

Yeni bir sentetik opioid protonitazen saptanan ölüm olgusu

Ufuk Aksoy, Emre Mutlu, İsmail Çoban

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

Öz

Yeni bir sentetik opioid protonitazen saptanan ölüm olgusu

Benzimidazol kimyasal sınıfına ait yeni sentetik opioidler grubu olan nitazenlerin son zamanlarda yeniden ortaya çıkması ve popülaritesinin artması halk sağlığı endişelerini artırmıştır. 1950’lerde yüksek kötüye kullanım potansiyelleri nedeniyle geliştirilmesi durdurulan bu maddelerin, farmakokinetik ve farmakodinamikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu bilgi boşlukları, zehirlenmenin erken tespiti ve tedavisinde önemli zorluklar oluşturmaktadır. Protonitazen, bu sınıfta yer alan yeni ve güçlü bir sentetik opioiddir. Protonitazen, adli vaka çalışmalarında tipik olarak karşılaşılan sentetik opioidlerden (örn. fentanil, eroin) yapı olarak farklıdır. İn vitro farmakolojik veriler, bu yeni opioidin yakın zamanda ortaya çıkan diğer “nitazen” opioidlerine benzer bir güç gösterdiğini ve fentanilden yaklaşık üç kat daha güçlü olduğunu göstermektedir. Protonitazenin toksisitesi yeterince incelenmemiş veya raporlanmamıştır, ancak uyuşturucu kullanan kişilerde ölümle yakın zamanda ilişkilendirilmiş vakaların tanımlanması, bu sentetik opioidin yaygın zarara yol açma potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, biyolojik numunelerinde yeni bir sentetik opioid tespit edilen çoklu uyuşturucu madde zehirlenme vakasının paylaşılması, yeni bir sentetik opioid olan, efikasite ve potensi nedeniyle ölümcül potansiyeli yüksek olup ülkemizdeki uyuşturucu pazarına da sızma eğilimi olduğundan önem arzeden protonitazen maddesi hakkında bilgi verilmesi, nitazenler hakkında farkındalığın artırılması ve toksikoloji laboratuvarlarının bu maddelere karşı tetikte olması gerektiği hususuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yeni sentetik opioidler, Benzilbenzimidazol, Protonitazen

Abstract

Death Case Detected with a New Synthetic Opioid Protonitazene

The recent reemergence and increasing popularity of nitazenes, a new class of synthetic opioids belonging to the benzimidazole chemical class, has raised public health concerns. Development of these agents was discontinued in the 1950s because of their high abuse potential, but little is known about their pharmacokinetics and pharmacodynamics. These gaps in knowledge pose significant challenges to early detection and treatment of poisoning. Protonitazen is a potent new synthetic opioid in this class. Protonitazen is structurally different from synthetic opioids typically encountered in forensic work (e.g., fentanyl, heroin). In vitro pharmacological data suggest that this new opioid is similar in potency to other recently introduced “nitazen” opioids and is approximately three times more potent than fentanyl. The toxicity of protonitazen has not been adequately studied or reported, but the identification of recent cases of fatalities in drug users suggests that this synthetic opioid has the potential to cause widespread harm. This study aims to share a multiple drug poisoning case in which a new synthetic opioid was detected in biological samples, to provide information about protonitazen, a new synthetic opioid with a high lethal potential due to its efficacy and potency and which is important because it has a tendency to infiltrate the drug market in our country, to raise awareness about nitazenes and to draw attention to the fact that toxicology laboratories should be alert against these substances.

