

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK AD

YENİ NESİL DİZİLEME YERİNDE HİZMET ALIM İŞİ TEKNİK ŞARTNAMESİ

Konu: Bu şartname, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD ihtiyacı olan "Genişletilmiş Mendel Hastalıkları (Klinik Ekzom) yeni nesil dizileme" ve "Tüm EKZOM yeni nesil dizileme" testleri için yerinde hizmet alımı işini kapsar.

A-Testlerin özellikleri:

- 1- Genişletilmiş Mendel Hastalıkları (Klinik Ekzom) yeni nesil dizileme testinde; teklif edilecek kit OMIM'e göre fenotip ilişkili ve bu tanımla ilişkili moleküler temeli bilinen en az 4500 genin kodlayan ekzon (CCS = consensus coding sequences) ve ekzon-intron sınırlarında <10 baz çiftlik bölgeyi kapsamalıdır.
- 2- Genişletilmiş Mendel Hastalıkları (Klinik Ekzom) yeni nesil dizileme testinde; çalışılan genlerin tüm ekzom hedeflerini en az % 65 'i en az 100X kapsam derinlikte ileri-geri dizileyebilmelidir. Nükleer genom genlerine ek olarak mitokondrial genom da kapsamalıdır.
- 3- Tüm Ekzom yeni nesil dizileme testinde; teklif edilecek kit 20.000 genin kodlayan ekzon (CCS = consensus coding sequences) ve ekzon-intron sınırlarında <10 baz çiftlik bölgeyi kapsamalıdır. Nükleer genom genlerine ek olarak mitokondrial genom da kapsamalıdır
- 4- Tüm Ekzom yeni nesil dizileme testinde; çalışılan tüm ekzom hedeflerinde en az % 65'i en az 100X kapsam derinlikte ileri-geri dizilenebilmeli, ortalama kapsam derinliği >100x olmalıdır

B-Zorunlu özellikler:

- 1- Yeni nesil dizileme (YND) yerinde hizmet alım işi listede belirtilmiş adetlerde Genişletilmiş Mendel Hastalıkları (Klinik Ekzom) yeni nesil dizileme ve Tüm Ekzom yeni nesil dizileme için gerekli olan tüm cihaz kurulumları, kimyasal, kit, program ve sarf ve teminini kapsar.
- 2- Alım işi 1 yıl süre içerisinde Genişletilmiş Mendel Hastalıkları (Klinik Ekzom) yeni nesil dizileme için 500 test ve Tüm Ekzom yeni nesil dizileme için 400 testi kapsar.
- 3- Teklif edilecek kitlerin kullanımı için gerekli tüm cihaz ve sarflar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi kampüsü içerisinde, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın göstereceği alanda kullanıma sunulmalıdır.
- 4- Teklif edilen cihaz ticari olarak tüm dünyada kullanılan Illumina, Pac Bio, Ion Torrent ya da MGI sistemlerinden birisini kullanarak dizileme yapmalı, gerekli kit ve sarflar teklif edilen cihazda kullanıma uygun ve son kullanıcı için hazır ürünler olmalıdır.
- 5- Teklif edilen cihaz kit ve sarflar yüksek verim ve performansta yeni nesil dizileme işlemine uygun olmalıdır.
- 6- Teklif edilen Yeni nesil dizileme sistemi: Template hazırlığı; cluster zenginleştirme (illumina ya da MGI teknolojisi), emülsiyon PCR (iontorrent teknolojisi) ya da zenginleştirme olmadan (Pacbio) ve Dizileme teknolojisi flouresan ölçüm sistemine (illumina teknolojisi), real time dizileme (Pacbio) ya da İyon ölçümü (iontorrent teknolojisi) ile olmalıdır.
- 7- İsteklilerin deneyim belgesi ile ilgili olarak; ihale ilan tarihinden geriye doğru 5 yıl içerisinde aynı hizmet alanı olan Genetik test hizmeti hakkında isteklinin teklif ettiği

Doç. Dr. Güven TOKSOY
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.

