herb) on innate immunity of animal model, *Iran. J. Immunol.* 3 (4) (2006) 164–168.
 16. Saei-Dehkordi S.S, Tajik H, Moradi M, Khalighi-Sigaroodi F. Chemical composition of essential oils in *Zataria multiflora* Boiss. from different parts of Iran and their radical scavenging and antimicrobial activity, *Food Chem. Toxicol.* 48 (6) (2010) 1562–1567.
 17. Akrami F, Rodr.guez-Lafuente A, Bentayeb K, Pezo D, Ghalebi S, Ner.n C, Antioxidant and antimicrobial active paper based on *Zataria* (*Zataria multiflora*) and two cumin cultivars (*Cuminum cyminum*), *LWT-Food Sci. Technol.* 60 (2) (2015) 929–933.
 18. Moradi M, Tajik H, Rohani S.M.R, Mahmoudian A. Antioxidant and antimicrobial effects of zein edible film impregnated with *Zataria multiflora* Boiss. essential oil and monolaurin, *LWT-Food Sci. Technol.* 72 (2016) 37–43.
 19. Mohammadi A, Hashemi M, Hosseini S.M, Post-harvest treatment of nanochitosanbased coating loaded with *Zataria multiflora* essential oil improves antioxidant activity and extends shelf-life of cucumber, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 33 (2016) 580–588.
 20. Soltani M, Sheikhzadeh N, Ebrahimzadeh-Mousavi H, Zargar A. Effects of *Zataria multiflora* essential oil on innate immune responses of common carp (*Cyprinus carpio*), *J. Fish. Aquat. Sci.* 5 (3) (2010) 191–199.
 21. Sakhaee E, Emadi L, Azari O, Khanaman F.S, Evaluation of the beneficial effects of *Zataria multiflora* Boiss in halothane-induced hepatotoxicity in rats, *Adv. Clin. Exp. Med.* 20 (2011) 23–29.
 22. Shokrzadeh M, Chabra A, Ahmadi A, Naghshvar F, Habibi et al. Hepatoprotective effects of *Zataria multiflora* ethanolic extract on liver toxicity induced by cyclophosphamide in mice, *Drug Res.* 65 (04) (2015) 169–175.
 23. Mahmoudvand H, Fallahi S, Mahmoudvand H et al. Efficacy of *Myrtus communis* L. to Inactivate the Hydatid Cyst Protoscolices. *Journal of Investigative Surgery.* 2016 Jun;29(3):137-43.
 24. Mahmoudvand H, Pakravanan M, Kheirandish F et al. Efficacy and Safety *Curcuma zadoaria* L. to Inactivate the Hydatid Cyst Protoscolices. *Current Clinical Pharmacology.* 2019;14:1-8
 25. Norouzi R, Ataei A, Hejazy M et al. Scolicidal Effects of Nanoparticles Against Hydatid Cyst Protoscolices in vitro. *International Journal of Nanomedicine.* 2020;15:1095-1100.
 26. Lashkarizadeh MR, Asgaripour K, Saedi Dezaki E, Fasihi Harandi M. Comparison of scolicidal effects of amphotricin B, silver nanoparticles, and *Foeniculum vulgare* Mill on hydatid cysts protoscolices. *Iran J Parasitol.* 2015;10:206–12.

27. Moazeni M, Nazer A. *In vitro* effectiveness of garlic (*Allium sativum*) extract on scolices of hydatid cyst. *World J Surg.* 2010;34:2677–81.
28. Eskandarian AA. Scolicidal effects of squash (*Corylus spp*) seeds, hazel (*Curcubia spp*) nut and garlic (*Allium sativum*) extracts on hydatid cyst protoscolices. *J Res Med Sci.* 2012;17:1011–4.
29. Moazeni M, Alipour-Chaharmahali MR. *Echinococcus granulosus*: *In vitro* effectiveness of warm water on protoscolices. *Exp Parasitol.* 2011;127:14–7.
30. Saharafi S.M, Sefiddashti R.R, Sanei B. et al. Scolicidal agents for protoscolices of *Echinococcus granulosus* hydatid cyst: Review of literature. *Journal of Research in Medical Science.* 2017 August 16;22:92.
31. Eskandarian, A.A., 2012. Scolicidal effects of squash (*Corylus spp.*) seeds, hazel (*Curcubia spp.*) nut and garlic (*Allium sativum*) extracts on hydatid cyst protoscolices. *J. Res. Med. Sci.* 17, 1011–1014.