Keywords: New synthetic opioids, Benzylbenzimidazol, Protonitazene

Nasıl Atıf Yapmalı: Aksoy U, Mutlu E, Çoban İ. Yeni bir sentetik opioid protonitazen saptanan ölüm olgusu. Bull Leg Med. 2025;30(3):295-299. <https://doi.org/10.17986/blm.1755>

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Emre Mutlu, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye
Email: dremremutlu@yahoo.com **ORCID ID:** 0000-0003-2772-2364

Geliş: 2 May 2025

Kabul: 10 Eyl 2025

GİRİŞ

Son yıllarda sentetik opioid kullanımda ve bununla bağlantılı olarak ölüm olgularında artış olduğu literatürde bildirilmektedir (1). Sentetik opioid kullanımının bu kadar yaygın hale gelmesinin bazı potansiyel nedenleri arasında; düşük üretim maliyetleri, güçlü ve uzun süreli etki ve üreticiler tarafından giderek daha verimli bir şekilde sentezlenmesi gösterilmiştir (2). Ayrıca sentetik opioidlerin yasa dışı uyuşturucu preparatlarında ucuz katkı maddesi olarak kullanılabilirdiği bilinmektedir (3). Sentetik opioidler, ciddi merkezi sinir sistemi (CNS) ve solunum depresyonuna neden olmakta, hiç opioid kullanmamış bir kişide düşük dozlarda dahi ölüme yol açabilmektedirler (4).

Protonitazen, ilk olarak 1950'lerde tıbbi kullanım için potansiyel bir alternatif opioid olarak üretilmiştir. Erken klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkileri nedeniyle tıbbi kullanım yönünde çalışmalar durdurulmuştur. Uzun süre orijinal üretimi olmayan protonitazen, 2019 ile 2021 yılları arasında ABD, Kanada ve Avrupa'da görülen ölüm vakalarında adli toksikolojik analizlerde saptanarak gündeme gelmiştir (5). Protonitaze'nin yüksek bir bağımlılık potansiyeline sahip olduğu, etki gücünün fentanilden yaklaşık 1.07-1.29 kat morfinden çok daha fazla olduğu rapor edilmiştir (6). Protonitazenin öncelikle yasadışı kullanım için tablet ve toz formlarında üretildiği, ancak aynı zamanda sıvı formda da bulunduğu bildirilmektedir. Diğer sentetik opioidlerde olduğu gibi, protonitazenin de diğer yasa dışı uyuşturucularda katkı maddesi olarak kullanılması konusunda ciddi bir potansiyel olduğu ve bu da kullanıcı tarafından farkında olmadan aşırı doz alınmasına neden olabileceği belirtilmiştir (3). Yakın zamanda Avustralya'da yapılan bir çalışma sonucunda, protonitazen gibi sentetik opioidlerin etkilerinin oldukça öngörülemez olabileceği ve bu da deneyimli kullanıcılarda bile kazara aşırı doz riskine yol açabileceği gözlemlenmiştir (5). Doz aşımı durumunda, naloksonun klinik ortamda protonitazene'nin etkilerini başarıyla tersine çevirdiği gösterilmiştir (7).

Yeni bir sentetik opioid olan protonitazene, etkinliği ve etki gücü nedeniyle ölümcül potansiyeli yüksek olup uyuşturucu pazarına ve ülkemize de sızmakta olduğundan önem arz etmektedir. Bu çalışmada biyolojik numunelerinde yeni bir sentetik opioid tespit edilen çoklu uyuşturucu madde zehirlenme vakasının paylaşılması ve protonitazene hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

39 yaşında erkek olgu ikametinde ölü bulunmuştur. Madde ve alkol bağımlılığı olduğu yakınları tarafından beyan edilmiştir. Ancak bağımlılığı hususunda elimize tıbbi veri ulaşmamıştır. Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde yapılan otopsisinde dış muayenede; üst ve alt ekstremitelerde, göğüste birçok