Prof. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No:1598

Prof. Dr. Ziya Uygur
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

- bedelin % 25 inden az olmama üzere en az %80 ini gerçekleştirmiş olarak benzer iş deneyimini belgelemesi gerekmektedir.
- 8- Yüklenici firma ihale süresince cihazlara ilişkin kurulum, eğitim, kalibrasyon ve bakımlarını yaptırmakla ve kurumun isteği üzerine eğitimi gerekli görülen çalışanlar ile tekrarlamakla yükümlüdür.
 - 9- İhtiyaç duyulduğunda firma tarafından ıslak laboratuvar, cihaz kullanım aksaklıkları gidermek amacı ile uygulamalara 30 dk içerisinde çıkan problemleri çözebilecek yetkinlikte iki teknik eleman sağlayabilmelidir.
 - 10- Yüklenici firma sözleşme tarihinden itibaren kendi bünyesinde istihdam ettiği biyoinformatik analiz programına hâkim tecrübeli, problemleri çözebilen ve programları kullanmada yetkili ve bilgili yeterli sayıda uzman ile bölümün yeni nesil dizileme veri analizlerine mesai saatleri içerisinde kesintisiz olarak uzaktan destek olmakla yükümlüdür. Analiz desteği ile problem uzaktan çözülemiyorsa destek personeli en geç 2 iş günü içerisinde kuruma gelerek problemlerin çözümünü sağlamalıdır.
 - 11- Cihaz ve kitler ile birlikte kütüphane hazırlığı, dizileme, analiz, örnek ve malzemelerin saklanabilmesi için gerekli miktar nitelik, özellik ve kalitede olmak şartı ile tüm sarflar (DNA izolasyon kiti dahil) ve başta aşağıda verilmiş olan cihaz dökümünü
a) 1 adet buzdolabı,
b) 1 adet derin dondurucu,
c) termal döngü cihazı,
d) 1ul den 1000 ul ye kadar 4 kaliteli pipet içeren en az iki pipet seti
e) Yukarıda yazılı olanlar dışında teklif edilen sistem ve kitlerin optimum kalitede uygulanabilmesi için gerekli nitelik ve sayıda tüm cihazlar testlerin tümü tamamlanana kadar temin edilmelidir.
 - 12- DNA izolasyonu için için manyetik boncuk ya da kolon pürifikasyon yöntemi ile izolasyon yapan kit verilebilir. var olan izolasyon cihazına uygun kit verilebilir ya da farklı kit verilecekse uygun tam otomatik izolasyon cihazı birlikte temin edilmelidir. İş akışı çalışmayı geciktirmeyecek düzeyde olduğu sürece izolasyon iş akışını yavaşlatması halinde yüklenici tam otomatik izolasyon cihazı koymakla yükümlüdür.
 - 13- Dizileme cihazının kapasitesi hastaların en fazla 1 ay bekletilmesine uygun olacak büyüklükte olmalı tek bir çalışmada en az 20 örnek ile Genişletilmiş Mendelyan Hastalıklar (Klinik ekzom) YND testi ya da 12 tüm ekzom yeni nesil dizileme testi dizilenebilecek kapasitede olmalıdır
 - 14- Testler için gerekli kit ve sarflar testlerin optimum kalitede çalışabileceği uygunluk, miat ve performansta olmalı, hatalı ürün ve kit kullanımında sonuçları yeterli olmayan testlerin tekrarı için gerekli tüm malzeme ve sarflar yüklenici firma tarafından tüm gereklilikleri üzere ücretsiz olarak karşılanmalıdır.
 - 15- Yüklenicinin temin ettiği cihazların bölüm uzmanlarınca yetersiz, eksik, düşük performanslı ya da test sonuçlarını etkileyebilecek özellikler taşıması halinde 3 iş günü içerisinde yeterli kalite ve performansta başka bir cihazla değişimi sağlanmalıdır. Problem giderilemiyor ve çalışmalar tamamlanamıyorsa arızadan itibaren en fazla 1 ay içerisinde arızalı kit, sarf, cihaz, sistem ya da program yenisi ile ücretsiz olarak değiştirmelidir. Bu bir aylık süre içerisinde kurumun istemesi durumunda istenen tetkikler, yüklenici firma tarafından bedeli ödenmek üzere Tıbbi Genetik AD'nın kabul ettiği, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış bir Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde çalıştırılarak en geç 1 ay içerisinde sonuçlandırılmalı ve sonuçlar raporlanmış halde kurumun istediği veri dosyaları ile birlikte teslim edilmelidir.

