

AŞI İÇERİĞİNDE “SAF SU” NEDİR?

Farmasötik Suyun Bilimsel Anlamı, Kullanım Alanları ve Miktar Karşılaştırmaları

Aşı ve diğer parenteral ürünlerin içerik bilgilerinde geçen su, günlük yaşamda kullanılan “saf su” kavramından farklıdır. Bu metinde su, farmakope ile tanımlanan kalite sınıfları, üretim ve dağıtım sisteminin kalifikasyonu ve validasyonu, kimyasal saflık, iletkenlik, mikrobiyolojik kontrol, endotoksin/pirojen kontrolü ve kullanım amacı birlikte değerlendirilerek ele alınmaktadır. “Water for Injection” gibi ifadeler, tıbbi amaçla kullanılan ve kalite standartları açıkça tanımlanmış farmasötik su sınıflarını ifade eder. Bir aşı dozunun 0,5 mL olması ise 0,5 mL su içerdiği anlamına gelmez bu değer antijen, adjuvan, tampon, tuzlar, stabilizatörler ve taşıyıcı fazın birlikte oluşturduğu nihai formülasyon hacmidir.

Bu değerlendirmede ürün ve kullanım bilgileri ülke ve düzenleyici otoriteye göre ayrıştırılmıştır: Türkiye için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylanan Kısa Ürün Bilgileri (KÜB) ve Kullanma Talimatları (KT), Avrupa Birliği için Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) ürün bilgileri, Amerika Birleşik Devletleri için ise Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) ve DailyMed kayıtları esas alınmıştır. Böylece farklı ülkelerdeki sunum ve ruhsat bilgilerinin birbirine karıştırılması önlenmiştir.

1. Farmasötik su sınıfları ve temel kavramlar

Farmasötik üretimde kullanılan su tek bir sınıf değildir. Aşı, ilaç ve biyolojik ürünlerin üretiminde kullanılan suyun gerekli kalite sınıfı kullanım amacı, ürünle temas düzeyi, sonraki saflaştırma veya sterilizasyon adımları ve suyun nihai üründe kalıp kalmamasına göre belirlenir. Günlük dilde kullanılan “damıtılmış”, “deiyonize” veya “arıtılmış” ifadeleri çoğunlukla bir arıtma yöntemini veya genel bir kalite düzeyini anlatırken, farmasötik uygunluk, üretim yönteminin yanında tanımlı kalite özellikleri, sistem tasarımı, kalifikasyon, validasyon, depolama ve dağıtım kontrolüyle belirlenir (WHO, 2021; EMA, 2020).

Su veya sınıf türü	Bilimsel anlam	Aşı/ilaç üretimindeki yorumu
İçme suyu	İnsan tüketimine uygunluk kriterlerine göre hazırlanır; mineral ve mikrobiyolojik sınırları vardır.	Farmasötik üretimin başlangıç suyu olabilir; nihai parenteral formülasyon için tek başına yeterli kabul edilmez.
Distile su	Damıtma işlemiyle elde edilen sudur; ifade esas olarak üretim yöntemini belirtir.	Damıtılmış olması tek başına sterilite, endotoksin kontrolü veya farmakope uygunluğu anlamına gelmez.
Deiyonize su	İyon değişimi veya benzeri yöntemlerle çözülmüş iyonları azaltılmış sudur.	Organik maddeler, mikroorganizmalar ve endotoksin açısından tek başına güvence sağlamaz.
Saflaştırılmış Su (Purified Water, PW)	Farmakope ile tanımlanmış arıtılmış farmasötik sudur.	Steril ve apirojenik olması gerekmeyen üretim basamaklarında, örneğin bazı hücre kültürü/fermantasyon süreçlerinde veya proses çözeltilerinde kullanılabilir.

Su veya sınıf türü	Bilimsel anlam	Aşı/ilaç üretimindeki yorumu
Dökme Enjeksiyonluk Su (Bulk Water for Injection, Bulk WFI)	Kimyasal ve mikrobiyolojik kaliteye ek olarak endotoksin gerekliliklerini karşılayan, üretim tesisinde sistem içinde üretilen enjeksiyonluk su sınıfıdır.	Parenteral ürünlerin üretimi ve nihai formülasyonunda kullanılır; tek başına ambalajlanmış nihai doz ürünü değildir.
Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI)	Uygun kapta steril olarak sunulan, koruyucu veya antimikrobiyal madde içermeyen enjeksiyonluk sudur.	Belirli ilaçların sulandırılmasında kullanılır; tek başına izotonik olmayabileceği için doğrudan damar içine verilmesi uygun değildir.
Ürüne özgü dilüent (sulandırıcı)	Belirli bir aşı/ilaçla eşleştirilmiş steril su, salin, tampon veya adjuvan içeren sulandırıcıdır.	Yalnızca ruhsatlı olduğu ürün ve kullanım biçimi için kullanılmalıdır; başka bir steril sıvıyla rastgele değiştirilemez.

Tablo 1. Günlük kullanım suyu ile farmasötik su sınıflarının karşılaştırılması.