yerde hiperpigmente ve hipopigmente nedbeler, kurutlu yaralar görülmüştür. İç muayenede; kalp yüzeylerinde peteşiler, sol atrium arka yüzde fokal kanama, papiller kas korda tendinea tutunma yerinde fokal sedefi renk değişikliği izlenmiştir. Histopatolojik tetkiklerde; kalpte; hafif-orta dereceli perivasküler ve interstisyel fibrozis alanları, akciğerde; ödem, akut şişme alanları, fokal intraalveoler kanama, iltihabi staz alanları, intraalveoler pigment yüklü histiositler tespit edilmiştir. Otopsi esnasında alınan kan ve idrar örneklerinin GC/MS, LC/MS/MS ve LC-HR/MS(Q-TOF) yöntemleriyle yapılan analizlerinde; kanda; Protonitazene, MDMB-4en Pinaca ve metaboliti, Naproksen ve 1ng/ml Tramadol bulunmuştur. İdrar analizinde ise yine Protonitazene, MDMB-4en Pinaca ve metaboliti, Naproksen ve Tramadol tespit edilmiştir. Burun sürüntüsünde Tramadol saptanmıştır. Şahsın ikametinde ele geçirilen yeşil renkli bitkisel maddenin içerik analizinde ise Protonitazene bulunmuştur.

TARTIŞMA

Uyuşturucu pazarında yeni sentetik opioidlerin bulunabilirliği artmakta olup, yeni sentetik opioidler dünya çapında en hızlı büyüyen yeni psikoaktif madde gruplarından biri haline gelmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021'de opioidle ilişkili aşırı doz ölümlerinin %88'inin sentetik opioidlere bağlı olduğu, yeni sentetik opioidlerin de bu salgında etkili olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca, yeni sentetik opioidler Avrupa'da da giderek daha fazla tanımlanmaktadır (10). ABD ve Çin'de fentanil analoglarına yönelik yasaklara yanıt olarak farklı kimyasal yapılara sahip opioidler ortaya çıkmış ve 2-benzilbenzimidazol çekirdekli yeni sentetik opioidler son 4 yılda fentanil ile ilişkili olmayan opioidlerin en baskın sınıfı haline gelmiştir (11-13). Benzilbenzimidazoller veya nitazen analogları olarak adlandırılan yeni sentetik opioidleri (etodesnitazen, protonitazen, izonitazen, butonitazen vd), doza bağlı solunum depresyonu, yüksek kötüye kullanım ve toksisite riski dahil olmak üzere eroin benzeri etkilere sahip oldukça güçlü μ -opioid reseptör agonistleridir (5). Ayrıca çok yüksek lipofilitateye sahip oldukları için beyin ve diğer lipid açısından zengin dokulara morfin gibi geleneksel opiatlara kıyasla daha hızlı bir şekilde geçtikleri bildirilmiştir (14).

Bu maddeleri halk sağlığı için tehdit olarak kabul eden Amerika Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi, izotonitazeni 2020'de I. program kategorisine yerleştirmiş, daha sonra butonitazen, etodesnitazen, flunitazen, metodesnitazen, metonitazen, etonitazepin ve protonitazene dahil olmak üzere yedi nitazen daha eklemiş, bunların kötüye kullanımı olduğu ve insan kullanımının engellenmesi gerektiği vurgulanmıştır (12). Bir dizi nitazen uluslararası denetime tabi hale gelmiştir (etonitazen, klonitazen, izotonitazen, metonitazen, protonitazen, butonitazen, etodesnitazen). Ülkemizde de izotonitazen 26/03/2020 tarih ve 2020/31080 Sayılı, protonitazen ve butonitazen ise 11/09/2021 tarih,

2021/31678 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Bakanlar Kurulu Kararnamesi ile 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerinin Murakabesi Hakkındaki Kanun’un 19. Maddesi’ne göre uyuşturucu madde kapsamında değerlendirilen maddeler arasına alınarak bu maddelerin yayılması engellenmeye çalışılmıştır. Ancak uyuşturucu üreticileri hızlı bir şekilde maddelerin analoglarını üretebilmektedir.