Doç. Dr. Güven TOKSOY
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.

Prof. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 1598

Prof. Dr. Zeynep UYSAL
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 21

16- Yüklenici firma kurduğu cihazlar, kit ve analiz programının kullanımı konusunda kurumun gösterdiği personellere eğitim vermekle yükümlüdür. Bu eğitim tüm çalışma basamaklarını kapsayacak şekilde ve yeterli sürede yapılmalıdır. Kurumun gerekli görmesi halinde eğitimler tekrar edilmelidir.

C- Ek gereklilikler:

Analiz programı gereklilikleri ve özellikleri;

- 1- Analiz için gerekli olan analiz programı ve programın kullanımı dosyaların depolanması ve arşivlenmesi için gerekli teknik altyapı ve cihazlar kurumun ihtiyacını karşılayabilecek kapasitede ücretsiz olarak sunulmalıdır.
- 2- Kuruma analizde kullanılmak üzere kalıcı olarak en az 24 GB Ram kapasiteli, 250 GB SSD ve 1TB Sata hard disk içeren, en az i7 yeni nesil işlemcili (son işlemci son 2 yıl içinde satışa sunulmuş olmalı), 21 inç büyüklüğünde çift LED monitörlü, tam donanımlı iki adet masaüstü bilgisayar verilmelidir.
Veri analizi baz diziliminin belirlenmesi, kalitesine göre kırpma ve haritalama dizileme cihazı programında yapılabilir. Elde edilen dizi dosyaları lokal ya da veri koruma mevzuatına uygun bulut yapısı üzerinde bulunan analiz programında yapılabilirdir.
- 3- Varyant belirleme işlemi dizileme cihazı ya da analiz programı üzerinden yapılabilirdir. Varyant belirleme işleminde kullanılan filtreler ve parametreler bölümün istekleri doğrultusunda değiştirilebilir olmalıdır.
- 4- Analiz programı CNV analizi de yapabilir olmalı ve CNV a analiz sonuçları ek işlem gerektirmeden otomatik olarak programda incelenebilir olmalıdır.
- 5- Analiz programı VCF dosyası oluşturma ve anotasyon işlemini Analiz sistemi yükleme tamamlandıktan en fazla 16 saat sonrasında tamamlamış ve kullanıcının incelenmesine hazırlamış olmalıdır.
- 6- Dosyaların yazılıma aktarımı esnasında uygun güvenlik kriptolamaları (HTTPS gibi) kullanılmalıdır.
- 7- Analiz programı yüklenen her örneğe ait tüm veri dosyaları en az 1 yıl süreyle işleyebilmeye olanak tanımalı, 1 yıl sonunda incelemelerin tamamlanması için ise en az 5 yıl süre ile ulaşılabilir ve tekrar işlenebilir olmalıdır. Yüklenici firma sonraki sene tekrar yüklenici olması durumunda bir önceki yılın verileri bulut üzerinde erişime açık olmalıdır.
- 8- Yüklenici firma 1 yıl sonunda hastalara ait verilerden FASTQ, BAM ve BAI gibi dizi dosyaları ile vcf formatında işlenen varyant dosyaları, ilave olarak anotasyonu yapılmış veri dosyaları excel ya da tabular formatta (.csv, .tsv vb) hasta ve çalışma klasörleri ile ayrılmış halde, external sabit disk içerisinde dosyalanmış şekilde 2 kopya olarak bölüme teslim edilmelidir.
- 9- Analiz programı her bir örneğe ait ortalama uzunluk, baz skorlarının dağılımı ve kalite skorlarının dağılımı gibi kalite skorlarını içeren ayrı bir kalite raporu sunulmalıdır.
- 10- Analiz yazılımı ve bulut sistemi hizmeti ISO 27001 belgesine sahip olmalıdır.
- 11- Panelin analiz sonucunda elde edilen ham verilerden data analizi ve biyoinformatik analiz otomatik olarak yapılabilirdir ve varyantlar otomatik olarak ACMG (2015) sınıflandırılmasına göre listelenmelidir. Varyantlar ayrıca in silico analizlerine (CADD, GERP, PolyPhen, SIFT, Mutation Taster, BLOSUM, PhyloP, MaxEntScan, Gene Splicer, B-SIFT vb) göre de sınıflandırılmalıdır.
- 12- Her bir örnek için kalite parametreleri, hedef bölgelere ve genlere ait ekzon detaylarını da içeren yatay ve dikey kapsam görüntülenebilmelidir.