1.1. Üretim yöntemi ile kalite sınıfı aynı şey değildir

“Damıtılmış” veya “ters ozmozla üretilmiş” ifadeleri suyun hangi işlemlerden geçirilerek arıtıldığını ifade eder. Buna karşılık Enjeksiyonluk Su (Water for Injection, WFI), son ürünün karşılaması gereken kalite sınıfını ve kullanım amacını tanımlar. Avrupa Farmakopesi ve Avrupa İlaç Ajansı yaklaşımında WFI yalnızca damıtmayla değil, uygun şekilde tasarlanmış, kalifiye edilmiş ve valide edilmiş ters ozmoz temelli eşdeğer sistemlerle de üretilir. Bu nedenle “damıtma yapılmadıysa WFI değildir” şeklindeki genelleme güncel düzenlemelerle uyumlu değildir (EMA, 2020).

Tersi de geçerlidir: Bir suyun damıtılmış olması onu otomatik olarak WFI yapmaz. Damıtma sonrasında depolama tankı, dağıtım döngüsü, boru hattı ve kullanım noktaları uygun tasarlanmamışsa su yeniden kontamine olabilir veya tanımlı özelliklerini kaybedebilir. Bu nedenle su kalitesi elde edildiği andan kullanımdan önceki ve sonraki kritik noktalara kadar tekrarlayan kimyasal, mikrobiyolojik ve gerektiğinde endotoksin testleriyle izlenir.

2. Aşı üretiminde ve formülasyonunda su ne işe yarar?

Aşının bağışıklık yanıtını oluşturan asıl etkin bileşeni antijendir. Su ise antijenin ve diğer formülasyon bileşenlerinin üretilbildiği, karıştırılabildiği, doldurulabildiği ve gerektiğinde yeniden sulandırılabilirdiği farmasötik ortamın temel bileşenlerinden biridir. Bir bileşenin hacimce baskın olması onun biyolojik olarak etkin bileşen olduğu anlamına gelmez, küçük miktarlardaki antijenler yüksek özgüllikle işlev görürken su, formülasyonun fiziksel ve kimyasal ortamını sağlar.

İşlev	Açıklama
Taşıyıcı faz	Antijen, tuz, tampon, stabilizatör ve gerektiğinde adjuvanın aynı karışım içinde homojen biçimde bulunmasını sağlar.
Doz hacminin oluşturulması	Mikrogram düzeyindeki antijenin güvenilir, tekrarlanabilir ve uygulanabilir bir hacimde sunulmasına katkı sağlar.
pH ve iyonik ortam	Su tek başına pH veya izotonisiteyi belirlemez; tamponlar ve tuzlarla birlikte proteinlerin ve partiküllerin kararlılığını destekleyen ortamı oluşturur.
Liyofilize ürünün yeniden hazırlanması	Dondurularak kurutulmuş aşı, üreticinin belirlediği dilüent/sulandırıcı ile yeniden süspansiyon veya çözelti hâline getirilir.

İşlev	Açıklama
Üretim basamakları	Hücre kültürü, fermentasyon, kromatografi tamponları, ekipman temizliği ve son durulama gibi aşamalarda uygun su sınıfları kullanılır.
Isı ve depolama streslerine karşı formülasyon desteği	Su miktarı ve diğer yardımcı maddeler agregasyon, yüzeye adsorpsiyon, hidroliz ve partikül değişimleri gibi bozunma yollarını etkileyebilir.

Tablo 2. Aşı formülasyonu ve üretiminde suyun başlıca işlevleri.

Uygun olmayan kalite sınıfında su kullanılması biyoyük, endotoksin, partikül, pH ve stabilite gibi kritik özellikleri etkileyebilir. Bu nedenle su sistemi, üretim süreci boyunca yalnızca bir kez değil düzenli ve sürekli kalite kontrolleriyle takip edilir.

3. “Saf”, “steril”, “endotoksin kontrollü”, “apirojenik” ve “izotonik” aynı anlama gelmez

Bu terimler farklı kalite özelliklerini tanımlar. İzotonik, bir çözeltinin ozmotik özelliklerinin kan ve dokularla uyumlu aralıkta olmasıdır airojenik/non-pirojenik ise pirojenler açısından tanımlı gerekliliklerin karşılanmasını ifade eder. Kimyasal olarak çok saf bir su izotonik olmayabilir. Sterilite, canlı çoğalabilir mikroorganizmalarla ilgili kalite güvencesini mikrobiyolojik sayım, su sistemindeki canlı mikroorganizma yükünü, bakteriyel endotoksin testi ise özellikle Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit kökenli endotoksinlerini değerlendirir. Bu nedenle mikrobiyolojik sayım ile endotoksin testi aynı riski ölçmez.