İzotonitazen, uyuşturucu pazarında nitazen analoglarının yükselişinin başlangıcı kabul edilmektedir (15). İzotonitazen, bir analjezik olarak sentezlenen potansiyel bir terapötik ajan olan etonitazenin yapısal bir analogudur (16). Ancak etonitazen insanlarda kullanımı, yüksek toksisite riski nedeniyle klinik olarak hiçbir zaman onaylanmamıştır (17). Yapılan ilk çalışmalarda etonitazen’in, hayvan modelinde morfinin 100-1.000 katı daha potent olduğu tahmin edilmiş ve benzilbenzimidazol alt sınıfının en güçlü üyesi olarak tanımlanmıştır. İzotonitazenin serideki ikinci en güçlü ajan olduğu, ardından protonitazen, metonitazen ve klonitazen olduğu bildirilmiş, ek nitazen analogları sentezlenmiş ve incelenmiştir (18). Yüksek potens ile öfori gibi istenen etkilerin hızla ortaya çıkması, bu maddelerin küresel olarak kullanımının artmasına, dolayısıyla klinik toksisite ve ölüm olgularının meydana gelmesine yol açmıştır. 2019 yılında Avrupa’da sokak uyuşturucusu olarak tanımlanan ilk nitazen maddesi, etonitazenin bir analogu olan izotonitazen (diğer adıyla “Iso” veya “Tony”) olduğu rapor edilmiştir (19). 2023 yılında Avustralya’daki atık sularda, izotonitazene, metanitozene ve protonitazen tespit edilmiştir (20). 2024 yılında ise ABD’deki 2 eyaletin atık suyunda ilk kez protonitazen tespit edilmiştir (21). Bu sonuçlar, maddelerin toplum tarafından kullanıldığını göstermektedir. 2021 yılında ABD’de protonitazen ile 10, etodesnitazen ile 11 ve butonitazen ile ilişkili 3 ölüm vakası bildirilmiştir (22, 23). Rapor edilen nitazene bağlantılı ölümler buzdağının sadece görünen kısmı olabileceği, çünkü yeni ortaya çıkan maddeler rutin olarak analiz edilmediği ve analiz yöntemlerinin geliştirilme aşamasında olduğu belirtilmektedir (24). Mevcut vakada ise, çoklu uyuşturucu madde zehirlenmesinde, kanda nitazen grubu yeni sentetik bir opioid protonitazen saptanmış olup ülkemizdeki uyuşturucu pazarına da bu maddelerin girmeye başladığını gösteren ilk çalışmalardan biri olması yönüyle de önemlidir.

Protonitazen sıklıkla tablet veya toz formunda bulunmakla birlikte, burun spreyleri ve elektronik sigara gibi göze çarpmadan kullanıma izin veren uygulama yöntemlerinin de bulunduğu bildirilmiştir (25). Enjeksiyon, burna çekme ve rektal yolla da kullanımı bildirilmiştir. Mevcut vakada ise yeşil renkli bitkisel maddelerin analizinde protonitazen saptanmış olup kurumumuza adli makamlarca gönderilen, çoğunlukla sentetik kannabinoid emdirilmiş bitki parçalarına rastladığımız vakalardan farklılık göstermektedir. Dolayısıyla

bu durum, yeni sentetik opioidlerin de emdirilmiş bitki parçaları aracılığıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mevcut olayda şahıs, yeni sentetik opioid kullandığından habersiz de olabilir, kazara aşırı tüketmiş ve ölüm gerçekleşmiş olabilir. Nitekim literatür incelendiğinde, üründe sahtecilik olayları tanımlanmıştır. Örneğin Kasım 2022’de Galler’de delta-9-tetrahidrokanabinol olarak satılan bir elektronik sigara likidinin yapılan analizinde protonitazen, metonitazen, pregabalin, bromazolam ve nikotin içerdiği belirlenmiştir (26). Benzimidazol içeren elektronik sigara likidi kullanımından sonra ölümcül ve ölümcül olmayan aşırı doz zehirlenme vakaları da 2023’te Avustralya’da rapor edilmiştir (27). Yine literatürde, eroin olarak satılan ürünleri tüketen ve ölüm gerçekleşen bazı vakalarda tüketilen ürünlerde nitazen grubu sentetik opioidler saptandığı bildirilmiş olup uyuşturucu satıcılarının eroin ile nitazenleri karıştırabildiği anlaşılmaktadır. Ayrıca fentanil ve benzodiazepinler gibi diğer uyuşturucularla kombine edilebilmekte, diğer taraftan tüketiciler tarafından bu durum anlaşılamamakta ve satıcılar tarafından kendilerine açıklanmayabilmektedir (12). İlâveten Nitazenler, yurt dışında eczanede satılan hidromorfon içerdiği bildirilen sahte hidromorfon tabletlerinde tespit edildiği belirtilmiştir.