Doç. Dr. Güven TOKSOY
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.

Prof. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 1598

Prof. Dr. Z. Ö. ÖZGEN
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 21

- 13- Analiz programı, açık veri tabanları (OMIM, dbSNP, Clinvar, 100 genome, DRA, MAF, EXAC vb) ile anotasyon yapabilmeli ve zigosite, lokasyon, varyant etkisi, varyant tipi vb bilgileri varyantlara ilişkilendirebilmelidir.
- 14- Analiz programı ile birlikte programa direk gömülü ya da ayrı HGMD profesyonel veritabanının lisanslı tek kullanıcı olarak kullanımı sağlanmalıdır. Analiz programına in house veriler işlenebilmeli ve bu veri sonraki analizlerde ilişkilendirilebilmelidir. Analiz programı FASTQ ve BAM/BAI formatındaki NGS verilerini açabilecek browser a sahip olmalı ya da link ile açılabilen browser da gösterebilmelidir, Custom genom veya target yüklenebilmelidir.
- 15- Analiz programı bölümün isteği doğrultusunda oluşturulacak rapor formatında rapor çıktısı oluşturabilmeli ve raporlandırmaya olanak sağlayabilmelidir.
- 16- Analiz programı lokasyon sınırlaması olmadan yetkili çalışanlar için ulaşılabilir ve kullanılabilir olmalıdır.
- 17- Otomatik analiz programına ek olarak Ek olarak CLC® Genomics Workbench, Alamut®, Nextgene® ya da bunlara muadil özelliklere sahip iki kullanıcı lisansı olan NGS analiz programı verilmelidir. Program NGS verilerini işleme, anotasyon ve sanal tahmin puanlaması yapabilen veri tabanları ile ilişkilendirebilmeli, görsel olarak da browser özelliği taşımalıdır.
- 18- Çalışma sırasında saptanan olası patojenik/patojenik varyantların doğrulaması işlemleri gerektiğinde bölüm uzmanlarının istediği 1 bölge için PCR ve ardından Sanger dizilemede kullanılmaya uygun primer tasarlanmalı ve bu primer çifti istenen formattaki bilgileri ile birlikte ücretsiz temin edilmelidir.

D-Yeterlilik:

