

Pomurska obzorja

Letnik 5, leto 2018, številka 9 | ISSN 2350-6113



Murska Sobota, 2018

IMPRESUM	3
UVODNIK	3
MEDICINA	
<hr/>	
■ ZGODBA O ČLOVEKOVEM KROMOSOMU X <i>Alenka Erjavec Škerget</i>	4
■ RAK V NOSEČNOSTI <i>Cvetka Grašič Kuhar</i>	10
TEHNIKA	
<hr/>	
■ METRIKE ZA EVALVACIJO STROJNIH PREVODOV <i>Mirjam Sepesy Maučec, Gregor Donaj</i>	13
■ FAZE USTVARJANJA VREDNOSTI V SLOVENSKIH PROIZVODNIH PODJETJIH <i>Iztok Palčič</i>	16

Impresum

Internet:
http://www.pazu.si

e-mail:
pazu@pazu.si

ISSN 2350-6113

Naslov publikacije:
POMURSKA OBZORJA

Letnik	Leto	Številka
5	2018	9

Izdajatelj:
Združenje Pomurska akademsko
znanstvena unija

Uredništvo:
Odgovorni urednik
pom. akad. dr. Mitja Slavinec

Glavni urednik
pom. akad. dr. Milan Svetec

Tehnični urednik
Zoran Wolf

Uredniški svet:
pom. akad. dr. Damir Josipovič
pom. akad. dr. Albina Nečak Lük
pom. akad. dr. Vesna Kondrič Horvat
pom. akad. dr. Darja Senčur-Peček
pom. akad. dr. Mitja Lainščak
pom. akad. dr. Mirjam Sepesy Maučec
pom. akad. dr. Rafael Mihalič
akad. pom. akad. dr. Igor Emri

Oblikovanje naslovnice:
prof. dr. Tilen Žbona

Fotografija na naslovnici:
Murska Sobota-grad ponoči
Foto: Tadej Kirinčič

Tisk:
Tiskarna aiP Praprotnik d.o.o.
Tavčarjeva ulica 14, Čermelavci

Naslov izdajatelja in uredništva:
PAZU – Uredništvo revije Pomurska obzorja
Lendavska ulica 5a, 9000 Murska Sobota

Datum natasa:
Maj 2018

Naklada:
200 izvodov

Revija Pomurska obzorja izhaja dvakrat letno.

Revija je brezplačna.

Vabilo k razmisleku za nove ideje

Peti letnik Pomurskih obzorij nam v deveti številki predstavlja štiri zanimive članke s predavanj, na letni konferenci Pomurske akademije. Plenum konference je bil posvečen preminulemu častnemu članu PAZU, akad. pom. akad. dr. Antonu Vratuši, v nadaljevanju pa je bilo predstavljenih skoraj 40 prispevkov iz vseh področij, ki jih gojijo naše članice in člani.

V pričujoči številki objavljamo dva članka s področja medicine in dva s področja tehnike. Pom. akad. dr. Alenka Erjavec Škerget nam na zanimiv način predstavlja enega najpomembnejših kromosomov človeškega, pa tudi siceršnjega genoma, kromosom X. Morda se komu zdi ocena o pomenu tega kromosoma pretirana, vendar ker uravnava uravnovešenost spolov, brez česar pa ni naravne reprodukcije, imajo kakršnekoli anomalije prav na tem kromosomu izjemen pomen za preživetje človeške vrste. Članek je zaradi tega toliko bolj zanimiv in tudi napisan na zelo berljiv način. Hkrati pa se tudi veselimo že napovedanega nadaljevanja o kromosomu Y.

Prav tako članek s področja medicine je prispevala pom. akad. dr. Cvetka Grašič Kuhar. Njeno raziskovalno področje je ena najhujših bolezni sodobnega sveta, to je rak. Tokrat se je osredotočila na rak v času nosečnosti, kar je pri bodoči materi povezano, ne le z odločitvami za lastno življenje, ampak tudi z življenjem zarodka. Prav gotovo izjemna preizkušnja za vsakega, ki pa na srečo ni prav pogosta in praviloma zdravljenje nima kritičnih stranskih učinkov.

Pom. akad. dr. Mirjam Sepesy Maučec v svojem prispevku obravnavala strojno prevajanje, tokrat se je dotaknila metrike pri vrednotenju prevodov. Strojno prevajanje je zagotovo eden pomembnih pripomočkov, ki nam bodo v prihodnje olajšali globalno komunikacijo. Uporabnost strojnega prevajanja pa je odvisna predvsem od kakovosti strojnih prevodov in potrebnega časa za sprejemljivo kakovost prevoda. Avtorico je zanimalo še, kakšni so načini vrednotenja strojnih prevodov in v kolikšni meri so lahko v pomoč in korist pri klasičnih prevajalskih postopkih.

Zadnji članek v tej številki Pomurskih obzorij je tudi najbolj interdisciplinaren. Pom. akad. dr. Iztok Palčič v njem predstavlja ustvarjanje vrednosti v slovenskih podjetjih, pri čemer posebej izpostavlja pomen različnih faz, še posebej raziskav in razvoja. Prav ta faza je ena najpomembnejših za večanje dodane vrednosti v podjetjih, saj je dobiček v neposredni povezavi z deležem znanja in sodobnih tehnologij v proizvodnem procesu. Zanimiva je tudi primerjava in vpliv na ustvarjeno vrednost glede na to, koliko raziskav in razvoja ustvarjajo podjetja sama in koliko je tistega, ki ga zgolj povzemajo od drugih.

Vsi članki so zelo aktualni in kot taki naj ne bodo zgolj zanimivo branje, ampak tudi spodbuda k lastnemu razmisleku in generator morebitnih novih idej pri lastnem raziskovalnem in razvojnem delu.

pom. akad. dr. Mitja Slavinec,
odgovorni urednik

Alenka Erjavec Škerget*

Zgodba o človekovem kromosomu X

POVZETEK

Organizacija človeškega genoma od osnovne molekule DNA, preko kondenzacije v kromatin in formacije naprej v kromosome, je dobro znano dejstvo že zadnjega pol stoletja.

Normalna telesna človeška celica vsebuje 46 kromosomov, od katerih je 23 podedovanih od matere, 23 je po izvoru očetovih. 22 parov kromosomov so t.i. avtosomi ali telesni kromosomi, preostala 2 kromosoma sta spolna kromosoma ali imenovana tudi alo-kromosoma ali geno-kromosoma.

V spolnih celicah je skupno število kromosomov prepolovljeno (23). S tem je omogočeno, da šele po združitvi dveh spolnih celic, ob nastanku oplojene jajčne celice, le-ta enakovredno vsebuje genetske informacije od obeh staršev, ki so zbrane na 46 kromosomih. Na tak način se ohranjata konstantno število kromosomov in enakomerna zastopanost količine genoma podedovanega od obeh staršev.

Kromosom X je eden od dveh spolnih kromosomov in sodi med najbolj poseben kromosom tako glede strukture kot tudi njegove funkcije. Predstavnice ženskega spola v skupini sesalcev so namreč nosilke dveh kromosomov X v primerjavi z moškimi predstavniki, ki imajo samo eno kopijo kromosoma X. Kompenzacija uravnotežene količine genetskega materiala med spoloma je tako kljub neenaki količini izhodnega genetskega materiala omogočena preko posebnega procesa, imenovanega inaktivacija kromosoma X, ki je značilna za ženske osebe pri sesalcih. V prispevku bodo predstavljena dejstva o zgradbi kromosoma X ter vplivi do sedaj poznane strukture na njegovo funkcioniranje. Predstavljeni bodo izsledki glede do sedaj znanih tehnologij za odkrivanje in določanje načina funkcioniranja kromosoma X preko procesa inaktivacije ter natančneje predstavljena metodologija, ki jo uporabljamo za odkrivanje omenjenega procesa za diagnostične namene.

Ključne besede: kromosom X, humana genetika, citogenetika, inaktivacija.

Uvod

Kromosom X je eden od večjih kromosomov v človeškem genomu. Vsebuje 1098 (Ross, MT et.al., 2005) genov, kar predstavlja okrog 4% vseh genov v humanem genomu. Sestavljajo ga večinoma visoko ponavljajoče se nekodirajoče regije DNA. Ocenjuje se, da sta spolna kromosoma X in Y nastala pred 300 milijoni let, o čemer priča 54 enakih genov, ki jih vsebujeta oba spolna kromosoma (Williams, 2012). Zaradi prisotnosti dveh kromosomov X v ženskih telesnih celicah imajo ženske cca 3% več genetskega materiala od moških predstavnikov (Sanders, 2009). Kar bi teoretično pomenilo, da imajo ženske potencialno sposobnost proizvajati več tovrstnih proteinskih produktov. Vendar se v resničnem življenju tovrstni scenarij običajno ne opaža, tako da z eksperimentalno podprtimi dejstvi velja, da imajo ženske in moški identičen aktivni del genoma (Arnold, 2004). O razlogih zato pa več v nadaljevanju.

Zahtevni mehanizmi regulacije namreč vodijo v evolucijske in fizične razlike v izražanju genov med vrstami in tudi med spoloma, posamezniki, razvojnimi stopnjami, tkivi in tipi celic.

Geni na kromosomu X sesalcev so pri samcih prisotni v eni kopiji, pri samicah pa v dveh. Regulacija kromosoma X vključuje več mehanizmov, eden od njih je inaktivacija X kromosoma, kar pomeni utišanje enega kromosoma X pri samicah sesalcev v somatskih celicah. Namen vseh mehanizmov je izenačenje izražanja genov, ki so povezani s kromosomom X. Neuspešno izenačenje pa običajno vodi v smrt že v začetku razvoja.

Zgradba kromosoma X

Na kromosom X vezane gene lahko razdelimo na gene, značilne za moški spol (npr. kodirajoči geni za proteine, ki se izražajo v testisih), geni značilni za ženski spol (stara skupina genov, ki ima visoko stopnjo izražanja v jajčnikih) ter gene, značilne za nevrološke funkcije (mutacije genov na kromosomu X so 3,5krat bolj pogosto povezane z umsko prizadetostjo kot avtosomske mutacije. Učinki teh mutacij se razlikujejo pri ženskah zaradi nenaključne inaktivacije kromosoma X ali zaradi pobega pri XCI. Tudi to je razlog, da je umska prizadetost bolj pogosta pri moških kot pri ženskah (Puck et al., 1998).

Način, ki pojasnjuje, kako prihaja do sprememb na ravni izražanja kromosoma X, predvideva obstoj dveh različnih mehanizmov: ali preko histon-acetiltransferaze KAT8 posredovanega mehanizma, ki vpliva na začetek transkripcije ali

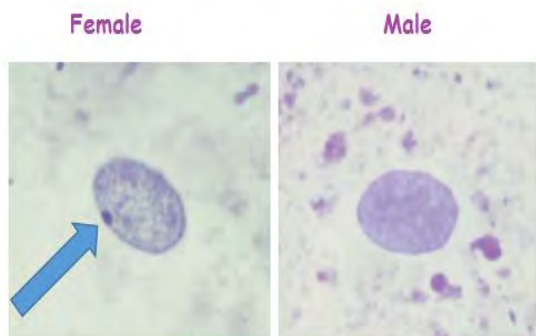
¹ Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Laboratorij za medicinsko genetiko, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
E-naslov: alenka.erjavec@ukc-mb.si

preko drugega mehanizma, ki vpliva na zvišanje razpolovnega časa RNA (Rinn, JL, 2012).



Slika 1. Citogenetska struktura kromosoma X z označeno lokacijo za preiskovani gen HUMARA (HUMANI Androgeni Receptor) (povzeto po <https://genome.ucsc.edu>).

Inaktivacija kromosoma X (lionizacija) je proces, kjer se eden od dveh kromosomov X pri ženskih sesalcih inaktivira tako, da postane transkripcijsko neaktiven. Proces nastanka t.i. Barrovega telesca (del heterokromatina kromosoma X) se zgodi v gastrulacijski fazi embrionalnega razvoja, večinoma ga opravijo dolge nekodirajoče RNA molekule (long nc-RNA) (Froberg, 2013). Običajno gre za naključni proces, katerega namen je uravnoteženje količine X transkriptov, obstajajo pa tudi izjeme (vrečarji, *Drosophila melanogaster*) (Potrzebowski, 2008).



Barr body, an inactivated X chromosome

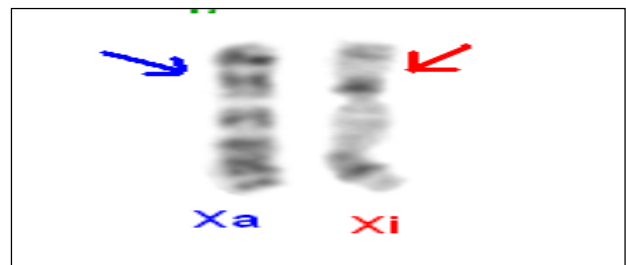
Slika 2. Primer Barrovega telesca oz. inaktiviranega kromatina (heterokromatina) v ženskih celicah (povzeto po http://www.easynotecards.com/notecard_set/74649).