Yasadışı uyuşturucu arzına yeni bir uyuşturucu madde girdiğinde, farmakolojisi, toksikolojisi, potansiyel kullanımı veya etkileşimleri hakkında fazla bilgi sahibi olmadan, bu yeni maddelerin aşırı doz vakalarıyla karşılaşan 112 müdahale ekipleri, hastane acil sağlık çalışanları ve acil tıp uzmanları için tedavi sırasında ciddi sorunlara sebep olmaktadır. Diğer taraftan, uyuşturucu kullanıcılarının tam olarak hangi maddeleri aldıklarını bilmemesi veya haberdar olmaması gerçeğiyle durum daha da karmaşık hale gelmektedir. Uyuşturucu tüketicilerini, 112 müdahale ekiplerini, sağlık çalışanlarını ve genel halkı, eğlence amaçlı uyuşturucu arzına sızan bu yeni uyuşturucular hakkında daha iyi bilgilendirmek için kamu sağlığı çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Nitazenlerin insanlarda, özellikle diğer uyuşturucu, ilaçlar veya tıbbi durumlarla kombinasyon halinde ölümcül dozları bilinmemektedir. Aşırı dozla ilişkili morbidite ve mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar yalnızca maddeye bağlı olmayıp aynı zamanda uygulama yolu, olası madde-madde veya madde-alkol etkileşimleri, vücut ağırlığı, opioid toleransı ve altta yatan sağlık durumu da dahildir. Çoklu madde kötüye kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (28). Birden fazla madde ve/veya alkolün eş zamanlı kullanımı sinerjik bir solunum depresyonuna neden olabilir ve bunun sonucunda vücuttaki oksijen satürasyonunda azalma meydana gelerek serebral hipoksiye yol açabilir (29). Mevcut vakada da kişiye ait biyolojik numunelerde birden fazla madde (pronitazen, tramadol ve MDMA-4en-PINACA) tespit edilmiştir. Protonitazen güçlü μ -opioid reseptör agonistidir. Eş zamanlı tespit edilen

maddeler ile (ör. MDMA4enPINACA, benzodiazepinler vb.) solunum depresyonu ve hipoksemi riskinde artış beklenir. Vakamızda saptanan patolojik bulgular (pulmoner ödem, intraalveoler kanama vb.) bu farmakolojik mekanizmayla uyumludur. Çoklu matriks analizi, protonitazen ve eşlik eden maddelerin ölümcül sonuçlara katkısını desteklemektedir. İlâveten, literatürde yer alan bilgilerde nitazenlerle birlikte sıklıkla rastlanılan maddeler arasında tramadol'un de bulunduğu belirtilmekle sunulan vakada da benzer şekilde biyolojik örneklerde tramadol ve protonitazen kombinasyonu görülmektedir. Ancak kişinin ikametinde ele geçirilen yeşil renkli bitkisel maddenin içerik analizinde protonitazen bulunmuş olup kişi tramadolü farklı bir formda (örneğin toz veya tablet) almış olabilir. Çalışmanın tek vaka olması, doz/uygulama zamanının belirsizliği, postmortem redistribüsyon ve örnek saklama koşullarının etkisi, ek-maddelerin katkısı ve matris etkileri yorumda sınırlılık oluşturmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmada gerçekleştirilen farmakolojik değerlendirmeler, adli vakalarda toksikolojik analizler neticesinde bu yeni nitazenlerin birçoğunun tanımlanması, farkındalığın artması, toksikoloji laboratuvarlarının hazırlıklı olması ve zararı azaltma çabalarına katkıda bulunması açısından değerlidir. Çünkü nitazenler Avrupa ve Amerika da halk sağlığı için giderek artan bir tehdit oluşturduğu bildirilmekte olup ülkemizdeki uyuşturucu pazarına da girerek diğer ülkelerle benzer sorunlara yol açabilir. Dinamik ve sürekli gelişen psikoaktif madde pazarına ayak uydurmak için ortaya çıkan yeni sentetik opioid eğilimlerinin daha fazla izlenmesi ve değerlendirilmesi önemli olmaya devam edecektir. Son yıllarda 'nitazen' türevi sentetik opioidlerin sahaya yayılımı, ülke ölçeğinde erken uyarı gerektirmektedir. Vakamız, bu bileşiklerin geniş bir matriks panelinde yakalanabildiğini ve klinik/adli sonuçlarının ağır olabileceğini göstermektedir. Rutin panele nitazen türevlerinin eklenmesi, hızlı tarama ve doğrulama ile iş akışlarının güçlendirilmesi önerilir.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dahili çift kör danışmanlık