32. Moazeni, M., Larki, S., Oryan, A., Saharkhiz, M.J., 2014a. Preventive and therapeutic effects of *Zataria multiflora* methanolic extract on hydatid cyst: an in vivo study. *Vet. Parasitol.* 205, 107–112.
33. Maggiore, M.A., Albanese, A.A., Gende, L.B., Eguaras, M.J., Denegri, G.M., Elissondo, M.C., 2012. Anthelmintic effect of *Mentha spp.* essential oils on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes. *Parasitol. Res.* 110, 1103–1112.
34. Mahmoudvand, H., Dezaki, E.S., Kheirandish, F., Ezatpour, B., Jahanbakhsh, S., Harandi, M.F., 2014a. Scolicidal effects of black cumin seed (*Nigella sativa*) essential oil on hydatid cysts. *Korean J. Parasitol.* 52, 653–659.
35. Rouhani, S., Salehi, N., Kamalinejad, M., Zayeri, F., 2013. Efficacy of *Berberis vulgaris* aqueous extract on viability of *Echinococcus granulosus* protoscolices. *J. Invest. Surg.* 26, 347–351.
36. Moazeni, M., Saharkhiz, M.J., Hosseini, A.A., 2012b. In vitro lethal effect of ajowan (*Trachyspermum ammi L.*) essential oil on hydatid cyst protoscoleces. *Vet. Parasitol.* 187, 203–208.
37. Moazeni, M., Saharkhiz, M.J., Hoseini, A.A., Alavi, A.M., 2012a. In vitro scolicidal effect of *Satureja khuzistanica* (Jamzad) essential oil. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2, 616–620.
38. Abdel-Baki A-A.S, Almalki E, Mansour E. et al. In vitro scolicidal effects of *Salvadora persica* root extract against protoscolices of *Echinococcus granulosus*. *Korean J.Parasitol.* February 2016; Vol. 54,No. 1;61-66
39. Vakili Z, Radfar M.H, Bakhshae F et al. In vitro effects of *Artemisia sieberi* on *Echinococcus granulosus* protoscolices. *Experimental Parasitology.* February 2019; volüme 197:65-67.
40. Kozan E, İlhan M, Tümen I, Akkol E.K. The scolicidal activity of the essential oil obtained from the needles of *Pinus nigra Arn. subsp. pallasiana* (Lamb.) Holmboe on hydatid cyst. *Journal of Ethnopharmacology.* 2019;235:243-247.
41. Mahmoudvand H, Oliaei R.T, Mirbadie S.R et al. Efficacy and Safety of *Bunium persicum* (Boiss) to Inactivate Protoscoleces during Hydatid Cyst Operations. *Surgical Infections(Larchmt).*2016 Dec;17(6):713-719.
42. Mahmoudvand H, Kheirandish F, Dezaki E.S et al. Chemical composition, efficacy and safety of *Pistacia vera* (var. *Fandoghi*) to inactivate protoscoleces during hydatid cyst surgery. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016;82:393-398.
43. Navvabi A, Homaei A, Khademvatan S et al. In vitro study of the scolicidal effects of *Echinometra mathaei* spine and shell extracts on hydatid cyst protoscolices. *Experimental Parasitology.* 2019;203:19-22.
44. Moazeni M, Hosseini S.V, Al-Qanbar M.H et al. In vitro evaluation of the protoscolicidal effect of *Eucalyptus globus* essential oil on protoscolices of hydatid cyst compared with hypertonic saline, povidone iodine and silver nitrat. *Journal of Visceral Surgery.* 2019;156:291-295.
45. Moazeni M, Saharkhiz M.J, Alavi A.M. The lethal effect of a nano emulsion of *Satureja hortensis* essential oil on protoscoleces and germinal layer of hydatid cysts. *Iran J Parasitol.* Apr-Jun 2019;Vol. 14,No.2:214-222.
46. Moghaddam S.M, Picot S, Ahmadpour E. Interactions between hydatid cyst and regulated cell death may provide new therapeutic opportunities. *Parasite.* 2019;26:70.
47. Daneshpour S, Kefayat AH, Mofid MR, Rad SR, Darani HY. Effect of hydatid cyst fluid antigens on induction of apoptosis on breast cancer cells. *Advanced Biomedical Research.* 2019;8:27.