Inaktivacija kromosoma X je lepo vidna pri mačkah barve calico (želvovinaste mačke). Gre za samice, katerih barvo dlake določa gen, ki se nahaja na kromosomu X, pri čemer nosi en kromosom gen za rumeno barvo, drugi kromosom pa gen za črno barvo dlake. Po naključni inaktivaciji enega od kromosomov X nastanejo rumena ali črna območja obarvanosti dlake mačke samice. Samci pasme calico mačk so vedno enobarvni, črni ali rumeni, odvisno od tega, kateri kromosom so podedovali od mame.

Zaradi težnje k uravnoteženju količine izraženih genov, povezanih s spolnimi kromosomi, je večina genov na enem kromosomu X pri ženskah utišanih. So pa na kromosomu X bili najdeni geni, ki pobegnejo X inaktivaciji in se izražajo iz obeh kromosomov X (Berlettsch et al. 2011). To pomeni, da njihova aktivnost dosega vsaj 10% aktivnosti alela na aktivnem kromosomu. Gre za ti. pseudoavtosomne gene, ki so na psevdavtosomalnih regijah; pogosto pobegnejo inaktivaciji tudi homologni genovi s kromosoma Y in pa tisti geni, ki so svoj

homolog na kromosomu Y med evolucijo izgubili. Vsem pobeglim genom je skupno, da so po kromosomu razporejeni sicer neenakomerno, vendar pa ne naključno (vpliv oddaljenosti od inaktivacijskega centra in vpliv sosedskih domen). Ocenjujejo da 15% vseh genov na utišanem kromosomu pobegne inaktivaciji. Epigenetski označevalci so tisti, ki vplivajo na izražanje genov na inaktivnem kromosomu Xi (npr trimetilacija lizina 27 na histonu H3-za utišanje gena na Xi; acetilacija na histonih H3 in H4 – aktivni označevalec pri pobeglih genih na Xi).

Čeprav je večina pobeglih genov stalno aktivna, 10% genov ne pobegne vedno oz. se njihovo izražanje spreminja skozi razvoj posameznice (Hysolli et al. 2012). Zaradi tega prihaja tudi do razlik med ženskami in do različnih stanj bolezni, ki so povezane z nenavadnimi kombinacijami spolnih kromosomov.



Slika 3. Izsek iz kariograma normalne ženske celice s prikazom stanja kromosomov X po RBG načinu obdelave celičnih preparatov iz celične kulture perifernih limfocitov; modra puščica prikazuje aktiven kromosom X, ki ima intenzivnejše svetle in temne proge; rdeča puščica kaže inaktiven kromosom X, ki ima manj temnih prog in večja svetlo progana področja.

Pri ženskah je namreč vpliv mutacij s kromosoma X na fenotip odvisen tudi od načina regulacije izražanja določenega X kromosoma. Medtem, ko moške prizadene vsaka mutacija na kromosomu X, dominantna ali recesivna, je pri ženskah fenotipski vpliv odvisen tudi od tega ali je mutiran gen podvržen Xinaktivaciji ali ji pobegne. Na tak način je lahko izražanje mutiranih genov na kromosomu X utišano z naključno inaktivacijo, kar vodi do mozaicizma. Lahko pa je vpliv mutacije popolnoma izničen ravno zaradi kompletne inaktivacije kromosoma, ki nosi mutiran alel, kar je selekcijsko prednostno za organizem. V tem primeru govorimo o nenaključni ali selektivni inaktivaciji. Gre za dokaj pogost pojav pri ženskih osebah, ki se običajno pojavlja pri tistih tipih celic, v katerih je izražanje normalnega alela ključnega pomena.

Ko enkrat kromosom X postane neaktiven, se naj njegova oblika ne bi več spreminjala in tak ostane celotno življenjsko obdobje celice. Spolne celice so prva izjema v tem smislu. Med njihovim nastajanjem se mora inaktivni kromosom X reaktivirati saj samo na tak način zrele ženske spolne celice, pred delitvijo, vsebujejo dva enakovredna kromosoma X. Gre za še dokaj neznan proces, ki pa v zadnjem času veliko obeta pri umetnem reprogramiranju somatskih celic v pluripotentne celice, namenjene za uporabo v zdravstvene namene (Sirchia, et al. 2005).

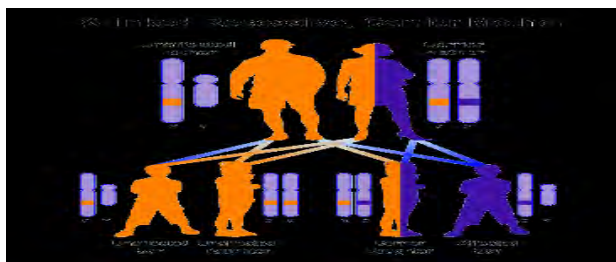
Inaktivacijo kromosoma X je sicer dobro reguliran proces, vendar se lahko zgodijo določene nepravilnosti, ki nato vplivajo na razvoj določenih bolezni. Pri ženskah se tako lahko dogaja,

da se mutiran alel na kromosomu X pri naključni inaktivaciji utiša, kar je velikokrat dovolj, da ne pride do kliničnih znakov bolezni (Orstavik KH et al., 2006). Lahko pa se izvede t.i. nenaključna ali selektivna inaktivacija, kar pomeni da se v večini celic inaktivira isti kromosom: ali tisti z mutiranim alelom (kar je selekcijsko gledano prednostno) ali po naključju kromosom z normalnim alelom. Posledica obeh dogodkov je različna klinična slika, kjer se fenotipsko mutacija popolnoma izrazi ali pa se mutacija ne izraža in do bolezni ne pride. Fenotipski znaki se razlikujejo tudi glede na to, kateri geni uidejo XCI in ali so ti geni podvrženi reaktivaciji na kromosomu; v obeh primerih je to lahko vzrok za bolezen.

Genetsko določanje spola

Pri določevanju spola so iz spolnih kromosomov pomembni geni iz družine SOX, ki kodirajo transkripcijske faktorje in so večinoma prisotni na spolnih kromosomih. Poleg gena SRY (angl. Sex determining region), ki leži na kromosomu Y, in gena SOX 9, ki pozitivno vplivata na razvoj testisov, ima pomembno vlogo še gen SOX3 iz kromosoma X, ki inhibira SOX9 in s tem zaustavi razvoj testisov pri ženskih osebkih. Tako na začetku razvoja opazimo večje izražanje genov specifičnih za moški spol, kasneje se to spremeni in X začne izražati žensko specifične gene (deng, 2014).

Iz predstavljene zgodbe o kromosomu X vidimo, da je določitev načina inaktivacije lahko koristen diagnostični pripomoček že v začetni fazi iskanja vzrokov za določene fenotipske znake, ki nakazujejo na obstoj genetskega vzroka, vezanega na kromosom X. Namen našega dela je bil vpeljati, ovrednotiti in uporabiti metodologijo določanja načina inaktivacije pri ženskih osebkih, ob predpogoju, da so nosilke heterozigotnega stanja za preiskovani gen (HUMARA). Gre za metodologijo, ki bazira na delovanju metilacijsko občutljivih restrikcijskih encimov, ki so indikator o tem, ali je do metilacije (oz. inaktivacije) prislo ali ne. Pričakujemo, da bo največjo uporabnost vpeljana tehnologija dosegla na področju psihiatrične medicine, npr pri preiskovanju na kromosom X vezane idiopatskih duševnih motenj ter na drugih področjih medicine, ki se ukvarjajo z na spol vezanimi kliničnimi znaki.



Slika 4. Prikaz načina dedovanja na kromosom X vezanih genov (povzeto po: <http://jmg.bmj.com/content/38/7/4359>).

Materiali in metodologija

Izolacija in karakterizacija genomske DNA preiskovanke

Iz periferne krvi preiskovank, je v prvotni fazi potrebno izolirati genomsko DNA. Izolacijo smo izvedli po standardnem protokolu laboratorija (SOP MGL 201). Z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) smo pomnoževali mikrosatelite s področja človeškega androgenega receptorskega gena (HUMARA). Začetni oligonukleotidi so bili izbrani iz področja CpG otočkov (v eksonu 1) gena HUMARA. Samo tiste preiskovanke, ki so nosilke heterozigotnega stanja (dve različni obliki gena), so primerne za nadaljnjo analizo z opisano metodologijo.

Restrikcija, pomnoževanje z verižno reakcijo s polimerazo in kapilarna elektroforeza

Proces inaktivacije biokemijsko temelji na osnovah metilacije. Zato lahko za proučevanje inaktivacijskih procesov uporabljamo t.i. metilacijsko občutljive restrikcijske encime. Uporabili smo restriktazo *HPAII*, s katero smo obdelali genomsko DNA posamezne heterozigotne preiskovanke. Sledila je verižna reakcija s polimerazo (PCR), kjer smo pomnoževali mikrosatelite s področja gena HUMARA. Pomnožene produkte PCR smo vrednotili s kapilarno elektroforezo z Beckman Coulter CEQ 800 apparatus.

Interpretacija rezultatov in statistična analiza

Izračunavali smo razmerje med višino obeh specifičnih vrhov, ki označujeta posamezni mikrosatelitni zmnožek po PCR. Primerjali smo vrednosti, t.p. velikosti vrhov med restrikcijsko obdelano in nativno genomsko DNA posamezne preiskovanke. Glede na pridobljeno vrednost razmerja smo preiskovankam določili stopnjo IKX.

Rezultati

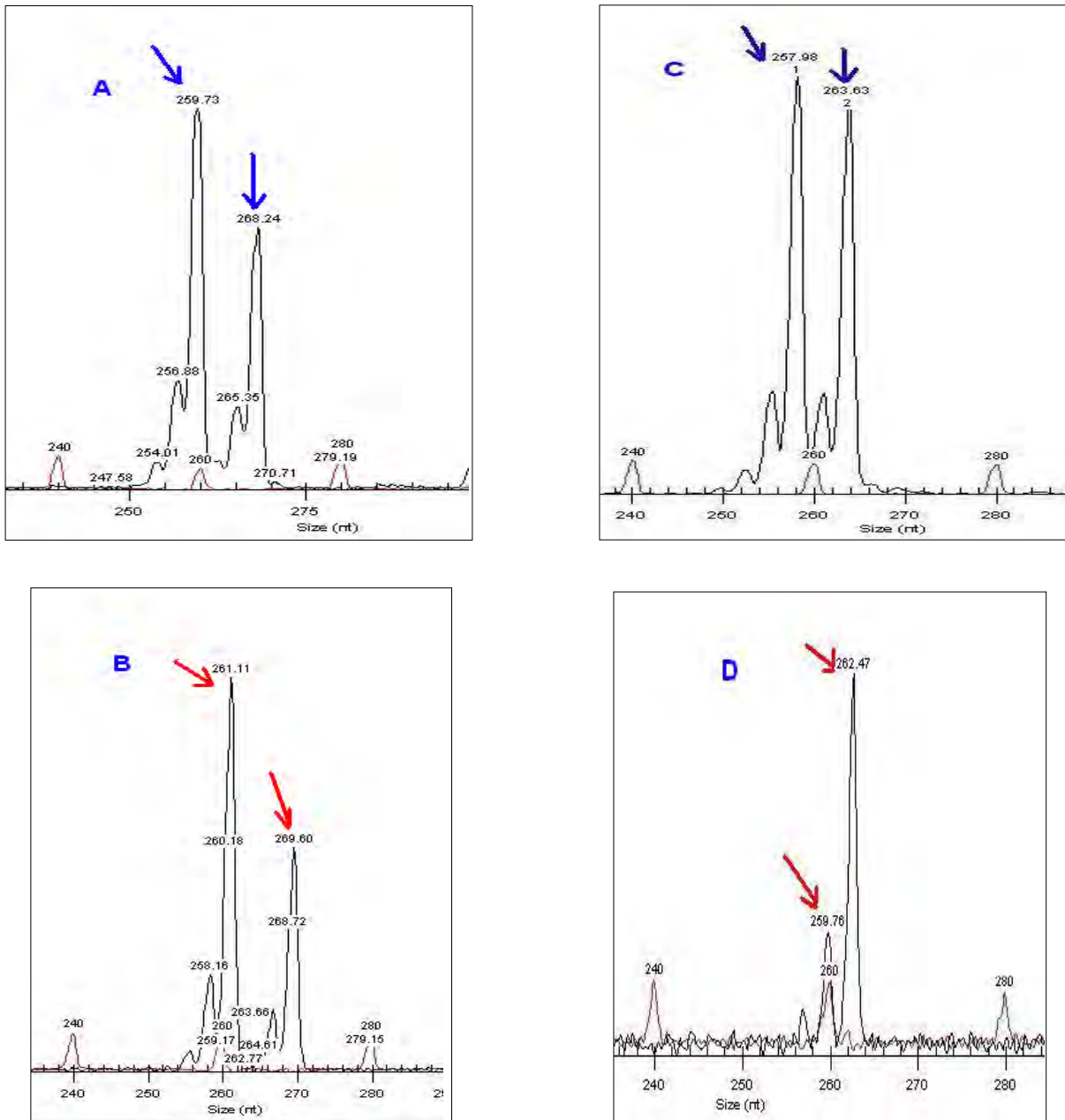
Na kromosom X vezani androgeni receptor je bil uporabljen kot marker za proučevanje IKX. Gre za uporabni marker, s katerim na enostaven in zanesljiv način določimo status inaktivacije, vendar izključno pri heterozigotnih preiskovankah. Gen za človeški androgeni receptor (*AR*, ang. androgen receptor) namreč vsebuje visoko polimorfne trinukleotidne CAG ponovitve v prvem eksonu. Inaktivacija kromosoma X tako korelira z metilacijo mest za *HpaII* in *HpaI* encimoma, ki se nahajata manj kot 100 bp stran od mesta teh CAG ponovitev (Allen in sod., 1992).