Terim	Ne ifade eder?	Ne ifade etmez?
Kimyasal saflık	İyonlar, organik karbon, elementel ve diğer kimyasal safsızlıkların tanımlı sınırlar içinde olması.	Canlı mikroorganizma veya endotoksin hakkında tek başına bilgi vermez.
Sterilite	Ürünün sterilite gerekliliklerine uygun üretilmesi ve canlı çoğalabilir mikroorganizma bulunmadığının belirlenen güvence düzeyinde kontrol edilmesi.	Sterilite testi örneklem temellidir; üretim sürecinin tamamı için tek başına mutlak güvence değildir.
Endotoksin kontrolü	Gram-negatif bakterilerin dış membranından kaynaklanan lipopolisakkaritlerin farmakope limitleri içinde tutulması.	Bakterinin öldürülmesi endotoksinin otomatik olarak ortadan kalktığı anlamına gelmez.
Apirojenik / non-pirojenik	Ürünün ateş oluşturabilecek pirojenler açısından belirlenmiş gereklilikleri karşılaması.	“Hiç molekül yok” anlamına gelmez; valide test ve limitlerle tanımlanan bir kalite özelliğidir.
İzotonik	Çözeltinin ozmotik özelliklerinin kan ve dokularla uyumlu aralıkta olması.	Saf su doğal olarak izotonik değildir; uygun tuz veya çözünen maddeler gerekir.
Tamponlanmış	pH değişimlerine karşı direnç sağlayan tampon sisteminin bulunması.	Her steril su tampon içermez; Steril Enjeksiyonluk Su genellikle ilave tampon içermez.

Tablo 3. Birbirine karıştırılan temel farmasötik terimler.

3.1. Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) neden doğrudan damar içine verilmez?

Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) koruyucu ve tampon içermeyen steril bir su ürünüdür. Bununla birlikte tek başına kanla aynı ozmotik yoğunlukta değildir, çok hipotonik bir ortam oluşturur. Uygun çözünen maddeler eklenmeden doğrudan damar içine uygulanması

eritrositlere ozmotik su girişini artırarak hemoliz riskine yol açabilir. Bu örnek, “en saf olan her zaman doğrudan uygulamaya en uygundur” düşüncesinin neden doğru olmadığını gösterir. Enjeksiyonluk ürünlerde güvenlik; saflıkla birlikte pH, osmolalite, bileşen uyumu, doz, uygulama yolu ve steril üretim koşullarının birlikte kontrolüyle sağlanır.

4. Aşıdaki “saf su miktarı” neden çoğu zaman ayrı yazılmaz?

Birçok ruhsatlı aşı ürün bilgisinde “her 0,5 mL dozda ... ve enjeksiyonluk su” biçiminde ifade bulunur. Buradaki 0,5 mL, suyun tek başına hacmi değil, antijen, adjuvan, tuzlar, tamponlar, stabilizatörler ve taşıyıcı fazın birlikte oluşturduğu nihai formülasyon hacmidir. Üretici suyu çoğu zaman “yeterli miktarda, nihai hacme tamamlamak üzere” kullanılan farmasötik taşıyıcı olarak bildirir kamuya açık ürün bilgisinde ayrı bir su hacmi verilmeyebilir.

Öncelikle kütle ile hacmin aynı büyüklük olmadığı vurgulanmalıdır. Etiketle verilen mg veya µg miktarlarını 0,5 mL toplam doz hacminden çıkararak “geriye kalan su miktarını” hesaplamak bilimsel olarak doğru değildir. Çözünen maddelerin kısmi molar hacimleri, yoğunluk, hidrasyon ve süspansiyon fazı toplam hacmi etkiler. Bu nedenle ürün bilgisinde nicel su hacmi yer almıyorsa doğru ifade “su miktarı ayrıca belirtilmemiştir” şeklindedir tahmini bir değer üretilmemelidir.

Miktarların doğru okunması: “Bir doz 0,5 mL’dir” ifadesi uygulanan tüm formülasyonun hacmini gösterir; “0,5 mL su içerir” anlamına gelmez. Bu raporda yalnızca kamuya açık ve erişilebilir ürün bilgilerinde açıkça verilen nicel değerler kullanılmış, verilmemiş bilgiler için tahmin yapılmamıştır.

5. Seçilmiş aşılar da su ve dilüent bilgilerinin karşılaştırılması

Aşağıdaki örnekler, klinik kullanıma sunulmuş aşılar da su veya dilüent bilgisinin ürünün farmasötik formuna göre nasıl değiştiğini göstermektedir. Amaç ürünleri güvenlik veya etkinlik açısından sıralamak değil “her aşıda aynı saf su kullanılır” ve “0,5 mL dozun tamamı sudur” genellemelerinin neden doğru olmadığını somutlaştırmaktır.

Türkiye açısından güncel bir örnek de ulusal çocukluk dönemi aşılama takvimidir. Sağlık Bakanlığı, 14 Nisan 2025 itibarıyla beş bileşenli DaBT-İPA-Hib aşısı yerine altı bileşenli DaBT-İPA-Hib-HepB aşısının uygulanmaya başlandığını bildirmiştir. Aşağıdaki tabloda bu nedenle Türkiye’de ruhsatlı ve/veya ulusal programla ilişkili örnekler de ayrıca gösterilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2025).