48. Ranasinghe SL, Boyle GM, Fischer K, Potriquet J, Mulvenna JP, McManus DP. Kunitz type protease inhibitor EgKI-1 from the canine tapeworm *Echinococcus granulosus* as a promising anti-cancer therapeutic. *BioRxiv,* 2018;357590.
49. Ranasinghe SL, McManus DP. *Echinococcus granulosus*: cure for cancer revisited. *Frontiers in Medicine.* 2018;5:60.
50. Ranasinghe SL, Boyle GM, Fischer K, Potriquet J, Mulvenna JP, McManus DP. Kunitz type protease inhibitor EgKI-1 from the canine tapeworm *Echinococcus granulosus* as a promising therapeutic against breast cancer. *PLoS One,* 2018;13(8):e0200433.
51. Pensel P.E, Elissondo N, Gambino G et al. Experimental cystic echinococcosis therapy: in vitro

- and in vivo combined 5-fluorouracil/albendazole treatment. *Veterinary Parasitology*. 2017 Oct 15;245:62-70.
52. Pensel P.E, Albani C, Ullio Gamboa G et al. In vitro effect of 5-fluorouracil and paclitaxel on *Echinococcus granulosus* larvae and cells. *Acta Tropica*. 2014;140:1-9.
 53. Liu C, Zhang H, Yin J et al. In vivo and in vitro efficacies of mebendazole, mefloquine and nitazoxanide against cyst echinococcosis. *Parasitol Res*. 2015 Jun;114(6):2213-22.
 54. Laura C, Celina E, Sergio S.B. et al. Combined flubendazol-nitazoxanide treatment of cystic echinococcosis: Pharmacokinetic and efficacy assessment in mice. *Acta Tropica*. 2015 Aug;148:89-96.
 55. Ahmadpour E, Godrati-Azar Z, Spotin A. et al. Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. *Parasites Vectors*. 2019;12:469.
 56. Mahmoudvand H, Harandi M.F, Niazi M. et al. High potency of ozone gas to inactivate the *Echinococcus granulosus* protoscoleces during hydatid cyst surgery. *Infect Disord Drug Targets*. 2019 Sep 24.
 57. D.P. McManus, W. Zhang, J. Li, *Echinococcosis*, *Lancet* 362 (2003) 1295–1304.
 58. Mahmoudvand H, Sharififar F, Saedi Dezaki E, Ezatpour B, Jahanbakhsh S, Fasihi Harandi M, Protoscolecidal effect of *Berberis vulgaris* root extract and its main compound, berberine in cystic echinococcosis, Iran. *J. Parasitol.* 9 (4) (2014) 26–34.
 59. Mahmoudvand H, Fasihi Harandi M, Shakibaie M, Aflatoonian M.R, Makki M.S, Jahanbakhsh S, Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts, *Int. J. Surg.* 12 (2014) 399–403.
 60. Mahmoudvand H, Asadi A, Harandi M.F, Sharififar F, Jahanbakhsh S, Dezaki E.S, In vitro lethal effects of various extracts of *Nigella sativa* seed on hydatid cyst protoscoleces, Iran. *J. Basic Med. Sci.* 17 (12) (2014) 1001–1006.
 61. Mahmoudvand H, Fallahi S, Mahmoudvand H, Shakibaie M, Harandi M.F, Dezaki E.S, Efficacy of *Myrtus communis* L. to inactivate the hydatid cyst protoscoleces, *J. Invest. Surg.* 18 (2015) 1–7.
 62. Jahanbakhsh S, Azadpour M, Tavakoli Kareshk A, Keyhani A, Mahmoudvand H, *Zataria multiflora* Bioss: lethal effects of methanolic extract against protoscoleces of *Echinococcus granulosus*, *J. Parasites Dis.* 2015 (2015), doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12639-015-0670-4>.
 63. Vural G, Yardımcı M, Koçak M, Erkal T, Kurt A, ... (2019). Patent on Salts having Benzimidazolic compounds: Focus on Sodium Salt of Ricobendazole (Na-RBZ) and Its Enantiomers. 28th World Congress of Echinococcosis and 1st Peruvian Congress of Echinococcosis, 29-31 October 2019, Lima, Peru, (pp. 43-44) ve (pp 43- 44)
 64. Vural G., Yardımcı M., Koçak M., Yaşar T.Ö., Kurt A., ... Efficacy of novel albendazole salt formulations against secondary cystic echinococcosis in experimentally infected mice. *Parasitology*. 30 July 2020. DOI/ 10.1017/ 50031182020001225