Interpretacija rezultatov in statistična analiza

Izračunavali smo razmerje med višino obeh specifičnih vrhov, ki označujeta posamezni mikrosatelitni zmnožek po PCR. Primerjali smo vrednosti, t.p. velikosti vrhov med restrikcijsko obdelano in nativno genomsko DNA posamezne preiskovanke. Glede na pridobljeno vrednost razmerja smo preiskovankam določili stopnjo IKX.

Iz pridobljenih rezultatov analiz, opravljenih na kontrolni skupini 100 heterozigotnih zdravih preiskovank, smo določili

mejne vrednosti: Pri naključni IKX je razmerje v velikostnem rangu od 0,5 do 3,3 in o nenaključni ali selektivni IKX govorimo, ko je razmerje manjše od 0,5 ali večje od 3,3.



Slika 5: Rezultati po kapilarni elektroforezi pridobljenih produktov PCR pred in po obdelavi z metilacijsko občutljivimi restrikcijskimi encimi;

A: dve modri puščici nakazujeta stanje PRED obdelavi z restriktazami; vidimo prisotnost dveh alelov, različnih glede dolžine bp, višina oz. površina pod posameznim vrhom predstavlja količino posameznega produkta;

B: dve rdeči puščici nakazujeta stanje dveh alelov PO restrikcijski obdelavi; vidimo prisotnost dveh alelov, različnih glede dolžine bp; razmerje med višinama oz. po površinama se

v primerjavi s sliko A ni bistveno spremenilo; prikazan je primer naključne inaktivacije kromosoma X;

C: stanje produktov dveh heterozigotnih alelov (dve modri puščici) PRED obdelavo z restriktazami pri preiskovancu; vidimo prisotnost dveh alelov, različnih glede dolžine bp, višina oz. površina pod posameznim vrhom predstavlja količino posameznega produkta;

D: stanje PO restrikcijski obdelavi pri preiskovancu C: dve rdeči puščici nakazujeta prisotnost dveh alelov, različnih glede dolžine bp; pri čemer se je razmerje med višinama oz. površinama v primerjavi s sliko C bistveno spremenilo; prikazan je primer nenaključne ali selektivne inaktivacije kromosoma X.

5. Diskusija z zaključkom

Pri osebah ženskega spola v skupini vseh sesalcev prihaja zaradi uravnavanja genske ekspresije med moškimi in ženskimi osebami do procesa imenovanega inaktivacija kromosoma X (IKX). Običajno ta proces poteka kot naključni dogodek pri izbiri, kateri od starševskih kromosomov X se bo inaktiviral. V takih primerih je razmerje med obema kromosomoma X enako, torej 1:1. Vsako značilno odstopanje od tega razmerja pomeni, da proces ni potekal naključno in v tem primeru gre za t.i. nenaključno ali selektivno inaktivacijo kromosoma X (NIKX). NIKX je bila pogosteje opažena v primerih tistih žensk, ki so nosilke kakršnekoli genetske spremembe na kromosomu X. Proces inaktivacije namreč lahko predstavlja tudi pomemben zaščitni mehanizem za osebo, ker s svojim onemogočanjem izražanja predstavlja zaščito pred potencialnimi letalnimi fenotipskimi posledicami, kar je že dokumentirano tako za majhne mutacije kot tudi za večje strukturne genske variabilnosti, vezane na kromosom X.

Pogosto se povezujejo najdene spremembe na kromosomu X s pojavom klinično definiranih duševnih motenj. CNV kot strukturne genske variabilnosti sodijo med najpogostejše genetske vzroke za pojav motenj v duševnem razvoju. V primerih, ko se nahajajo na kromosomu X, lahko posredno vplivajo na inaktivacijski proces. Še posebej zanimivo je stanje pri ženskah z mutacijo na enem od kromosomov X, pri katerih je značilni fenotip ponavadi blažji ali celo odsoten, kar pojasnjujejo s pojavom selektivne inaktivacije kromosoma X.

Za določanje načina inaktivacije kromosoma X obstaja več metod, katerih osnove temeljijo ali na principu hibridizacije (Southern blot), ali na principu verižne reakcije s polimerazo (PCR) v kombinaciji z analizo polimorfizmov dolžin restrikcijskih fragmentov (RFLP, ang. restriction fragment length polymorphism) oz. posebno izvedbo t.i. metilacijsko občutljive PCR.

V rutinsko diagnostično delo laboratorija smo želeli vpeljati metodologijo določanja vrste inaktivacije kromosoma X pri posameznih preiskovankah. Zaradi učinkovitosti, stroškovne vrednosti in narave dela smo izbrali metodologijo na osnovi PCR v kombinaciji z metilacijsko občutljivo-RFLP tehnologijo. Uporaba restrikcijskih encimov *HpaII* in *HpaI* je namreč klasična metoda analize metilacije na podlagi lastnosti restrikcijskih encimov, ki nimajo zmožnosti rezanja (cepitve) metilirane DNA. Ker je pri evkariontski DNA le citozin v CpG otočkih lahko metiliran, se za restrikcijo uporabljajo encimi, ki cepijo znotraj CG zaporedij. Encim *HpaII* prepozna CCGG sekvenco, vendar ne more cepiti DNA, ko je citozin metiliran. Ta lastnost omogoča encimu *HpaII*, da na podlagi njegovega delovanja lahko določimo relativno hitro analizo metilacijskega vzorca, ki ga pregledujemo (Guerrero, 2013). Metodologija, ki temelji na RFLP – PCR metodi, je sicer manj informativna v primerjavi s testi, ki temeljijo na metilacijsko občutljivi-PCR metodi s kratkim tandemskim ponovitvam (STR-PCR). Na podlagi naših izkušenj pa ocenjujemo, da je enostavnejša ter stroškovno bolj sprejemljiva metoda, primerna predvsem za obdelavo posameznega vzorca.

Uspešno smo v diagnostično delo Laboratorija za medicinsko genetiko, UKC Maribor vpeljali tehnologijo, osnovano na PCR-RFLP metodologiji. Določili smo pogoje

dela, jih preverili, optimizirali ter uvedli standardni operativni postopek, s katerim izvajamo opisano tehnologijo. Kot diagnostično tehniko jo uporabljamo pri analizi nenaključne inaktivacije kromosoma X pri ženskih osebkih, ki so že znane ali so potencialne nosilke X-vezanih recesivnih bolezni, pri ženskih osebkih, obolenih z X-vezano boleznijo in pri ženskih osebkih, ki so nosilke X-vezane dominantne bolezni. Poseben potencial preiskovanja načina inaktivacije in vpliv le-tega se kaže pri preiskovanju duševnih motenj oz. posebnih nevroloških stanj, katerih vzrok so lahko geni, prisotni na kromosomu X ter pri tistih medicinskih diagnozah, ki so vezane na spol posamezne osebe (moški/ženski) ali vplivajo na njegovo reprodukcijo.

Kromosom X namreč vsebuje mnogo genov, pomembnih za življenje sesalcev, kar je razvidno po velikem številu dednih bolezni, ki jih povzročajo mutacije na kromosomu X. Vsaka celica, ne glede na spol, mora imeti vsaj en kromosom X. Primanjkljaj kromosoma X (monosomija Y) je embrio-letalna sprememba. Pomen kromosoma X se kaže tudi v podatkih, da čeprav kromosom X vsebuje cca 4% vseh genov v humanem genomu, so napake v njegovih genih odgovorne za 10% vseh dednih bolezni, katerim vzrok je sprememba v enem genu (monogenske bolezni) pri človeku (izmed 1 113 opisanih monogenetskih b.).

Zahvala

Avtorica prispevka se zahvaljuje celotnemu kolektivu Laboratorija za medicinsko genetiko UKC maribor, ki so kakorkoli pripomogli k uspešnemu delu, katerega rezultat je objava pričujočega prispevka. Del objavljenih rezultatov je bil opravljen v okviru magistrske naloge Ivane Jurkovič, ki ga opravlja na Biotehniški fakulteti, Oddelku za biologijo, Univerze v Ljubljani.

Literatura

- Williams R., Sex Drives Chromosome Evolution, 19.7 2012. (citirano 3.5 2015) <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/32368/title/Sex-Drives-Chromosome-Evolution/>.
- Sanders R., The story of X — evolution of a sex chromosome, 16. 4 2009, (citirano 3.5. 2015): http://www.berkeley.edu/news/media/releases/2009/04/16_xchrom.shtml.
- Pereza N, Ostojic S., Zgodba o X in Y, (citirano: 3.5.2015) <http://www.zjzpgz.hr/nzl/67/iks.htm>.
- Potrzebowski, L.; Vinckenbosch, N.; Marques, A. C.; Chalmel, F.; Jegou, B.; Kaessmann, H.; Chromosomal Gene Movements Reflect the Recent Origin and Biology of Therian Sex Chromosomes; Plos biology, april 2008, 6, str. 709-716.
- http://wiki.fkkt.uni-lj.si/index.php/Inaktivacija_kromosoma_X.
- Deng, X. D., Berletch, J.B., Nguyen, D.K., Disteche, C. M.: X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease, Nat Rev Genet., [online] 6, (10), 2014, 367-378.
- Arnold, A., P.: Sex chromosomes and brain gender, Nature Reviews, Neuroscience., [online] (5), 2004, 1-8.

8. Puck, Jennifer M., Willard, Huntington F. X Inactivation in Females with X-Linked Disease. *The New England Journal of Medicine*, 1998, letnik 338, str. 325-328.
9. Hysolli E., Wook Jung Y., Tanaka Y., Kim K. in Park I. The lesser known story of X-chromosome reactivation. *Cell Cycle*, 2012, vol. 11, str. 229 -233.
10. Berletch, J.B., Yang, F., Xu, J., Carrel, L. in Disteche, C.M. Genes that escape from X inactivation. *Human genetics*, 2011, letn. 130, št. 2, str. 237-245.
11. Rinn, J. L. in Chang H.Y. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry*, 2012, letnik 81, str. 145-166.
12. Froberg, J. E., Yang L. in Lee J. T. Guided by RNAs: X-inactivation as a model for lncRNA function, *Journal of Molecular Biology*, 2013, vol. 425, št. 19, str. 3698–3706.
13. Lyon, M. F. The Lyon and the LINE hypothesis, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2003, vol. 14, št. 6, str. 313-318.
14. Sirchia, S. M., Ramoscelli, L., Grati, R. F., Barbera, F., Coradini, D., Rossella, F., Porta, G., Lesma, E., Ruggeri, A., Radice, P., Simoni, G. in Miozzo, M. Loss of the Inactive X Chromosome and Replication of the Active X in BRCA1-Defective and Wild-type Breast Cancer Cells, *Cancer Research*, 2005, vol. 65, št. 6, str. 2139-3146.
15. Ørstavik KH. Skewed X inactivation in healthy individuals and in different diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2006 Apr;95(451):24-9. Review.
16. Ross MT et. al.. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005 Mar 17; 434(7031): 325–337.
17. https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chrX%3A67568889%2D67724288&hgsid=610224041_LUhQxQQ0bXqvV5kiaPzPNfDyAVpK.
18. http://www.easynotecards.com/notecard_set/74649.
19. <http://jmg.bmj.com/content/38/7/435>.