Aşı	Farmasötik form	Resmî hacim	Su/dilüent türü	Yorum	Kaynak
GARDASIL 9 (HPV aşısı)	Kullanıma hazır süspansiyon	0,5 mL nihai doz	Ürün bilgisinde “water for injection” yardımcı madde olarak yer alır.	Su hacmi ayrı verilmez; 0,5 mL tüm formülasyonun nihai hacmidir.	FDA

Aşı	Farmasötik form	Resmî hacim	Su/dilüent türü	Yorum	Kaynak
CERVARIX (HPV aşısı)	Kullanıma hazır adjuvanlı süspansiyon	0,5 mL nihai doz	Yardımcı maddeler arasında enjeksiyonluk su bulunur.	Toplam doz hacmi verilir; ayrı su hacmi belirtilmez.	EMA
SHINGRIX (herpes zoster aşısı)	Liyofilize antijen + AS01B adjuvan süspansiyonu	Sulandırma sonrası 0,5 mL	Sıvı bileşen yalnız su değildir; aktif adjuvan sistemi içeren süspansiyondur.	“Saf su dilüenti” olarak yorumlanamaz.	FDA/EMA
PRIORIX (KKK aşısı; Türkiye ruhsatlı)	Liyofilize KKK aşısı + çözücü	Sulandırma sonrası 0,5 mL	Türkiye Kısa Ürün Bilgisinde çözücü “enjeksiyonluk su” olarak tanımlanır.	Ürünle birlikte verilen çözücünün tamamı kullanılır; nihai doz 0,5 mL’dir.	Türkiye KÜB
M-M-R II (KKK aşısı)	Liyofilize KKK aşısı + steril dilüent	Sulandırma sonrası yaklaşık 0,5 mL	Koruyucu/antiviral içermeyen ürüne eşleştirilmiş steril dilüent.	Dilüentin yerine başka steril sıvı kullanılmamalıdır.	FDA
VARIVAX (suçiçeği aşısı)	Liyofilize suçiçeği aşısı + steril dilüent	Sulandırma sonrası yaklaşık 0,5 mL	Ürüne eşleştirilmiş steril dilüent kullanılır.	Ayrı su miktarı nicel olarak verilmez.	FDA
ActHIB (tekli konjuge Hib aşısı)	Liyofilize tekli konjuge Hib aşısı + salin dilüenti	0,6 mL %0,4 NaCl eklenir; 0,5 mL uygulanır	Dilüent saf su değil, tanımlı sodyum klorür çözeltisidir.	Dilüent hacmi resmi talimatta nicel olarak verilir.	FDA
YF-VAX (sarı humma; seyahat aşısı)	Liyofilize sarı humma aşısı + salin dilüenti	0,6 mL NaCl enjeksiyonu eklenir; 0,5 mL uygulanır	Dilüent saf su değil, sodyum klorür enjeksiyonudur.	Eklenen 0,6 mL’nin tamamı hastaya uygulanmaz; cihaz/flakon ölü hacmi ve çekilebilir doz dikkate alınır.	FDA
ABRYSVO (RSV aşısı)	Toz + çözücü sunumu	Sulandırma sonrası 0,5 mL	Önceden doldurulmuş enjektörde 0,5 mL enjeksiyonluk su bulunur.	Burada nicel su bilgisi açıkça verilmiştir.	EMA
ProQuad (KKK + suçiçeği aşısı)	Liyofilize KKK + suçiçeği aşısı ve ürüne özgü steril dilüent	Sulandırma sonrası yaklaşık 0,5 mL	Ürünle birlikte verilen steril dilüent kullanılır.	Dilüent başka bir steril sıvıyla rastgele değiştirilemez; ayrı su hacmi nihai doz hacmiyle eşit kabul edilmemelidir.	FDA, ProQuad ürün bilgisi

Aşı	Farmasötik form	Resmî hacim	Su/dilüent türü	Yorum	Kaynak
HEXAXIM (6 bileşenli karma aşı; Türkiye)	Kullanıma hazır 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon	0,5 mL nihai doz	Yardımcı maddeler arasında enjeksiyonluk su bulunur.	Türkiye’de 2025’ten itibaren ulusal çocukluk aşı takvimindeki 6 bileşenli DaBT-İPA-Hib-HepB uygulamasıyla uyumlu örnektir; su hacmi ayrı nicel değer olarak verilmez.	T.C. Sağlık Bakanlığı (2025); HEXAXIM KÜB
BOOSTRIX (Tdap aşısı; Türkiye)	Kullanıma hazır 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon	0,5 mL nihai doz	Yardımcı maddeler: sodyum klorür ve enjeksiyonluk su.	0,5 mL toplam aşı dozudur; enjeksiyonluk suyun tek başına hacmi değildir.	BOOSTRIX KÜB/KT
TETADİF (Td aşısı; Türkiye)	0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon	0,5 mL nihai doz	Yardımcı maddeler arasında alüminyum hidroksit, tiyomersal, sodyum klorür ve enjeksiyonluk su bulunur.	0,5 mL toplam aşı dozudur; enjeksiyonluk su miktarı ayrıca nicel olarak verilmez.	TETADİF KÜB/KT

Tablo 4. Seçilmiş aşılar da resmî doz, su ve dilüent bilgilerinin karşılaştırılması.

Türkiye örnekleri açısından HEXAXIM, BOOSTRIX ve TETADİF’in resmî ürün bilgilerinde enjeksiyonluk su yardımcı madde olarak yer alır; ancak 0,5 mL’lik değer ürünün toplam doz hacmidir. Bu örnekler, çocukluk dönemindeki 6 bileşenli karma aşı ile erişkin Td/Tdap aşılarında da “enjeksiyonluk su” ifadesinin standart farmasötik formülasyon bağlamında kullanıldığını göstermektedir.