- 1- İstekliler ihale sonrası her bir testten 2'şer örneği teklif edilen platform ve kitler ile dizilenmesini sağlamalıdır.
- 2- Çalışma DNA izolasyon basamağından analiz basamağına kadar olan tüm aşamaları kapsamalıdır.
- 3- İhale sonrasında İstekli firma örnek olarak dizilenen 2 örneği; NGS Analiz çalışmaları sonunda, içerisinde çalışmanın teknik detayı (çalışılan platform, kit, analiz platformu, alınan okuma sayıları, kapsam istatistikleri ve varyant dökümlerinin istatistikleri) içeren "Sonuç Özeti" belgesi oluşturmalıdır. Sonuç özeti ve yapılan çalışmanın sonuçlarını içeren analiz verileri (dizi dosyaları BAM ve fastq, vcf dosyası, anotasyonlu, varyant dosyaları) ile birlikte kurumumuza teslim edilmelidir. Çalışmanın ayrıca analiz programında işlenişi ve teklif edilen programların kullanımı bölüm uzmanlarına uygulamalı olarak gösterilmeli teklifin uygunluğu onaylatılmalıdır.
- 4- Yapılan örnek dizileme teklif edilen analiz çözümü ile analiz edilmeli ve bu işlemler Anabilim dalının belirlediği 3 uzman tarafından kullanılan kit, sarf, cihaz ve analiz platformu göz önüne alınarak yeterlilik açısından onaylanmalıdır.

E- Teslimat ve Faturalama

- 1- Yüklenici firma sözleşme sonrası 6 hafta içerisinde cihaz ve lab kurulumunu tamamlamış olmalıdır.
- 2- Yüklenici firma sözleşme sonrası laboratuvar kurulumu bittikten sonra testler için gerekli kit sarf ve malzemeleri cihazın her bir yükleme için yeterli miktarda olmak üzere gecikmeye yol açmadan en fazla 4 hafta içerisinde teslim etmekle yükümlüdür.
- 3- Teslim edilen malzemelerin hatalı ya da bozuk çıkması durumunda yeni bir ürünü bedelsiz teslim edilmelidir.

Doç. Dr. Güven TOKSOY
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.

Prof. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 1598

Prof. Dr. Z. Özgür UYGUN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 1598

- 4- Yüklenci yapılan her bir çalışmaya ait faturalama için bölümden bildirilmiş olan dizileme yapılmış ve analize girmiş testleri aylık olarak alacak ve takip eden ayın son iş günü testleri kuruma faturalandırılmalıdır.

F- Cezai şartlar

- 1- Her iki testte teknik şartnamede istenen kalitede sonuç alınamayan örneklerin tekrar dizilenmesi için gerekli tüm kit ve sarf malzemeler ücretsiz temin edilmelidir.
- 2- Kit ya da cihaz kaynaklı problemler nedeni ile çalışmalar yürütülemediğinde kurum yazılı ya da elektronik bilgilendirme ile yükleniciye durumu bildirecektir. Bildirimde problemin detayı verilecek yüklenici tarafından çözülmesi istenecektir. Bu problem tüm cihaz arızaları, kit teslimat, kalite ve miad hataları ve yüklenici tarafından yapılması gereken teknik şartnamede istenen eğitim ve aplikasyon eksikliklerini kapsar. Bildirim tarihini takiben 3 iş günü içerisinde problemin giderilmesi zorunludur. Problemin giderilememesi durumunda kurumun istemesi halinde testler bölüm uzmanlarının onayladığı Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış bir Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezinde çalıştırılarak en geç 1 ay içerisinde sonuçlandırılmalı ve sonuçlar raporlanmış halde kurumun istediği veri dosyaları ile birlikte teslim edilmelidir. Arıza/problemin olduğu tarihten itibaren 30 gün içerisinde problem giderilmemişse 30 gün sonrasında her gün için ihale bedelinin %000 5 (10 bin de beş) oranında ceza ödemekle yükümlüdür. Bu süre içerisinde kurumun bekleyen testlerinin yukarıda özellikleri belirtilen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'n de yaptırmakla yükümlüdür. Arıza/problem bildiriminden itibaren 90 gün içerisinde sorun giderilmediğinde cezai yükümlülükler ilave olarak kurum sözleşme fesih işlemlerini gerçekleştirir.

Doç. Dr. Güven TOKSÖY
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.

Prof. Dr. Ayşe EVRİM BAYRAK
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No:1598

Prof. Dr. Zeynep UYGUN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Diploma No: 21