Cvetka Grašič Kuhar*

Rak v nosečnosti

POVZETEK

Rak v nosečnosti je na srečo redek pojav. Ker pa se starost nosečnic pomika v pozno rodno dobo (35-45 let), pričakujemo, da bo incidenca še rasla. Med nosečnostjo se lahko pojavi katerikoli rak, daleč najpogostejši pa so rak dojke (0,05-0,1% vseh nosečnosti), maligni melanom, rak ščitnice ter rak debelega črevesa in danke. Pogosto se pri nosečnici z rakom pojavi vprašanje o indukciji splava. Večinoma nosečnosti ni treba prekiniti. Ugotovili so, da splav ne izboljša izida zdravljenja raka. Neoptimalna terapija raka pri materi naredi škodo pri materi in otroku. Zdravljenje raka v nosečnosti se nekoliko razlikuje od zdravljenja izven nosečnosti, saj se moramo izogniti škodljivim vplivom na plod. Odločitev o vrsti zdravljenja raka pri nosečnici je poleg vrste in razširjenosti raka odvisna še od gestacijske starosti ploda. Prvi trimeser razvoja ploda je najbolj občutljivejše obdobje, ker poteka organogeneza. Kirurško zdravljenje je možno v vseh obdobjih nosečnosti. Kemoterapije ne smemo aplicirati v prvem trimestru nosečnosti, nato pa upoštevamo priporočila glede citostatikov. Tarčna zdravila praviloma niso varna med nosečnostjo. Obsevanja med nosečnostjo ne uporabljamo v zdravljenju raka, ker ni varne doze za plod. Morebitno obsevanje preložimo na obdobje po porodu. Celostna obravnava nosečnice z rakom je multidisciplinarna; sodelujejo onkologi različnih strok, vključeni pa so še ginekolog-porodničar in kasneje neonatolog. Če nosečnico zdravimo s kemoterapijo, moramo skrbno načrtovati porod, da ne rodi v obdobju nevtropenije ali trombopenije. Porod naj bo čim bližje polni gestacijski starosti, carski rez se uporablja le ob ginekoloških indikacijah. Bolnico in otroka po porodu skrbno spremljamo. Cilj zdravljenja nosečnice z rakom sta zdrava mati in zdrav dojenček.

Ključne besede: nosečnost, rak, porod, kemoterapija.

Uvod

Starost žensk ob porodu se zvišuje. V letu 1995 je bila ženska ob prvem porodu v povprečju stara 25 let, leta 2015 pa že 29,3 leta¹. Tudi incidenca raka pri ženskah v rodni dobi (15-49 let) narašča. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo v letu 1995 pri ženskah v tem starostnem obdobju 128 primerov raka, v letu 2013 pa že 176². Najpogostejši rak je bil rak dojke (55 bolnic).

Epidemiologija

Rak se pojavi pri 1/1000 nosečnosti³⁻⁵. Zdravljenje raka v nosečnosti je zahtevna klinična situacija. Potrebno je optimalno zdraviti mater, da ima enako preživetje kot izven nosečnosti. Obenem pa je potrebno upoštevati omejitve in nevarnosti, ki jih zdravljenje lahko povzroči na razvijajočem se plodu. Nosečnice je potrebno zdraviti v specializiranih ustanovah, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem in kjer je mogoča multidisciplinarna in obenem individualizirana obravnava (internist onkolog, onkološki kirurg, anesteziolog, porodničar, pediater). V Sloveniji registra nosečnic z rakom nimamo.

Najpogostejši rak v nosečnosti je rak dojke. Rak dojke se pojavi na 1/3.000 do 1/10.000 porodov⁶. Slovenija z okrog 20.000 porodi letno ima 1-2 primera raka dojke v nosečnosti. Med najbolj agresivne rake med nosečnostjo štejemo maligni melanom (0,1-2,8/1.000 porodov). V nosečnosti se namreč dogajajo takšne imunološke spremembe, ki pospešujejo

možnost nastanka melanoma. V nosečnosti se pojavljata tudi rak ščitnice in materničnega vratu. Zdravljenje raka materničnega vratu predstavlja izziv, saj je rak na organu, kjer poteka nosečnost. Med hematološkimi raki je najpogostejši Hodgkinov limfom³⁻⁵.

Diagnoza

Simptome in znake raka, kot so slabost, siljenje na bruhanje, splošna oslabelelost, krvavitev iz vagine, krvavitev iz črevesja, zatrdline v dojkah, pogosto pripisujemo normalni nosečnosti. Diagnostika se začne prepozno in je zaradi tega stadij bolezni ob diagnozi raka lahko višji.

Opredelitev stadija bolezni

Ob diagnozi raka je potrebno oceniti njegovo razširjenost. Opravimo citološko in/ali histološko preiskavo, in oceno razširjenosti bolezni (ali gre za omejen ali razširjen stadij). Med nosečnostjo lahko naredimo rentgenogram pljuč, ultrazvok trebuha in magnetno resonančne preiskave, vendar brez kontrastnega sredstva gadolinija, ki je prehaja placento in je potencialno teratogen. Mamografija se ob ustreznih zaščitah trebuha lahko opravi. Med nosečnostjo pa so prepovedane preiskave, kot so računalniška tomografija (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET) in scintigrafske preiskave skeleta⁶.

Zdravljenje raka v nosečnosti

Zdravljenje je odvisno od vrste raka, stadija raka in gestacijske starosti ploda. Najbolj kritičen za razvoj ploda je prvi trimeser, ko poteka organogeneza. Temeljno pravilo pri zdravljenju nosečnice z rakom je, da jo skušamo zdraviti kot izven nosečnosti⁴. Vedno to ni možno, saj določenih metod

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

zdravljenja v nosečnosti ne smemo uporabljati ali jih lahko uporabljamo varno le v določenem obdobju nosečnosti. Cilj zdravljenja nosečnice z rakom sta zdrava mati in zdrav dojenček. Suboptimalno zdravljenje matere bi bilo tudi slabo za plod. Ob diagnozi raka se pojavi tudi vprašanje ohranitve nosečnosti. Večinoma ni treba prekiniti nosečnosti. Ugotovili so tudi, da splav ne izboljša izida zdravljenja raka. Prekinitev nosečnosti se svetuje v primeru, da gre za prvi trimeser nosečnosti in je potrebno zdravljenje s kemoterapijo. Vprašanje splava je velika etična dilema tudi v primeru neozdravljivega razširjenega raka pri materi ali v primeru znane genetske okvare matere, ki se lahko podeduje pri plodu. Končna odločitev je na strani matere oz. njene družine.

Zdravljenje raka je multidisciplinarno. Obravnava nosečnice in ploda je individualna, prilagojena vrsti raka, stadiju bolezni in gestacijski starosti ploda.

Kirurške metode zdravljenja se lahko uporabljajo v vseh obdobjih nosečnosti, najbolj varno pa v drugem trimestru. Anestetiki niso teratogeni, nekoliko se poveča nevarnost spontanega splava v prvem trimestru nosečnosti. V tretjem trimestru obstaja nevarnost prezgodnjega poroda. Med operacijo je potrebno spremljati fetalni distres, ki se pojavi veliko bolj zgodaj kot maternalni distres. Pri podpornih zdravlilih med anestezijo je potrebna previdnost⁶.

Sistemske zdravljenje s kemoterapijo se ne sme uporabljati v prvem trimestru nosečnosti, ko poteka organogeneza. Kemoterapija v prvem trimestru namreč poveča tveganje spontanega splava in pojavnosti malformacij pri plodu. Tveganje malformacij ob zdravljenju s kemoterapijo je v prvem trimestru 10-20 %, v drugem in tretjem pa 1,3 %. Kot varni oziroma preizkušeni citostatiki med nosečnostjo so se izkazali antraciklini, v zadnjem času pa tudi taksani, predvsem tedenski paklitaksel. Možni zapleti zdravljenja s kemoterapijo na plod so zastoj rasti, prezgodnji razpok plodovih ovojnic, prezgodnji porod, vendar v objavljenih poročilih ni zaznati, da bi bilo teh zapletov več kot med običajnimi nosečnostmi. Antraciklini so kardiotoksični, vendar ni poročil, da bi povzročili kardiotoksičnost na plodu. Seveda pa so možni dolgoročni stranski učinki izpostavljenosti kemoterapiji in utero, ki bi se pokazali šele v odrasli dobi (disfunkcija gonad, zmanjšan fizični in nevrološki razvoj, karcinogeneza ali genske okvare v kasnejših generacijah (teratogeneza))³⁻⁶.

Tarčna zdravila (kot so multikinazni inhibitorji, monoklonska protitelesa in hormonska terapija) v nosečnosti niso varna, ker lahko delujejo na tarče pri razvijajočem se plodu, zato jih ne uporabljamo.

Edina vrsta zdravljenja, ki je v nosečnosti prepovedana, je obsevalno zdravljenje. Ni varne doze za plod, zato s tovrstnim zdravljenjem počakamo na obdobje po porodu ali izberemo drugo metodo zdravljenja. Če plod prejme odmerek 100-150 cGy, se zveča tveganje za malformacije. Če prejme odmerek > 2,5 Gy, praviloma nastanejo pri večini izpostavljenih malformacije. Odmerki > 30 Gy povzročijo splav. Izpostavljenost sevanju v prvih 2 tednih nosečnosti povzroči smrt ploda, v 3.-16. tednu malformacije in zastoj rasti ploda, od 17.-26. tedna tveganje za sterilnost ploda, rak pri plodu ali genetske okvare.⁴

Nadzor razvoja ploda

Ves čas nosečnosti bolnico poleg onkologa pogosto pregleduje ginekolog (UZ ploda za spremljanje morfologije in Dopplerska preiskava umbilikalne arterije). Cilj je donositev (37 tednov gestacijske starosti otroka). Prezgodnji porod vpliva na emocionalni in kognitivni razvoj otroka. Porod je potrebno planirati, da ni v času trombocitopenije ali nevtropenije. S tem zmanjšamo tveganje za zaplete, kot sta krvavitev in sepsa pri materi in novorojenčku. Ob porodu je potreben patološki pregled placente zaradi morebitnih mikrozasevkov, še posebej pri malignem melanomu, ki lahko prehaja na placento in fetus.

Po porodu se vključi specialist neonatolog, ki spremlja novorojenčka. Če rak ni na rodilih, se teži k spontanemu porodu, le izjemoma se naredi carski rez. Pri raku na rodilih se včasih v sosledju s porodom opravi kirurško zdravljenje raka.

Dojenje

Dojenje po porodu je možno le, če bolnica ne bo prejela nobenega dodatnega sistemskega zdravljenja (kemoterapijo, hormonsko ali biološko terapijo). Doji le na zdravi dojki.

Izid zdravljenja raka v nosečnosti

Pregled raziskav, ko so poročale izid zdravljenja najpogostejšega raka v nosečnosti, to je raka dojke, je pokazal, da je bil izid zdravljenja pri 10 raziskavah slabši, pri 9 enak, pri eni pa boljši kot izven nosečnosti. V kolikor bi upoštevali starost in stadij, se izid v nosečnosti ne razlikuje kot izven nosečnosti. Nekoliko slabši izid pa pričakujemo pri ženskah, ki so zbolele za rakom dojke v času dojenja⁷. Izid zdravljenja nosečnic z malignim melanomom v nosečnosti je slabši kot izven nosečnosti, umrljivost je za 50 % višja⁸.

Razvoj otrok izpostavljenih zdravljenju raka in utero

Ob porodu beležijo enako stopnjo prirojenih malformacij kot v splošni populaciji (3 %). Otroci, ki so bili in utero izpostavljeni kemoterapiji z antraciklini, se razvijajo normalno, le pri prezgodaj rojenih je večje tveganje za emocionalne in kognitivne razvojne motnje^{6,9}.

Zaključek

Zdravljenje nosečnice z rakom je zelo zahtevno. Starost nosečnic se zvišuje, raste tudi incidenca raka v rodni dobi. Osnovno pravilo je, da skušamo zdraviti rak kot bi šlo za nenosečo žensko. Zdravljenje nosečnice prilagodimo gestacijski starosti ploda, zato določene tehnike zdravljenja premaknemo na čas po porodu, nekatere pa lahko varno uporabimo tudi v nosečnosti.

Literatura

1. <http://www.irssv.si/demografija/2013-01-10-02-14-29/povprecna-starost-matere-ob-rojstvu-prvega-otroka>.
2. <http://www.slora.si/groba-stopnja>; dostop 28. 12. 2016.
3. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines

- for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–70.
4. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S et al. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. *ESMO Open*. 2016; 1(3): e000016.
 5. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg*. 2004 Nov;70(11):1025-9.
 6. Loibl S, Schmidt A, Gentili O, et al. Breast cancer during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology* 2015; 1(8): 1145-1153.
 7. Raphael J, Trudeau ME. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol* 2015; 22: S8-18.
 8. Byrom L, Olsen C, Knight L, et al. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8):1457-66.
 9. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research* 2014; 16:500.

Mirjam Sepesy Maučec*, Gregor Donaj

Metrike za evalvacijo strojnih prevodov

POVZETEK

Spremljanje napredka strojnega prevajanja je neločljivo povezano z ocenjevanjem kakovosti prevodov. Kako oceniti kakovost prevodov, ki jih je ustvaril program? Ocenjo lahko da usposobljen ocenjevalec. Kljub relativno dobro razviti metodologiji, ki jo v predavanju na kratko predstavimo, pa je tako ocenjevanje še vedno subjektivno, hkrati pa tudi drago, še posebej če želimo s sprotnim ocenjevanjem spremljati napredek strojnega prevajanja. Cenovno ugodnejšo alternativo predstavljajo metrike avtomatskega ocenjevanja kakovosti. V predavanju bomo predstavili nekaj v praksi najbolj uveljavljenih metrik. Posvetili se bomo tudi nekaterim izboljšavam, ki gredo v smeri ocenjevanja prevodov v pregibnem jeziku, med katere sodi tudi slovenščina.