5.1. GARDASIL 9: Nihai doz hacmi neden su miktarı değildir?

GARDASIL 9’un resmî ürün bilgisinde her 0,5 mL doz HPV L1 proteinlerinden oluşan virüs benzeri partiküller, alüminyum içeren adjuvan, sodyum klorür, L-histidin, polisorbata 80, sodyum borata, eser maya proteini ve enjeksiyonluk suyu birlikte içerir. Dolayısıyla 0,5 mL değeri yalnızca suyu değil, bütün antijen-adjuvan-yardımcı madde süspansiyonunun toplam hacmini ifade eder. “Aşıda su yazıyor, o hâlde ürünün tamamı sudur” çıkarımı bu nedenle doğru değildir.

5.2. Liyofilize aşılar da dilüent neden ürüne özgüdür?

Liyofilize canlı aşılar üretim sırasında dondurularak kurutulur ve uygulamadan önce yalnızca üreticinin belirlediği dilüent ile yeniden hazırlanır. PRIORIX’in Türkiye Kısa Ürün Bilgisinde çözücü enjeksiyonluk su olarak tanımlanırken, M-M-R II ve VARIVAX gibi ürünlerde ürüne eşleştirilmiş steril dilüent kullanılır. Dilüentin bileşimi, hacmi, pH’sı ve koruyucu içerip içermemesi canlı aşı virüslerinin bütünlüğü ve doz doğruluğu açısından önemlidir bu nedenle herhangi bir steril su veya serum fizyolojik üreticinin belirlediği dilüentin yerine kullanılmamalıdır.

5.3. Her liyofilize aşı saf suyla hazırlanmaz

Tekli konjuge Hib aşısı ActHIB'in resmî talimatında liyofilize flakona 0,6 mL %0,4 sodyum klorür dilüenti aktarılması ve sulandırma sonrasında 0,5 mL doz uygulanması belirtilir. Seyahat aşılamaında kullanılan YF-VAX sarı humma aşısında da tek doz flakona 0,6 mL sodyum klorür enjeksiyonu eklenir ve 0,5 mL doz çekilir. Bu örnekler dilüentin yalnızca “steril su” olarak düşünülmemesi gerektiğini gösterir. Eklenen 0,6 mL'nin 0,5 mL doz olarak uygulanması flakon, iğne ve enjektörde kalan ölü hacim ile güvenilir biçimde çekilebilir dozun sağlanmasına yönelik dolun/uygulama tasarımıının bir sonucudur hastaya 0,6 mL uygulanacağı anlamına gelmez.

5.4. SHINGRIX: Dilüent bazen aktif formülasyon bileşenidir

SHINGRIX'in liyofilize glikoprotein E antijeni, AS01B adjuvan sistemini içeren sıvı süspansiyonla tamamen sulandırılır ve 0,5 mL doz uygulanır. Bu sıvı yalnızca su değildir monofosforil lipid A ve QS-21 içeren liposomal adjuvan sisteminin taşıyıcısıdır. Dolayısıyla SHINGRIX dilüentini genel amaçlı steril suyla değiştirmek yalnız hacmi değil, aşının adjuvan içeriğini ve dolayısıyla formülasyonunu da değiştirir.

6. Enjeksiyonluk su yalnızca aşılarla mı kullanılır?

Hayır. Enjeksiyonluk Su (Water for Injection, WFI) ve Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) aşılarla sınırlı değildir. Antibiyotikler, biyolojik ilaçlar ve çok sayıda parenteral ürün WFI içeren hazır çözelti olarak sunulabilir veya uygulama öncesinde SWFI ile sulandırılabilir. Bu kullanım, farmasötik enjeksiyonluk suyun modern parenteral ilaç teknolojisinin standart araçlarından biri olduğunu gösterir.

Ürün	Ürün türü	Resmî su/dilüent bilgisi	0,5 mL aşı dozu ile yalnız hacim ölçüğü karşılaştırması*
Seftriakson, 1 g flakon	Antibiyotik kuru toz	IV hazırlamada örneğin 9,6 mL uygun dilüent/SWFI seçeneklerden biridir.	Yaklaşık $19,2 \times 0,5$ mL
Seftriakson, 2 g flakon	Antibiyotik kuru toz	19,2 mL uygun IV dilüenti.	Yaklaşık $38,4 \times 0,5$ mL
Vankomisin, 500 mg	Antibiyotik kuru toz	10 mL SWFI ile sulandırılır; ardından infüzyon için ayrıca seyreltilir.	$20 \times 0,5$ mL
Vankomisin, 1 g	Antibiyotik kuru toz	20 mL SWFI ile sulandırılır; ardından infüzyon için ayrıca seyreltilir.	$40 \times 0,5$ mL
Ampisilin/sulbaktam, 1,5 g	Kombine antibiyotik kuru toz	3,2 mL SWFI; yaklaşık 4 mL çekilebilir hacim.	$6,4 \times 0,5$ mL
Ampisilin/sulbaktam, 3 g	Kombine antibiyotik kuru toz	6,4 mL SWFI; yaklaşık 8 mL çekilebilir hacim.	$12,8 \times 0,5$ mL
ORENCIA, 250 mg	Liyofilize biyolojik ilaç (abatasept)	10 mL SWFI ile sulandırılır; ardından infüzyon için seyreltilir.	$20 \times 0,5$ mL
REMICADE, 100 mg	Liyofilize biyolojik ilaç (infliksimab)	10 mL SWFI ile sulandırılır; ardından infüzyon için seyreltilir.	$20 \times 0,5$ mL