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir malî destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Bu çalışma için Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Bilimsel Çalışma İzin Kurulundan izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkısı:

Fikir: UA, İÇ, Tasarım: UA, EM, Gözetim: UA, EM Araç gereç: UA, İÇ Veri toplama ve işleme: UA, EM, Analiz ve yorumlama: UA, EM, Literatür tarama: EM, İÇ Yazma: UA, EM Eleştirel inceleme: UA, İÇ

KAYNAKLAR

1. Ciccarone D. The rise of illicit fentanyl, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Current opinion in psychiatry*. 2021;34(4):344. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000717>
2. Kline A, Mattern D, Cooperman N, Williams JM, Dooley-Budsock P, Foglia R, et al. Opioid overdose in the age of fentanyl: Risk factor differences among subpopulations of overdose survivors. *International Journal of Drug Policy*. 2021;90:103051. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103051>
3. Edinoff AN, Martinez Garza D, Vining SP, Vasterling ME, Jackson ED, Murnane KS, et al. New Synthetic Opioids: Clinical Considerations and Dangers. *Pain and Therapy*. 2023;12(2):399-421. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00481-6>
4. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018;134:121-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.016>
5. Schumann JL, Syrjanen R, Alford K, Mashetty S, Castle JW, Rotella J, et al. Intoxications in an Australian emergency department involving 'Nitazene' benzylbenzimidazole synthetic opioids (etodesnitazene, butonitazene and protonitazene). *Journal of analytical toxicology*. 2023;47(1):e6-e9. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac062>
6. Montanari E, Madeo G, Pichini S, Busardò FP, Carlier J. Acute intoxications and fatalities associated with benzimidazole opioid (nitazene analog) use: a systematic review. *Therapeutic drug monitoring*. 2022;44(4):494-510. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000970>
7. Roberts A, Korona-Bailey J, Mukhopadhyay S. Notes from the Field: Nitazene-Related Deaths—Tennessee, 2019–2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(37):1196. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a5>
8. De Vrieze LM, Walton SE, Pottie E, Papsun D, Logan BK, Krotulski AJ, et al. In vitro structure–activity relationships and forensic case series of emerging 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' opioids. *Archives of Toxicology*. 2024;1-20. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03774-7>
9. Nguyen A, Wang J, Holland KM, Ehlman DC, Welder LE, Miller KD, et al. Trends in Drug Overdose Deaths by Intent and Drug Categories, United States, 1999–2022. *American Journal of Public Health*. 2024;114(10):1081-5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2024.307745>
10. Bélai G. New Trends in Illicit Drug Markets and Laboratories—a Forensic Aspect. 2024.