Strojni prevod je le redko uporabljen kot končni produkt, ampak je le vmesna faza prevoda, ki ga prevajalec nato popravi do zelene kakovosti. Temu postopku pravimo popraviljanje strojnih prevodov. Njegova osnovna ideja je pohitritev in pocenitev prevajalskih postopkov. Metrike avtomatskega ocenjevanja kakovosti prevodov si bomo ogledali tudi v luči popraviljanja strojnih prevodov. Predstavili jih bomo kot cenilke napora, potrebnega za popraviljanje strojnega prevoda do zelene kakovosti.

Strojno prevajanje je/bo orodje sedanjosti/prihodnosti, ki lahko prevajalcu olajša delo, le sprejeti ga mora.

Ključne besede: strojno prevajanje, ročna evalvacija, avtomatska evalvacija, metrika.

1. Uvod

Ljudje v današnjem času ustvarjamo velike količine digitalnih vsebin. Po nekaterih ocenah smo samo v zadnjih nekaj letih ustvarili kar 90 % vseh vsebin, ki so nam na voljo. Črpati informacije iz takšne količine podatkov postane za posameznika hitro neobvladljivo. Potrebujemo računalniška orodja, ki so mu pri tem v pomoč [1, 2]. Eno od takih je orodje za strojno prevajanje, ki je še posebej dobrodošlo, če jezika, v katerem je zapisana vsebina, ne poznamo. Po drugi strani pa je lahko uporabno orodje tudi za prevajalca, saj je z njegovo pomočjo v mnogih primerih prevajanje hitreje.

Začetki strojnega prevajanja segajo v petdeseta leta preteklega stoletja, ko so v podjetju IBM javno predstavili prvi sistem strojnega prevajanja. Takrat so verjeli, da bo problem strojnega prevajanja rešen v treh do petih letih. To se je kmalu pokazalo za preveč optimistično napoved, saj je več kot pol stoletja zatem strojno prevajanje še vedno intenzivno raziskovano znanstveno področje, ki še ni ponudilo končne rešitve problema, lahko pa sledimo vztrajnemu napredku, ki je pripeljal strojno prevajanje tudi do komercialne uporabe.

2. Evalvacija strojnih prevodov

Razvoj strojnega prevajanja je neločljivo povezan z ocenjevanjem kakovosti prevodov [3]. Kako dober prevod potrebujemo, je odvisno od konteksta uporabe. Če je prevod namenjen končnemu uporabniku, mora praviloma biti brez napak. Če je pa prevod le vmesna faza v nekem postopku obdelave dokumenta, kot na primer v postopku klasifikacije dokumentov po tematiki, je dovolj že informativni približek originala, ki brez škode lahko vsebuje določene slovnične napake.

Zakaj in kdaj ocenjujemo kakovost prevodov? Evalvacija je potrebna, če želimo med seboj primerjati več sistemov za strojno prevajanje in izbrati nam ustrenejšega. Evalvacijo izvajamo tudi med razvojem novega sistema, da ocenimo izboljšavo ali zaznamo morebiten padec v kakovosti prevajanja.

Pri razmišljanju, o tem kako evalvirati prevode, se srečamo z različnimi problemi. Pravih prevodov je več in ali so vsi »enako dobri«? Kako oceniti dva delno pravilna prevoda, če oba vsebujeta napake, ki se med seboj razlikujejo? So ene napake večje od drugih?

2.1 Ročna evalvacija

Zgodovinsko gledano se je najprej uveljavila ročna evalvacija prevodov, ki so ji, predvsem prevajalci, najbolj zaupali. Pri ročni evalvaciji strokovnjaki ocenjujejo natančnost (ang. adequacy) in pravilnost (ang. fluency) prevodov. Pri natančnosti preverjajo, koliko informacije iz izvirmika je ohranjene v prevodu. Pri tem ocenjevalec najprej prebere prevod, nato pa izvirmik. Ocene so lahko: 1 (kar pomeni vsa informacija), 2 (večina informacije), 3 (delno) 4 (malo) in 5 (nič). Pri ocenjevanju pravilnosti se ocenjuje slovnična pravilnost in jasnost oz. berljivost prevoda. Ocenjevalec presoja,

*Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, Univerza v Mariboru, Koroška c. 46, 2000 Maribor
E-pošta: mirjam.sepesy@um.si, gregor.donaj@um.si

kako naraven je prevod. Pri ocenjevanju pravilnosti ocenjevalec običajno nima na voljo izvirnika. Tudi pri tem ocenjevanju se uporablja skala od 1 do 5, pri čemer 1 pomeni tekoč jezik in 1 nerazumljivo zapisana poved.

Pri ročni evalvaciji iste prevode ocenjuje več strokovnjakov, saj se njihove ocene nemalokrat razlikujejo. Ocene so potem statistično obdelane in podana je končna ocena. Tu pa tiči glavni problem. Takšno ocenjevanje je zamudno in drago, zato so se raziskovalci lotili iskanja cenejše alternative za evalvacijo.

2.2 Strojna evalvacija

Strojno evalvacijo opravi računalnik oz. program. Takšna evalvacija je hitra in poceni, od nje pa pričakujemo, da ima pomen, je konsistentna in pravilna, da torej boljšemu sistemu za prevajanje oz. njegovim prevodom da boljšo oceno.

Pri strojni evalvaciji računalniški program strojni prevod primerja z referenčnim (tj. človeškim) prevodom, ki ga imenuje zlati standard, in na različne načine izračuna stopnjo ujemanja ali stopnjo odstopanja [4].

Najprej se je pri razvoju sistemov za prevajanje uveljavilo računanje natančnosti (ang. precision) in priklica (ang. recall). Natančnost je razmerje med številom pravilno prevedenih besed in dolžino prevoda, priklic pa razmerje med številom pravilno prevedenih besed in dolžino referenčnega prevoda. Slabost tega načina ocenjevanja je, da dobi sistem, ki sicer izbira pravilne besede, a v napačnem vrstnem redu, dobre ocene.

Pri strojnem prevajanju se je v preteklosti uveljavil tudi način ocenjevanja z metriko WER (ang. word error rate), ki izvira iz razpoznavne govora. Temelji na Levenshteinovi razdalji med dvema nizoma. Razdalja je enaka minimalnemu številu potrebnih operacij, da en niz spremenimo v drugega. Operacije pa so: ujemanje, zamenjava, vrivanje in brisanje. Končna ocena je razmerje med številom operacij in dolžino referenčnega prevoda. Pri strojnem prevajanju so metriko dopolnili še z operacijo premik in metriko poimenovali TER (ang. translation error rate).

BLEU je metrika, ki temelji na ujemanju besed in zaporedij besed različnih dolžin. Govorimo o n-gramih, na primer 3-gram je zaporedje treh besed. Metrika vpeljuje tudi kazen za prekratke prevode. Končna ocena je uteženo geometrijsko povprečje delnih ocen. Metrika BLEU je bila prva metrika, ki je omogočala primerjavo z več referenčnimi prevodi. V končni oceni je upoštevana ocena glede na „najbližji“ referenčni prevod.

Pri ocenjevanju prevodov v pregibnih jezikih, med katere sodi tudi slovenščina, se je kot najbolj primerna izkazala metrika METEOR. Kot delni oceni uporablja natančnost in priklic in upošteva le nivo unigramov. Tudi METEOR omogoča primerjavo z več referenčnimi prevodi. Njegova največja prednost pa je, da pri ujemanju upošteva tudi ujemanje v korenu besede in sinonime.

3. Popravljanje strojnih prevodov

Strojni prevodi običajno vsebujejo napake. Nekatere med njimi lahko prevajalec enostavno popravi, določene napake pa od prevajalca zahtevajo več kognitivnega napora. Uporaba strojnega prevajanja je smiselna le, če je popravljanje strojnega prevoda (ang. post-editing machine translation, PEMT) manj

zamudno od prevajanja »od začetka«. Kdaj lahko to pričakujemo? Izkazalo se je, da je še najbolj odvisno od jezikovnega para, v katerem prevajamo, pa tudi od smeri prevajanja, saj je za isti jezikovni par prevajanje v eni smeri lahko mnogo boljše kot v drugi. Na primer prevajanje iz slovenščine v angleščino daje neprimerno boljše rezultate kot prevajanje v obratni smeri [5]. Kvaliteta strojnih prevodov je odvisno tudi od učnega gradiva, ki je bilo uporabljeno pri gradnji prevajalnika, saj večina prevajalnikov temelji na statističnih analizah učnih gradiv. Nenazadnje pa ima pri učinkovitosti strojnega prevajanja pomembno vlogo zahtevnost besedila. Manj zahtevno je besedilo, boljši je prevod in potemtakem zahteva manj popravljanja.

4. Strojno prevajanje v prevajalskem poklicu

Prevajalci se danes soočajo z izredno kratkimi roki, v katerih morajo prevesti dokumente, ki so se običajno pripravljali in pilili več tednov, prevod pa potrebujejo »takoj«. Pritisk je velik, odgovornost prav tako. Strojno prevajanje lahko pospeši prevajalske procese. Seveda ne vedno, odvisno je od zahtevnosti vsebine. Če je le-ta dovolj podobna vsebinam, na katerih se je učil prevajalnik, je lahko prevod zelo dober, če pa močno odstopa, je lahko strojni prevod neuporaben.

Zanimalo nas je, kako je strojno prevajanje sprejeto v prevajalskih krogih. S tem namenom smo pobrskali po forumih in našli tako negativne kot pozitivne komentarje. Navedimo najprej nekaj negativnih:

- *»Prevajalec, ki ima rad svoj poklic in z veseljem prevaja besedila, mora zavriniti vsakršno povezavo s stojnim prevajanjem.«*
- *»Strojnemu prevajanju se upiram kolikor je le mogoče, saj je prevajanje moja strast.«*
- *»Zavračam popravljanje strojnih prevodov. "Braincrafted translations only, PEMT nein danke!"«*
- *»Nikakor ne nameravam učiti stroja, kako naj me nadomesti.«*
- *»Dobro bi bilo, ko bi vsi prevajalci ustrezno spoštovali svoj poklic.«*

Iz komentarjev je razvidno, da je eden od vzrokov za negativne odzive strah pred ogroženostjo prevajalskega poklica. Manj je komentarjev, ki bi kazali na neuporabnost strojnega prevajalnika.

Poglejmo še pozitivne komentarje:

- *»Ko imam na voljo malo čas in besedila niso zahtevna, mi je strojno prevajanje v veliko pomoč, saj mi popravljanje strojnih prevodov vzame manj časa.«*
- *»Strojno prevajanje uporabljam že 15 let. Premišljena uporaba mi prihrani veliko tipkanja.«*
- *»Strah, da bi prevajalniki nadomestili človeka, je odveč. Lahko so koristen pripomoček prevajalcu.«*
- *»Iz izkušenj lahko povem, da mi strojno prevajanje razbremeni misli. Posledično delam hitreje in se lahko bolj skoncentriram na zahtevnejše odseke prevoda.«*

Z gotovostjo trdimo, da je strojno prevajanje orodje prihodnosti, s pomočjo katerega bodo prevajalci urejali

prevedene dokumente in jih slogovno ter pomensko prilagajali značilnostim ciljnega jezika. Predvsem zato, da bi lahko prevajalci v prihodnosti ugodili hitrim in vse obsežnejšim zahtevam po kakovostnem prevajanju, bodo morali najti način, kako strojno prevajanje vključiti v svoje delovne procese. Spreminjanje delovnih procesov zahteva čas, nova znanja in predvsem potrpljenje. Šele ko je nov delovni proces utečen, se pokažejo njegove prednosti.

5. Zaključek

Prihodnost prevajalskega poklica je vsekakor prepletena s tehnologijam [6]. Strojni prevajalniki profesionalnih prevajalcev ne bodo izpodrinili. Eden od glavnih razlogov je tudi ta, da prevajalnik ne nosi odgovornosti za kvaliteto in predvsem za vsebinsko ustreznost prevoda. Tudi prevajanje leposlovja je in bo v domeni prevajalcev. Pri prevajanju tehnične dokumentacije, pravnih besedil ipd. pa je strojni prevajalnik lahko koristen pripomoček, ki prevajalca »odreši« suhoparnega in ponavljajočega prevajanja istih oz. podobnih povedi. Nenazadnje je prevajalnik dobrodošlo orodje vsakemu, ki potrebuje informativne približke prevodov iz jezika, ki ga ne razume in jih potrebuje takoj.