Ürün	Ürün türü	Resmî su/dilüent bilgisi	0,5 mL aşı dozu ile yalnız hacim ölççeği karşılaştırması*
HUMIRA, 20 mg/0,2 mL	Hazır biyolojik enjeksiyon	Her 0,2 mL üründe yardımcı maddelerle birlikte WFI bulunur; ayrı WFI hacmi verilmez.	Doz hacmi 0,2 mL

*Bu karşılaştırma toksikolojik veya klinik risk karşılaştırması değildir; yalnız hacim ölççeğini görünür kılmak içindir. Uygulama yolları, dozlar ve ürün işlevleri farklıdır.

Tablodaki oranlar yalnız hacim ölççeğini görünür kılmak içindir. Örneğin bir seftriakson 1 g flakonunun IV hazırlanmasında kullanılan 9,6 mL dilüent, 0,5 mL’lik bir aşı dozunun toplam hacminin 19,2 katıdır. Bir vankomisin 1 g flakonunun 20 mL Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) ile sulandırılması ise 0,5 mL’nin 40 katı hacme karşılık gelir. Bu sayılar “daha fazla su daha güvenlidir” veya “daha az su daha risklidir” anlamına gelmez yalnızca enjeksiyonluk suyun parenteral ilaçların hazırlanmasında yaygın ve işlevsel bir taşıyıcı/sulandırıcı olduğunu gösterir. Uygulama yolu, etkin madde, doz ve klinik kullanım amacı ürünler arasında farklıdır.

7. Aşı üretiminde hangi aşamada hangi su kalitesi kullanılır?

Aşı üretiminin her aşamasında otomatik olarak aynı su sınıfının kullanılması gerekmez. Uygun su kalitesi kullanım amacı, sonraki saflaştırma veya sterilizasyon basamakları, ürünün uygulama yolu ve suyun nihai üründe kalıp kalmamasına göre risk temelli olarak belirlenir. Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) kılavuzu parenteral biyolojik ürünlerin nihai formülasyonunda Enjeksiyonluk Su (Water for Injection, WFI) kullanımını öngörürken, etkin maddenin hazırlanmasındaki bazı hücre kültürü ve fermentasyon ortamlarında asgari kalite olarak Saflaştırılmış Su (Purified Water, PW) kullanılabileceğini belirtir (EMA, 2020).

Aşama	Genel su yaklaşımı	Bilimsel gerekçe
Kaynak ve ön arıtma	İçme suyu kalitesindeki başlangıç suyu; filtrasyon, yumuşatma ve gerekli ön arıtma basamakları.	Son farmasötik su sınıfını doğrudan sağlamaz; ileri arıtmanın kontrollü başlangıç girdisidir.
Hücre kültürü/fermantasyon ortamı	Ürün ve risk değerlendirmesine göre Saflaştırılmış Su veya daha yüksek kalite.	Hücre büyümesi, antijen üretimi ve sonraki saflaştırma basamakları dikkate alınır.
Tampon ve proses çözeltileri	İşlemin kritikliğine ve sonraki saflaştırmaya göre Saflaştırılmış Su veya Enjeksiyonluk Su.	Suyun üründe kalma olasılığı ve endotoksin uzaklaştırma kapasitesi değerlendirilir.
Parenteral aşının nihai formülasyonu	Enjeksiyonluk Su (WFI).	Nihai üründe yer alan su için en yüksek farmasötik su gereklilikleri uygulanır.
Steril parenteral ekipmanın kritik son durulaması	Sonrasında depirojenizasyon yoksa genellikle WFI.	Yüzeyde kalabilecek su doğrudan ürün kalitesini etkileyebilir.
Aşının kullanım öncesi sulandırılması	Yalnızca üretici tarafından sağlanan veya açıkça belirtilen dilüent.	WFI, salin veya adjuvan içeren süspansiyon ürünler arasında birbirinin yerine kullanılamaz.

8. Farmasötik su nasıl üretilir ve nasıl kontrol edilir?

Farmasötik su güvenliği tek bir filtre veya tek bir laboratuvar testinin sonucu değildir. Kaynak suyun niteliği, ön arıtma, membran veya damıtma işlemleri, depolama tankı, dağıtım döngüsü, boru eğimleri,

kullanım noktaları, sıcaklık, akış, sanitizasyon ve örnekleme planı birlikte çalışan bir sistem oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), bu sistemlerin tasarlanmasını, kalifiye edilmesini, valide edilmesini, rutin olarak izlenmesini ve değişiklik kontrolü altında tutulmasını önerir (WHO, 2021).