11. Bao Y, Meng S, Shi J, Lu L. Control of fentanyl-related substances in China. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):e15. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30218-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30218-4)
12. Ujváry I, Christie R, Evans-Brown M, Gallegos A, Jorge R, de Morais J, et al. DARK classics in chemical neuroscience: etonitazene and related benzimidazoles. *ACS chemical neuroscience*. 2021;12(7):1072-92. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00037>
13. Krotulski A, Walton S, Mohr A, Logan B. Trend report Q3 2023: NPS opioids in the United States. 2024.
14. Skolnick P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology & therapeutics*. 2022;233:108019. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108019>
15. Blanckaert P, Cannaert A, Van Uytvanghe K, Hulpia F, Deconinck E, Van Calenbergh S, et al. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Testing and Analysis*. 2020;12(4):422-30. <https://doi.org/10.1002/dta.2738>
16. Meanwell NA, Sit SY, Gao J, Wong HS, Gao Q, Laurent DRS, et al. Regiospecific functionalization of 1, 3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and structurally related cyclic urea derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*. 1995;60(6):1565-82. <https://doi.org/10.1021/jo00111a014>
17. Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffmann K. Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate. *Experientia*. 1957;13(10):400-1. <https://doi.org/10.1007/BF02161116>
18. Vandeputte MM, Van Uytvanghe K, Layle NK, St. Germaine DM, Iula DM, Stove CP. Synthesis, chemical characterization, and μ -opioid receptor activity assessment of the emerging group of "nitazene" 2-benzylbenzimidazole synthetic opioids. *ACS chemical neuroscience*. 2021;12(7):1241-51. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00064>
19. Pergolizzi Jr J, Raffa R, LeQuang JAK, Breve F, Varrassi G. Old drugs and new challenges: a narrative review of nitazenes. *Cureus*. 2023;15(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.40736>
20. Bade R, Eaglesham G, Shimko KM, Mueller J. Quantification of new psychoactive substances in Australian wastewater utilising direct injection liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2023;251:123767. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123767>
21. Bade R, Nadarajan D, Driver EM, Halden RU, Gerber C, Krotulski A, et al. Wastewater-based monitoring of the nitazene analogues: First detection of protonitazene in wastewater. *Science of the Total Environment*. 2024;920:170781. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170781>
22. Administration DE. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Fentanyl-Related Substances in Schedule I. Temporary amendment; temporary scheduling order. *Federal register*. 2018;83(25):5188-92.
23. Walton SE, Krotulski AJ, Logan BK. A forward-thinking approach to addressing the new synthetic opioid 2-benzylbenzimidazole nitazene analogs by liquid chromatography–tandem quadrupole mass spectrometry (LC–QQQ–MS). *Journal of Analytical Toxicology*. 2022;46(3):221-31. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab117>
24. Holland A, Copeland CS, Shorter GW, Connolly DJ, Wiseman A, Mooney J, et al. Nitazenes—heralding a second wave for the UK drug-related death crisis? *The Lancet Public Health*. 2024;9(2):e71-e2. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00001-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00001-X)
25. White A, Seah V, Brown J, McDonald C, Tran J, Roberts DM. Acute metonitazene poisoning reversed by naloxone. *Clinical Toxicology*. 2023;61(2):137-8. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2164505>
26. Abouchedid R, Hodgson S, Wong A. 2023 Annual Scientific Meeting Perth, WA, Australia 26–28 April 2023. *Toxicology*. 2023;7(1):2222509.
27. Syrjanen R, Schumann JL, Castle JW, Sharp L, Griffiths A, Blakey K, et al. Protonitazene detection in two cases of opioid toxicity following the use of tetrahydrocannabinol vape products in Australia. *Clinical Toxicology*. 2024;62(8):539-41. <https://doi.org/10.1080/15563650.2024.2383692>
28. Pergolizzi Jr JV, Dahan A, LeQuang JA, Raffa RB. The conundrum of polysubstance overdose. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(5):1189-93. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13362>
29. Solis E, Cameron-Burr KT, Kiyatkin EA. Heroin contaminated with fentanyl dramatically enhances brain hypoxia and induces brain hypothermia. *eneuro*. 2017;4(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0323-17.2017>