Literatura

1. Uszkoreit, Hans: Language Technology. A First Overview. Dostopno na spletnem naslovu: <http://www.dfki.de/~hansu/LT.pdf>, [28.3.2016].
2. Krek, Simon: Slovenski jezik v digitalni dobi, Zbirka bela knjiga, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
3. Han, A.L.F.; Wong, D.F. Machine Translation Evaluation: A Survey. *arXiv preprint arXiv:1605.04515*, 2016.
4. Verdonik, D.; Sepesy Maučec, M. O avtomatski evalvaciji strojnega prevajanja. *Slovenščina 2.0: empirične, aplikativne in interdisciplinarne raziskave*, 2013, 1(1), 111-133.
5. Sepesy Maučec, Mirjam, Kačič, Zdravko. Statistical machine translation from Slovenian to English. CIT, ISSN 1330-1136, Mar. 2007, vol. 15, no. 1, str. 47-59.
6. Vintar, Š. Sodobne prevajalske tehnologije in prihodnost prevajalskega poklica. *Uporabna informatika*, 2013, 21 (4), 221-227.

Iztok Palčič*

Faze ustvarjanja vrednosti v slovenskih proizvodnih podjetjih

POVZETEK

V prispevku smo se osredotočili na faze ustvarjanja vrednosti v slovenskih proizvodnih podjetjih. Vrednostna veriga proizvodnega podjetja se lahko začne v fazi raziskav in razvoja (R&R) izdelkov ter poteka preko konstruiranja ter dizajna, proizvodnje, montaže, distribucije in do zaključnih prodajnih aktivnosti. Zanimalo nas je, kako pogosto naša proizvodna podjetja vključujejo R&R v svojo vrednostno verigo. Prav tako nas je zanimalo v kaki meri proizvodna podjetja izvajajo R&R in proizvodne aktivnosti pri sebi in v kaki meri jih prepuščajo zunanjim partnerjem (outsourcing) ter kako te odločitve vplivajo na izbrane značilnosti podjetij. Rezultati kažejo, da različni nivo vključevanja R&R ter proizvodnih aktivnosti v lastno vrednostno verigo vpliva na določene značilnosti proizvodnih podjetij.

Ključne besede: vrednostna veriga, raziskave in razvoj, proizvodnja, proizvodno podjetje.

1. Uvod

Današnja proizvodna podjetja se soočajo z velikimi pritiski zaradi globalne konkurence, zato morajo za zagotavljanje svojega obstoja biti zelo fleksibilna. Fleksibilnost proizvodnje je pomemben vir konkurenčne prednosti zaradi vedno spreminjajočih se potreb strank (Boyer in Lewis, 2002; Rosenzweig in Roth, 2004; Ward et al., 2007; Hallgren et al., 2011). Po mnenju Scherrer-Rathje et al. (2014) se fleksibilnost doseže z rabo naprednih tehnologij in oddajanjem dela svojih aktivnosti zunanjim izvajalcem (t. i. outsourcing). Fleksibilnost s pomočjo outsourcinga-a se je razmahnila skoraj izključno zaradi napredka v informacijskih sistemih in informacijski tehnologiji.

Raziskave kažejo, da outsourcing prinaša različne rezultate (Verwaal, 2017). Ettlie in Sethuraman (2002) ter Kremic et al. (2006) izpostavljajo negativne učinke outsourcinga, medtem ko Lau in Zhang (2006), Kamien in Li (1990), Bresnen in Fowler (1994), Embleton in Wright (1998) ter Beaumont in Sohal (2004) kažejo pozitiven vpliv outsourcinga na fleksibilnost. Posledično lahko sklepamo, da je v raziskavah o učinkih outsourcinga jasno razvidna vrzel, pa tudi vrednotenje teh učinkov, pozitivnih ali negativnih, ni dovolj jasno. Größler et al. (2013) trdijo, da ni dovolj raziskav, ki temeljijo na empirični raziskavi outsourcinga, in da jih je večina izvedenih v razvitih državah, kjer prevladujejo raziskave na osnovi študij primerov. Kakabadse in Kakabadse (2002) trdita, da so ZDA bolj odprte za outsourcing, medtem ko je Evropa manj odprta in bolj osredotočena na doseganje ekonomije obsega, medtem ko je Japonska povsem konzervativna v smislu outsourcinga. Größler et al. (2013) prav tako trdijo, da podjetja na nastajajočih trgih

izvajajo outsourcing zaradi pomanjkanja usposobljenosti kadrov, medtem ko podjetja v razvitih državah na ta način znižujejo stroške. Tako v manj kot v bolj razvitih gospodarstvih podjetja na lokalni ravni izvajajo outsourcing, da bi povečala svoje proizvodne zmogljivosti.

Outsourcing je opredeljen kot sklepanje pogodb z zunanjim partnerjem pri pogodbenih aktivnostih. Izvira iz nasveta Porterja (1998), da bi oddali drugim partnerjem vse nebitvene dejavnosti, vendar se je kasneje outsourcing uveljavil tudi v osnovnih aktivnostih podjetja (Sinnott, 2006). V outsourcing podjetja ne dajejo zgolj svojih osnovnih aktivnosti, ampak tudi raziskave in razvoj (R&R), inženiring, trženje, nadzor kakovosti, upravljanje človeških virov, logistiko, vzdrževanje opreme in informacijske tehnologije ipd. Po besedah Hätonena in Erikssona (2009) so prevladujoči razlogi za outsourcing znižanje stroškov, iskanje kompetenc ali večja fleksibilnost.

V našem prispevku smo se osredotočili predvsem na osnovno aktivnost proizvodnih podjetij – t. j. proizvodne aktivnosti in pa na R&R aktivnosti. Te aktivnosti so faze v verigi dodajanja vrednosti v proizvodnem podjetju, pri čemer tudi za njih velja, da jih lahko podjetja v celoti izvajajo sama, ali pa jih delno oziroma v celoti predajajo zunanjim izvajalcem (outsourcing). Uvodu pričujočega prispevka sledi opis raziskovalnega okolja in metodologije. V tretjem poglavju predstavljamo osnovne informacije o tem, kako pogosto se slovenska proizvodna podjetja poslužujejo outsourcinga. V četrtem poglavju smo ugotavljali, kakšen vpliv ima stopnja outsourcinga na izbrane značilnosti proizvodnih podjetij. V zaključku smo povzeli glavne ugotovitve in smernice za naprej.

2. Anketa o proizvodni dejavnosti v Evropi

Osnova za naše izsledke je bila anketa o proizvodni dejavnosti. Originalni naziv ankete je European Manufacturing Survey (EMS). Prvič smo anketno raziskavo izvedli leta 2003/04, ponovili smo jo v letih 2006-07, 2009-10, 2012/13 in nazadnje v letih 2015/16. Koordinator celotnega projekta je slovit Fraunhoferjev inštitut iz Nemčije. Anketa zajema poleg

Univerza v Mariboru, Fakulteta za strojništvo
E-naslov: iztok.palcic@um.si

Nemčije in Slovenije še Avstrijo, Švico, Francijo, Hrvaško, Dansko, Nizozemsko, Španijo, Rusijo, Švedsko, Veliko Britanijo, Češko in Finsko. Obsežni vprašalnik pošiljamo v proizvodna podjetja, ki imajo vsaj 20 zaposlenih. Na anketo odgovarjajo proizvajalci strojev in opreme, proizvajalci končnih izdelkov iz kovinsko-predelovalne industrije, proizvajalci plastičnih in gumenih izdelkov in podjetja, ki sodijo v elektro industrijo. V Sloveniji je v letu 2009 na anketo odgovorilo 71 podjetij, v letu 2012 89 podjetij, kar je pomenilo v obeh primerih stopnjo odziva nekaj čez 11 %. V zadnji iteraciji je na anketo odgovorilo 91 podjetij, kar je predstavljalo 12,4 % stopnjo odziva. Če izločimo iz odgovorov podjetja s področja tekstila in obutve, smo prejeli 85 odgovorov iz pretežno kovinsko-predelovalne industrije ter industrije umetnih mas, kar predstavlja 13 % stopnjo odziva.

Če pogledamo podjetja, ki so vrnila izpolnjen vprašalnik v letu 2016, je bilo 25 % malih, 56 % srednjih in 19 % velikih podjetij. Največ odgovorov smo dobili iz skupin proizvajalcev izdelkov iz umetnih mas in gume, proizvajalcev kovinskih izdelkov, proizvajalcev strojev in druge opreme ter proizvajalcev motornih vozil. Rezultate ankete bomo v tem prispevku ponazorili z deskriptivno statistiko.

Rezultate ankete posredujemo v posameznih državah lokalnim in nacionalnim vladnim institucijam ter jih

predstavljamo na najrazličnejših dogodkih, konferencah, srečanjih ter v obliki strokovnih prispevkov. V anketi sprašujemo podjetja o proizvodnih strategijah, rabi tehniških in organizacijskih inovacij, o smotni rabi energije, o storitvah, ki jih nudijo podjetja zraven izdelkov, uporabi projektnega načina dela v podjetjih, selitvi proizvodnje, tipih proizvodnje in izdelkov, konkurenčnih kriterijih, kvalifikacijah in izobrazbi zaposlenih itd. Zbiramo tudi podatke o produktivnosti, fleksibilnosti, kakovosti, donosih ipd.

3. Proizvodna podjetja glede na faze ustvarjanja vrednosti

Rezultati pričujočega prispevka so pretežno vezani na vprašanje iz naše raziskave, v katerem smo proizvodna podjetja spraševali o nivoju, do katerega izvajajo ponujene faze ustvarjanja vrednosti za njihov ključni izdelek znotraj svojega podjetja (Slika 1.).

1.5 Do katerega nivoja izvajate spodaj podane faze ustvarjanja vrednosti za vaš ključni izdelek znotraj vašega podjetja?
 Prosimo označite za vsako fazo, do katerega nivoja jo izvajate znotraj podjetja in ne preko zunanjih organizacij.
 Prav tako označite, če katera izmed navedenih faz ni del ustvarjanja vrednosti za vaš ključni izdelek.

Delež lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti	Faza ustvarjanja vrednosti					
	R&R	Konstruiranje/ Dizajn	Proizvodnja/ procesiranje/recikiranje	Montaža	Vzdrževanje/ nudenje storitev	Pakiranje/ Distribucija
velik delež znotraj podjetja (>85%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pomemben delež znotraj podjetja (25 do 85%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
majhen delež znotraj podjetja (<25%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ni potrebno za ustvarjanje našega ključnega izdelka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Slika 1. Vprašanje o ustvarjanju vrednosti v slovenskih proizvodnih podjetjih.

Kot je razvidno iz slike 1 smo proizvodna podjetja razdelili v 4 skupine glede na delež lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti:

1. skupina – podjetja s pretežno lastnimi aktivnostmi (»in-house«) (nad 85 % aktivnosti znotraj podjetja).

2. skupina – podjetja s pomembnim deležem aktivnosti znotraj podjetja (med 25 in 85 % v podjetju).

3. skupina – podjetja, ki aktivnosti pretežno prepustijo zunanjim partnerjem (outsourcing) (do 25 % v podjetju).

4. skupina – podjetja, ki aktivnosti nimajo ali ne potrebujejo.

Na osnovi te delitve smo oblikovali skupine podjetij posebej za R&R aktivnosti in proizvodne aktivnosti. Pogledali smo tudi aktivnosti vezane na konstruiranje ter dizajn, v tem prispevku pa ne obravnavamo preostalih treh področij montaža, vzdrževanje in nudenje storitev ter pakiranje in distribucija.

Proizvodna podjetja smo razdelili v 4 skupine glede na delež lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti glede na R&R

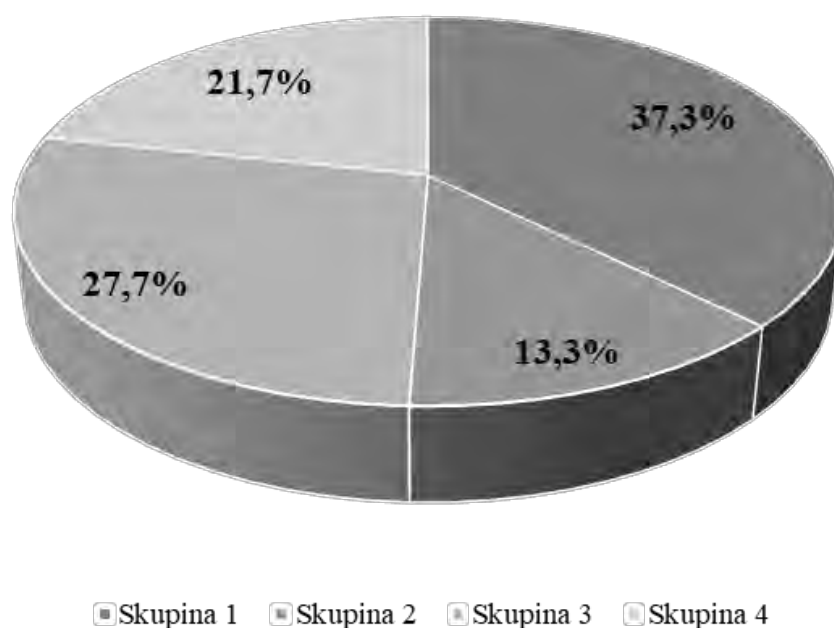
aktivnosti. V vseh skupinah je bil prisoten dovolj velik delež podjetij, ki je omogočal nadaljnje analize.