Kontrol alanı	Yapılan test/izlem (örnekler)	Neden gereklidir?
Kimyasal izleme	İletkenlik, toplam organik karbon ve ilgili farmakope safsızlık testleri.	İyonik/organik kirlenme, proses sapması veya arıtma performansındaki değişiklikleri gösterir.
Mikrobiyolojik izleme	Farmakopeye/valide yönteme uygun mikrobiyal sayım, kullanım noktası örnekleme, koloni eğilimi ve trend takibi; gerektiğinde hızlı mikrobiyolojik yöntemler.	Düşük besinli su sistemlerine uyum sağlayabilen çevresel su mikroorganizmalarının ve biyofilm/kolonizasyon eğilimlerinin erken fark edilmesini sağlar.
Endotoksin testi	Bakteriyel endotoksin testi (farmakope limitlerine göre).	Gram-negatif bakteriyel yapılardan kaynaklanan pirojen riskini canlı mikrobiyal sayımdan ayrı değerlendirir.
Sanitizasyon	Termal, kimyasal veya valide kombine stratejiler.	Biyofilm ve sistem kolonizasyonu riskini azaltır; etkinliği planlı olarak doğrulanmalıdır.
Trend analizi	Uyarı/aksiyon sınırları, zaman içindeki değişim ve kullanım noktası karşılaştırmaları.	Sonuçlar spesifikasyon içinde olsa bile yükselen eğilimlerin erken fark edilmesini sağlar.
Bakım ve değişiklik kontrolü	Tank, boru, filtre, membran, vana ve kullanım noktalarının planlı yönetimi.	Fiziksel değişikliklerin su kalitesi üzerindeki etkisini kontrol eder.

8.1. Çok yüksek saflıktaki su sistemlerinde neden yine de bakteri aranır?

Yüksek derecede arıtılmış su, doğal çevresel ortamlara kıyasla mikroorganizmalar için oldukça düşük besinli ve elverişsiz bir ortamdır ancak bazı çevresel su bakterileri bu koşullara uyum sağlayabilir, yüzeylere tutunabilir ve biyofilm oluşturabilir. Bu nedenle üretim suyu sistemlerinde mikrobiyolojik izleme yapılması “aşının içinde bakteri vardır” anlamına gelmez. Burada değerlendirilen çalışmalar aşının kendisini değil, üretim sırasında kullanılan farmasötik su sistemlerini ve numune alma noktalarını incelemektedir. Amaç, olası kolonizasyon alanlarını ve su sisteminden kaynaklanabilecek kontaminasyon risklerini üretim sırasında erken saptamak ve önlemektir. Literatürde farmasötik su sistemlerinin farklı kullanım ve numune alma noktalarında *Methylobacterium* ve *Ralstonia* gibi suya uyumlu türlerin saptanabilmesi, sistem tasarımı ile düzenli trend izlemenin önemini göstermektedir (Selim ve ark., 2020; Shikama ve ark., 2025). Bu bulgular aşıda bakteri bulunduğunu göstermemekte tersine üretim suyu sistemlerinin neden düzenli, sürekli ve tekrarlayan kontrollerle izlenmesi gerektiğini açıklamaktadır.

8.2. Endotoksin neden canlı bakteriden ayrı değerlendirilir?

Endotoksin, Gram-negatif bakterilerin dış membranındaki lipopolisakkarit yapının bir parçasıdır. Canlı bakterilerin öldürülmesi veya filtreyle tutulması ortamda bulunan endotoksinin tamamen ortadan kalktığı anlamına gelmez. Bu nedenle WFI sistemlerinde mikrobiyolojik kontrol ile bakteriyel endotoksin kontrolü birbirini tamamlayan, ancak farklı riskleri ölçen kalite alanlarıdır (WHO, 2021; Shintani, 2016).

10. Sonuç ve bilimsel değerlendirme

Aşı içeriğinde günlük dilde “saf su” olarak ifade edilen bileşen, sıradan arıtılmış su değildir. Kullanım amacına göre Saflaştırılmış Su (Purified Water, PW), Enjeksiyonluk Su (Water for Injection, WFI), Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) veya ürüne özgü bir dilüent/sulandırıcı kapsamında değerlendirilmesi gereken farmasötik bir materyaldir. Parenteral aşının nihai formülasyonunda kullanılan WFI kimyasal, mikrobiyolojik ve endotoksin yönünden tanımlı gereklilikleri karşılayan ve üretim-dağıtım sistemi kalifiye/valide edilen bir su sınıfıdır.

Dökme Enjeksiyonluk Su (Bulk WFI), üretim tesisinde sistem içinde üretilen ve proses sırasında kullanılan WFI'yi ifade eder. Steril Enjeksiyonluk Su ise uygun bir kapta steril tıbbi ürün olarak sunulur. Ürüne özgü dilüent ise suyun yanında tuz, tampon veya adjuvan gibi bileşenler içerebilir. Bu nedenle bu kavramlar birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Bilinen aşılarda çoğunda kamuya açık ürün bilgisi suyun ayrı hacmini değil nihai doz hacmini bildirir. GARDASIL 9 için 0,5 mL, yalnızca suyun değil tüm antijen-adjuvan-yardımcı madde süspansiyonunun hacmidir. PRIORIX, M-M-R II ve VARIVAX gibi liyofilize aşılarla yaklaşık 0,5 mL nihai doz, doğrudan “0,5 mL saf su” olarak yorumlanamaz. Bilgi yayımlanmamışsa tahmin üretmek yerine “ayrı olarak belirtilmemiştir” demek bilimsel açıdan doğru yaklaşımdır.