1. skupina – podjetja s pretežno lastnimi R&R aktivnostmi (in-house) (nad 85 % aktivnosti znotraj podjetja).

2. skupina – podjetja s pomembnim deležem R&R aktivnosti znotraj podjetja (med 25 in 85 % v podjetju).

3. skupina – podjetja, ki R&R aktivnosti pretežno prepustijo zunanjim partnerjem (outsourcing) (do 25 % v podjetju).

4. skupina – podjetja, ki R&R aktivnosti nimajo ali ne potrebujejo.



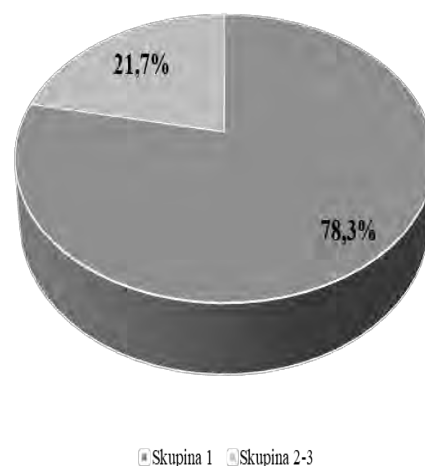
Slika 2. Delež podjetij po skupinah glede na R&R aktivnosti

Slika 2. prikazuje, da ima skoraj 80 % proizvodnih podjetij R&R aktivnosti, pri čemer ima dobra tretjina proizvodnih podjetij celoten obseg R&R aktivnosti pri sebi. Dobrih 13 % odstotkov podjetij ima pretežni delež R&R aktivnosti pri sebi, deloma pa te aktivnosti za njih izvajajo v drugih delih podjetja ali zunanji partnerji. Dobra četrtina podjetij je takih, ki R&R aktivnosti sicer potrebujejo, ampak jih izvajajo za njih pretežno drugje. Ko smo pripravili razporeditev podjetij po skupinah še za področje konstruiranja in dizajna, smo ugotovili, da je distribucija relativno podobna, pri čemer je proizvodnih podjetij brez faze konstruiranja oz. dizajna samo še 12 %.

Proizvodna podjetja smo razdelili v 2 skupini glede na delež lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti glede na proizvodne aktivnosti. Ker gre za proizvodna podjetja, ni bilo predstavnikov 4. skupine, ker pa je bil delež podjetij iz 2. in 3. skupine majhen, smo ga združili v eno skupino.

1. skupina – podjetja s pretežno lastnimi proizvodnimi aktivnostmi (nad 85 % aktivnosti znotraj podjetja).

2. in 3. skupina – podjetja s pomembnim oziroma manjšim deležem proizvodnih aktivnosti ter aktivnosti znotraj podjetja (med 25 in 85 % v podjetju oziroma vsaj do 25 %).



Slika 3. Delež podjetij po skupinah glede na proizvodne aktivnosti.

Slika 3. prikazuje, da je delež podjetij, ki imajo v veliki meri ali v celoti proizvodne aktivnosti pri sebi zelo velik, skoraj 80 %. Samo 4 % podjetij je bilo takšnih, ki so imela pretežni del proizvodnje v »outsourcingu«, 18 % je bilo takih, ki so imela med 25 % in 85 % proizvodnje pri sebi (skupaj torej 2. in 3. skupina 21,7 %).

4. Razlike med podjetji glede na delež lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti

Proizvodna podjetja so v raziskavi ocenila, kateri izmed 6-ih ponujenih konkurenčnih kriterijev so za njih najbolj pomembni. Odločali so se med ceno izdelka, kakovostjo izdelka, inovativnostjo izdelka, prilagodljivostjo željam kupca,

pravočasno dobavo in nudenjem na izdelek vezanih storitev. Konkurenčne kriterije so rangirali z ocenami od 1 do 6, pri

čemer je bila ocena 1 najbolj pomemben konkurenčni kriterij. Tabeli 1 in 2 prikazujeta rezultate za oba obravnavana primera

Tabela 1. Delež lastnih R&R aktivnosti in pomembnost konkurenčnih kriterijev

Skupina podjetij	Cena izdelka	Kakovost izdelka	Inovativnost izdelka	Prilagodljivost željam kupca	Pravočasna dobava	Storitve
1. skupina	3,85	2,37	3,70	2,63	3,37	5,07
2. skupina	3,67	2,11	4,11	3,22	3,44	4,44
3. skupina	2,67	2,38	5,14	2,62	3,10	5,10
4. skupina	3,93	2,29	5,00	2,21	2,93	4,64

Tabela 2. Delež lastnih proizvodnih aktivnosti in pomembnost konkurenčnih kriterijev

Skupina podjetij	Cena izdelka	Kakovost izdelka	Inovativnost izdelka	Prilagodljivost željam kupca	Pravočasna dobava	Storitve
1. skupina	3,47	2,14	4,42	2,70	3,35	4,91
2. in 3. skupina	3,57	3,07	4,50	2,29	2,64	4,93

Tabela 1. prikazuje, da je za proizvodna podjetja v splošnem najbolj pomemben konkurenčni kriterij kakovost izdelkov, na drugem mestu pa je prilagodljivost željam kupca. Cena izdelka je šele na četrtem mestu. Ugotovimo lahko, da je za podjetja, ki nimajo R&R aktivnosti, prilagodljivost željam kupca praktično enako pomemben konkurenčni kriterij kot je kakovost izdelka. Prav tako lahko ugotovimo, da je konkurenčni kriterij inovativnost izdelka v podjetjih z malo lastnimi ali celo brez R&R aktivnosti, vse manj pomemben konkurenčni kriterij.

Tabela 2. ponuja še nekoliko bolj zanimive rezultate. V njej opazimo, da je za proizvodna podjetja, ki imajo proizvodnjo večinoma pri sebi, najbolj pomemben konkurenčni kriterij kakovost izdelka, za ostala proizvodna podjetja pa prilagodljivost željam kupcem (tudi pravočasna dobava je pred kriterijem kakovost izdelka). Očitno dejstvo, da nimaš pravega nadzora nad proizvodnjo, vpliva na zmožnost zagotavljanja kakovosti izdelka.

Proizvodna podjetja smo tudi prosili, naj ocenijo, katera področja inovativnosti so najbolj pomembna za njihovo podjetje. Izbirali so med razvojem in nudenjem na izdelek vezanih storitev, uvedbo novih organizacijskih konceptov, uvedbo tehničnih inovacij v proizvodnem procesu in razvojem novih izdelkov. Področja inovativnosti so rangirali z ocenami od 1 do 4, pri čemer je bila ocena 1 najbolj pomembno področje. Tabeli 3 in 4 prikazujeta rezultate za oba obravnavana primera.

V tabeli 3. lahko vidimo, da je za podjetja, ki imajo R&R aktivnosti v celoti ali pretežno pri sebi, najbolj pomembno področje inovativnosti vezano na razvoj novih izdelkov. V 3. in 4. skupini podjetij pa je najbolj pomembno področje uvajanje različnih tehniških inovacij v proizvodnem podjetju. Če pogledamo še tabelo 4, potem se rang pomembnosti spremeni, saj so tehnične inovacije v proizvodnem procesu najbolj pomembno področje v podjetjih, ki imajo proizvodnjo v celoti ali pretežno pri sebi.

Tabela 3. Delež lastnih R&R aktivnosti in pomembnost področij inovativnosti

Skupina podjetij	Razvoj in nudenje na izdelek vezanih storitev	Novi organizacijski koncepti	Tehnične inovacije v proizvodnem procesu	Razvoj novih izdelkov
1. skupina	2,97	3,59	2,07	1,38
2. skupina	2,67	2,89	2,67	1,78
3. skupina	2,84	2,81	1,77	2,58
4. skupina	2,79	3,14	1,64	2,43

Tabela 4. Delež lastnih R&R aktivnosti in pomembnost področij inovativnosti.

Skupina podjetij	Razvoj in nudenje na izdelek vezanih storitev	Novi organizacijski koncepti	Tehnične inovacije v proizvodnem procesu	Razvoj novih izdelkov
1. skupina	2,93	3,21	1,82	2,04
2. in 3. skupina	2,53	3,13	2,20	2,13

V nadaljevanju bomo prikazali še odnos med deležem lastnih aktivnosti v procesu ustvarjanja vrednosti in nekaj

specifičnimi značilnostmi podjetij. Oboje prikazujeta tabeli 5. in 6.

Tabela 5. Delež lastnih R&R aktivnosti in izbrane značilnosti proizvodnih podjetij.

Skupina podjetij	Delež zaposlenih z visoko izobrazbo [%]	Delež zaposlenih v R&R sektorju [%]	Uvedba novih izdelkov na tržišče v zadnjih treh letih [%]	Proizvodnja izdelkov, ki jih ponuja podjetja več kot 10 let [%]	Delež letnih prihodkov za R&R aktivnosti [%]
1. skupina	21,97	13,38	84	100	4,7
2. skupina	17,20	10,56	55	82	2,6
3. skupina	16,64	5,28	35	78	2,7
4. skupina	13,38	1,38	44	100	0,3

Tabela 6. Delež lastnih proizvodnih aktivnosti in izbrane značilnosti proizvodnih podjetij.

Skupina podjetij	Delež zaposlenih z visoko izobrazbo [%]	Delež zaposlenih v R&R sektorju [%]	Uvedba novih izdelkov na tržišče v zadnjih treh letih [%]	Proizvodnja izdelkov, ki jih ponuja podjetja več kot 10 let [%]	Delež letnih prihodkov za R&R aktivnosti [%]
1. skupina	16,49	5,05	58	91	3,0
2 in 3. skupina	21,88	7,12	50	94	2,5

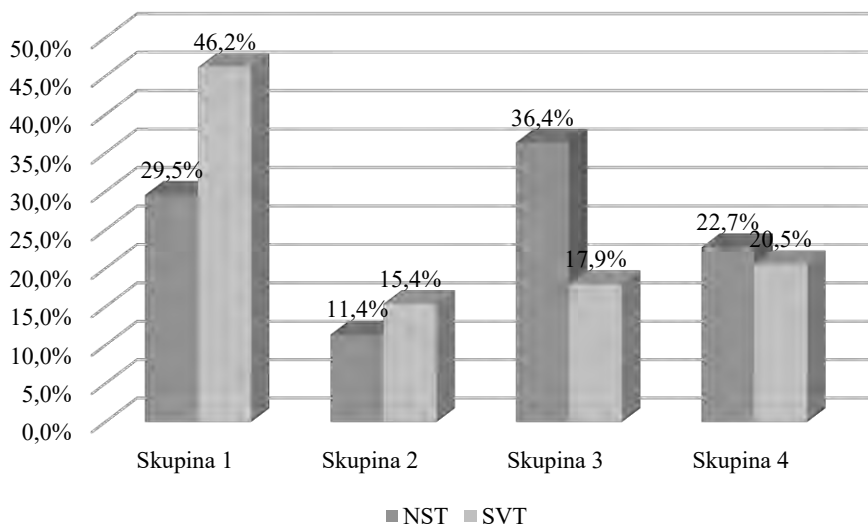
Prva značilnost, ki smo jo opazovali, je delež zaposlenih v proizvodnem podjetju, ki imajo visoko izobrazbo. V tabeli 5 vidimo jasno povezavo med tem, koliko R&R aktivnosti ima podjetje pri sebi, in deležem zaposlenih z visoko izobrazbo. Manj lastnih R&R aktivnosti pomeni tudi nižji delež visoko izobraženih kadrov. Nekaj podobnega lahko zasledimo tudi v tabeli 6, kjer je delež zaposlenih z visoko izobrazbo večji v podjetjih, kjer je več proizvodnih aktivnosti v »outsourcingu«. To kaže na dejstvo, da ta proizvodna podjetja držijo več R&R pri sebi. Zelo podobna slika je pri vprašanju o tem, koliko kadrov je zaposlenih v R&R sektorju v podjetju, in kolikšen delež letnih prihodkov vlaga podjetje v R&R aktivnosti. Odgovora na ti vprašanji pojasnimo na identičen način kot odgovor o deležu visoko izobraženih kadrov.

Sposobnost podjetij, da uvajajo nove izdelke na tržišče, smo ugotavljali tako, da smo podjetja povprašali, ali so v obdobju od 2012 do 2015 na trg uvedla nov izdelek. Tabela 5 jasno nakazuje, da je delež podjetij, ki so v obdobju treh let uvedla nov izdelek na tržišče, večji v skupini podjetij, ki imajo lasten R&R. Delež lastne proizvodnje nima večjega vpliva na sposobnost uvajanja novih izdelkov na tržišče. Podjetja smo tudi vprašali, ali še zmeraj proizvajajo izdelke, ki jih imajo v proizvodnem

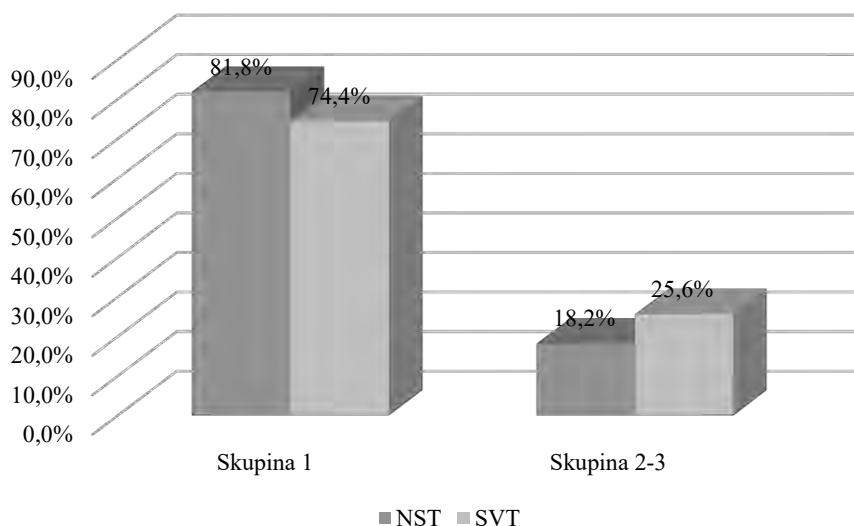
programu 10 let ali več. Dobili smo nekoliko presenetljiv rezultat v tabeli 5, kjer naša proizvodna podjetja, ki imajo lasten R&R še zmeraj proizvajajo tudi 10 in več let stare izdelke. V splošnem več kot 80 % slovenskih proizvodnih podjetij še zmeraj proizvaja izdelke, ki so 10 ali več let v njihovem proizvodnem programu. Ta številka sicer ni višja kot npr. Avstriji ali Nemčiji.

Proizvodna podjetja smo razdelili glede na tehnološko intenzivnost panog, ki jim pripadajo. Proizvodna podjetja smo razdelili glede na OECD-jevo klasifikacijo nizko-, srednje- in visokotehnoloških industrij v skladu z NACE Rev. 2 klasifikacijo. Naš vzorec smo razdelili v dve skupini:

- skupina nizko-srednje tehnološke industrije – NST, ki vključuje podjetja iz nizko tehnoloških industrij in srednje-nizko tehnoloških industrij – NACE kode 22, 23, 24, 25 in 32. Teh podjetij je bilo 54 %.
- skupina srednje-visoke tehnološke industrije – SVT, ki vključuje podjetja iz srednje-visoko tehnoloških industrij in visoko tehnoloških industrij – NACE kode 26, 27, 28, 29 in 30. Teh podjetij je bilo 46 %.



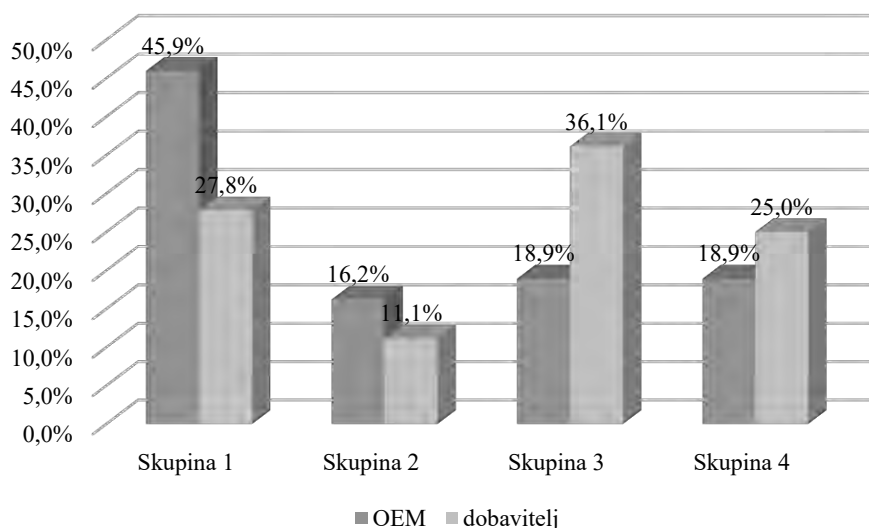
Slika 4. Značilnosti podjetij glede na lastne R&R aktivnosti ter tehnološko intenzivnost panoge.



Slika 5. Značilnosti podjetij glede na lastne proizvodne aktivnosti ter tehnološko intenzivnost panoge.

Slika 4. jasno prikazuje, da je delež podjetij, ki imajo v celoti ali vsaj pretežno R&R aktivnosti pri sebi, neprimerno višji v SVT industrijah. V teh industrijah so R&R aktivnosti še bolj pomembne pri razvoju novih izdelkov, ki so bolj kompleksni in imajo višjo dodano vrednost. Razmerje se seveda obrne v skupinah 3 in 4, kjer podjetja iz NST pogosteje dajo R&R

aktivnosti v veliki meri ali v celoti ven ali pa jih sploh nimajo. Slika 5 prikazuje, da je delež podjetij, ki imajo proizvodne aktivnosti v celoti pri sebi nekoliko višji za proizvodna podjetja iz NST industrije, medtem ko se proizvodna podjetja iz SVT industrije pogosteje odločijo za outsourcing proizvodnje.



Slika 6. Značilnosti podjetij glede na lastne R&R aktivnosti ter status končnega proizvajalca (OEM) oziroma dobavitelja.

Našo analizo smo dopolnili z opazovanjem rabe tehnologij in organizacijskih konceptov glede na dejstvo, ali je proizvodno podjetje proizvajalec končnih izdelkov (OEM) ali dobavitelj. V raziskavi je bilo obojih podjetij 50 %. Slika 6 prikazuje, da je delež podjetij, ki imajo v celoti R&R aktivnosti pri sebi, mnogo

višji pri končnih proizvajalcih kot pri dobaviteljih, ali obratno dobavitelji mnogo raje prepustijo del svojih R&R aktivnosti drugim, ali jih celo nimajo. To jasno nakazuje, da dobavitelji pogosto zgolj opravljajo proizvodne aktivnosti za svoje kupce.

5. Diskusija in zaključki

Rezultati naše raziskave so pokazali nekaj zanimivih in pomembnih povezav med odločitvijo podjetja, v kolikšni meri držati pri sebi R&R aktivnosti in proizvodne aktivnosti, ter izbranimi značilnostmi podjetij. Kakovost izdelka je danes očitno pglavitni konkurenčni kriterij podjetja ne glede na delež R&R aktivnosti, ki jih podjetja izvaja. Na vsak način veseli dejstvo, da ima polovica proizvodnih podjetij pretežni delež R&R aktivnosti pri sebi. Za ta podjetja je inovativnost pri razvoju izdelka in sposobnost razvoja novih izdelkov ključnega pomena. Taka podjetja imajo tudi večji delež visoko izobraženih kadrov in vlagajo večji delež svojih prihodkov v R&R aktivnosti. Za podjetja, ki se predvsem posvečajo proizvodnim aktivnostim, je zelo pomembno vlaganje v tehniške inovacij v proizvodnem procesu.

Odnos med stopnjo outsourcinga R&R in proizvodnih aktivnosti smo pogledali še glede na nekaj dodatnih značilnosti. Zanimala nas je tudi povezava s tem, kakšna je kompleksnost izdelkov, ki jih proizvodna podjetja proizvajajo. Opredelili smo tri vrste izdelkov glede na kompleksnost, oceno kompleksnosti izdelkov so podala podjetja sama enostavni izdelki (manj sestavnih delov, različnih materialov, konvencionalne tehnologije), srednje kompleksni izdelki (npr. črpalke, večje število delov in uporabljenih tehnologij, enostavna montaža) in kompleksni izdelki (npr. stroji, veliko število komponent, materialov, uporabljenih tehnologij, zahtevna montaža). Pglavitna ugotovitev je bila, da proizvodna podjetja, ki imajo R&R aktivnosti v celoti ali pretežno pri sebi redkeje proizvajajo enostavne izdelke.

Velikost podjetja ni imela izrazitega vpliva na outsourcing R&D aktivnosti, pri proizvodnih aktivnostih pa smo ugotovili, da so podjetja, ki obdržijo proizvodne aktivnosti pri sebi v

povprečju večja od podjetij, ki del proizvodnje predajo zunanjim izvajalcem. Zadnja povezava, ki smo jo raziskovali, je bila vpliv outsourcing na poslovno uspešnost podjetij, ki smo jo opazovali s pomočjo kazalnika stopnja donosa od prodaje (return on sales – ROS). Ugotovili smo, da praktično ni bilo razlik med vsemi štirimi skupinami podjetij glede na vključevanje R&R aktivnosti v svojo vrednostno verigo. Zelo podobno je bilo pri obeh skupinah proizvodnih aktivnosti. Iz tega lahko sklepamo, da podjetja, ki sicer nimajo lastnih R&R aktivnosti, še vedno posedujejo poslovni model, ki jim omogoča razvoj in poslovanje podjetja.

Ne glede na zadnjo ugotovitev, da stopnja outsourcinga ne vpliva neposredno na finančno uspešnost podjetij, smo ugotovili kar nekaj povezav med outsourcingom in značilnostmi podjetij, ki lahko menedžmentu pomagajo pri strateških odločitvah. Povzeli smo jih v tem poglavju. V prihodnosti bomo našo raziskavo razširili še na druge države znotraj našega konzorcija s ciljem primerjave stanja v slovenskih proizvodnih podjetjih v primerjavi z zahodnoevropskimi in vzhodnoevropskimi državami.

Literatura

1. Beaumont, N.; Sohal, A. Outsourcing in Australia. *International Journal of Operations & Production Management* **2004**, 24/7, 688-700.
2. Bresnen, M.; Fowler, C. The organizational correlates and consequences of subcontracting: evidence from a survey of South Wales businesses. *Journal of Management Studies* **1994**, 31/6, 847-864.

3. Boyer, K.K.; Lewis, M.W. Competitive priorities: investigating the need for trade-offs in operations strategy. *Production and Operations Management* **2002**, 11/1, 9-20.
4. Embleton, P.R.; Wright, P.C. A practical guide to successful outsourcing. *Empowerment in Organizations* **1998**, 6/3, 94-106.
5. Ettlie, J.E.; Sethuraman, K. Locus of supply and global manufacturing. *International Journal of Operations & Production Management* **2002**, 22/3, 349-370.
6. Größler, A.; Laugen, B.T.; Arkader, R.; Fleury, A. Differences in outsourcing strategies between firms in emerging and in developed markets. *International Journal of Operations & Production Management* **2013**, 33/3, 296-321.
7. Hallgren, M.; Olhager, J.; Schroeder, R.G. A hybrid model of competitive capabilities. *International Journal of Operations & Production Management* **2011**, 31/5, 511-526.
8. Hätonen, J.; Eriksson, T. 30 years of research and practice of outsourcing – exploring the past and anticipating the future. *Journal of International Management* **2009**, 15/2, 142-55.
9. Kakabadse, A. P.; Kakabadse, N. Trends in outsourcing: contrasting USA and Europe. *European Management Journal* **2002**, 20/2, 189-98.
10. Kamien, M. I.; Li, L. Subcontracting, coordination, flexibility, and production smoothing in aggregate planning. *Management Science* **1990**, 36/11, 1352-1363.
11. Kremic, T.; Tukul, O.I.; Rom, W.O. Outsourcing decision support: a survey of benefits, risks, and decision factors. *Supply Chain Management* **2006**, 11/6, 467-482.
12. Lau, K.H.; Zhang, J. Drivers and obstacles of outsourcing practices in China. *International Journal of Physical Distribution & Logistics Management* **2006**, 36/10, 776-792.
13. Porter, M.E. *Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors*, Free Press, New York, USA, 1998.
14. Rosenzweig, E.D.; Roth, A.V. Towards a theory of competitive progression: evidence from high-tech manufacturing. *Production and Operations Management* **2004**, 13/4, 354-368.
15. Scherrer-Rathje M.; Deflorin, P.; Anand, G. Manufacturing flexibility through outsourcing: effects of contingencies. *International Journal of Operations & Production Management* **2014**, 34/9, 1210-1242.
16. Verwaal, E. Global outsourcing, explorative innovation and firm financial performance: A knowledge-exchange based perspective. *Journal of World Business* **2017**, 52/1, 17-27.
17. Ward, P.T.; McCreery, J.K.; Anand, G. Business strategies and manufacturing decisions: an empirical examination of linkages. *International Journal of Operations & Production Management* **2007**, 27/9, 951-973.