Enjeksiyonluk su yalnızca aşılarla kullanılmaz seftriakson, vankomisin, ampicilin/sulbaktam, abatasept ve infliksimab gibi çok sayıda parenteral ilacın hazırlanmasında da Enjeksiyonluk Su (Water for Injection, WFI) veya Steril Enjeksiyonluk Su (Sterile Water for Injection, SWFI) kullanılır. Bu durum bu su sınıflarının aşılara özgü veya sıra dışı bir bileşen olmadığını, modern parenteral ilaç teknolojisinin standart araçlarından biri olduğunu gösterir.

Sonuç olarak aşılarıdaki suyun güvenliği “suyun çok saf olması” gibi tek bir özelliğe değil doğru su sınıfının doğru üretim basamağında seçilmesine, ürüne özgü formülasyonun geliştirilmesine, sistemin kalifiye ve valide edilmesine, kimyasal-mikrobiyolojik-endotoksin kontrollerine ve ruhsatlı ürünün güncel kullanım talimatlarına uyulmasına dayanır. Aşıdaki su ne sıradan bir musluk suyudur ne de tek başına tüm formülasyonu açıklayan bir bileşendir tanımlanmış işlevi ve ölçülebilir kalite gereklilikleri olan farmasötik bir bileşendir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. WHO Technical Report Series No. 1033, Annex 3. Geneva: WHO; 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the quality of water for pharmaceutical use. EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018. 2020/2021.
3. Kumru OS, Joshi SB, Smith DE, Middaugh CR, Prusik T, Volkin DB. Vaccine instability in the cold chain: mechanisms, analysis and formulation strategies. *Biologicals*. 2014;42(5):237-259.
4. D'Amico C, Fontana F, Cheng R, Santos HA. Development of vaccine formulations: past, present, and future. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11(2):353-372.
5. Shintani H. Validation study and quality assurance of pharmaceutical water, waterborne microorganisms and endotoxins. *Biocontrol Science*. 2016;21(4):203-214.

6. Röder F, Sandle T. Microbial contamination in water systems. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2022;76(5):434-443.
7. Selim NA, Saeed AM, Ibrahim MK. Monitoring and controlling bacteria in pharmaceutical industries water system. Journal of Applied Microbiology. 2020;129(4):1079-1090.
8. Shikama S, Uchii K, Sadamitsu M, Kaminagayoshi T, Koizumi Y, Nasu M. Bacterial community structure and dominant species in pharmaceutical manufacturing water revealed by high-throughput sequencing. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2025;211:107153.
9. B. Braun Medical Inc. Sterile Water for Injection, USP: official labeling. DailyMed. Revised May 2019.
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). GARDASIL 9 - Package Insert. Revised March 2025.
11. European Medicines Agency (EMA). Cervarix - EPAR Product Information.
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). SHINGRIX - Package Insert. Revised February 2026.
13. European Medicines Agency (EMA). Shingrix - EPAR Product Information.
14. U.S. Food and Drug Administration (FDA). PRIORIX - Package Insert. Revised March 2026.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). M-M-R II - Package Insert. Revised November 2025.
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). VARIVAX - Package Insert. Revised August 2023.
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ProQuad - Package Insert. Revised November 2024.
18. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ActHIB - Package Insert. Revised March 2022.
19. U.S. Food and Drug Administration (FDA). YF-VAX - Package Insert.
20. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo - EPAR Product Information.
21. DailyMed. Ceftriaxone for Injection, USP: official reconstitution information.
22. DailyMed. Vancomycin Hydrochloride for Injection, USP: official preparation and stability information.
23. DailyMed. UNASYN (ampicillin sodium/sulbactam sodium): official reconstitution information.
24. DailyMed. ORENCIA (abatacept): official prescribing information.
25. DailyMed. REMICADE (infliximab): official prescribing information.
26. DailyMed. HUMIRA (adalimumab): official prescribing information.
27. World Health Organization (WHO). WHO guidance note: vaccine diluents. WHO/IVB/15.08. Geneva: WHO; 2015.
28. PRIORIX 0,5 mL SC/IM enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör. Türkiye Kısa Ürün Bilgisi; ruhsat no: 2014/791.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılamaya Takvimi ve 6 bileşenli karma aşı uygulaması. 2025.
30. Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş. HEXAXIM 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon - Kısa Ürün Bilgisi. Yardımcı maddeler: enjeksiyonluk su; Türkiye ruhsat bilgisi.
31. GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. BOOSTRIX 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon - Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı. Yardımcı maddeler: sodyum klorür, enjeksiyonluk su.

32. TETADİF 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon - Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı. Yardımcı maddeler: alüminyum hidroksit, tiyomersal, sodyum klorür, enjeksiyonluk su.