

PROCENA ZDRAVSTVENIH RIZIKA KORIŠĆENJEM PETRIJEVIH MREŽA HEALTH RISK ASSESSMENT BY PETRI NETS

Maja Hadžiahmetović, Dragana Makajić-Nikolić
Univerzitet u Beogradu, Fakultet organizacionih nauka

REZIME: Koncept prevencije je sve značajniji u savremenoj medicini. Da bi prevencija bila efektivna i efikasna, neophodno je poznavati zdravstvene faktore rizika određene bolesti kao i kako oni utiču na rizik od oboljevanja. U ovom radu će biti prikazano kako se Petrijeve mreže mogu primeniti u proceni rizika od dobijanja kardiovaskularne bolesti. Osnova za procenu rizika je bila Framinghamska studija, koja se bavi indentifikacijom i prevencijom rizika dobijanja koronarnih bolesti. Koristeći rezultate studije, formulisana je obojena Petrijeva mreža kojom se modeliraju zdravstveni faktori rizika i simulira proces procene rizika da posmatrani pacijent oboli od kardiovaskularne bolesti u budućnosti. Pored procene trenutnog stanja pacijenta, cilj je i da se, promenom različitih vrednosti promenljivih zdravstvenih faktora, simuliraju različiti životni scenariji koji mogu dovesti do smanjenja rizika od oboljevanja. Za modeliranje i simulaciju korišćen je softver CPN Tools.

KLJUČNE REČI: rizik, kardiovaskularna bolest, Petrijeve mreže

ABSTRACT: The concept of prevention is becoming more and more important in modern medicine. In order for prevention to be effective and efficient, is necessary to know the health risk factors of the particular disease and how they can have influence on the disease itself. In this paper it will be shown how Petri nets can be applied in assessing the risk of getting cardiovascular disease. The basis for the assessment of risk was the Framingham heart study, which deals with the identification of and prevention of risk of getting coronary heart disease. Using the results of the study, a colored Petri net has been formulated, which can be used for modeling health risk factors and simulating the process of assessing the risk from getting a cardiovascular disease that a given patient could be suffering in the future. In addition to the assessment of the current condition of the patient, and the aim is that, by changing the values of variables of different health factors, simulate different life scenarios that can lead to a reduction in the risk of disease. For modeling and simulation software CPN Tools has been used.

KEY WORDS: risk, cardiovascular disease, Petri nets

1. UVOD

Bolesti srca i cirkulatornog sistema, odnosno kardiovaskularne bolesti (KVB) su najčešći pojedinačni uzrok smrti u svetu. Procenjuje se da 30% ukupnog globalnog mortaliteta uzrokuju kardiovaskularne bolesti što čini preko 17,3 miliona umrlih godišnje. Statistički podaci epidemioloških studija visoko razvijenih zemalja ukazuju da je i pored bitnog smanjenja, stopa mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti i dalje vrlo visoka. Predviđanje eksperata Svetske zdravstvene organizacije je da će do 2030. godine, kardiovaskularne bolesti ostati vodeći pojedinačni uzrok smrti u Svetu [29].

Globalni trendovi u današnje vreme dovode do velikih promena u životnom stilu i navikama stanovništva čime se na mnoge načine svesno ili nesvesno utiče na razvoj KVB. Stoga je neophodno imati što više informacija o faktorima zdravstvenih rizika od oboljevanja od KVB i njihovom dejstvu kako bi se identifikovale visoko rizične grupe ljudi i time smanjila verovatnoća dobijanja koronarne bolesti, ali i uspostavila odgovarajuća prevencija. Faktori zdravstvenih rizika predstavljaju stanja ili pojave uz koje se pojedini zdravstveni problemi javljaju znatno češće. Nekada su samo doprinosni činioци nastanka bolesti, a nekada i direktni uzročnici [7]. Na neke faktore nije moguće uticati, poput pola, rase, godina i pozitivne porodične anamneze, ali postoji veliki broj promenljivih faktora, poput pušenja, gojaznosti, visokog holesterola, niskog HDL (dobrog) holesterola, dijabetesa i nedovoljne fizičke aktivnosti na koje se može uticati i time znatno smanjiti rizik dobijanja ovih bolesti.

U ovom radu se predlaže rešenje koje će omogućiti da se, za konkretnog pacijenta, nakon prikupljanja njegovih podataka o faktorima zdravstvenih rizika za KVB, dobije procena izloženosti riziku dobijanja KVB u budućnosti. Pored toga, pacijent bi dobio obaveštenje koji su rizični faktori u njegovom slučaju primarni i na koje treba da obrati pažnju kako bi se taj rizik umanjio, kao i analizu osetljivosti, odnosno kako bi određene odluke, vezane za smanjenje promenljivih rizičnih faktora, uticale na promenu rizika. Ovakvo rešenje mora da bude bazirano na relevantnim medicinskim i naučnim studijama i podržano odgovarajućim softverskim alatom.

Klasifikacija i ocenjivanje faktora rizika i njihov uticaj na rizik od dobijanja KVB su u ovom radu vršeni na osnovu Framinghamske studije (*Framingham Heart Study* - FHS). FHS je studija koju od 1948. godine do danas kontinuirano vode NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) i Boston-ski univerzitet. Cilj studije je da se identifikuju zajednički faktori ili osobine koje doprinose razvoju koronarne bolesti prateći njihov razvoj duži vremenski period sa velikim brojem ispitanika. FHS je najpoznatija studija ove vrste, na koju se poziva najveći broj istraživača a, na osnovu rezultata studije, učesnici su do sada objavili preko 2800 radova [9].

Za modeliranje faktora rizika i simulaciju procesa zaključivanja o riziku od dobijanja KVB, u radu su korišćene obojene Petrijeve mreže (*Coloured Petri Nets*) [15] i softver *CPN Tools* [6]. Petrijeve mreže su grafički i matematički alat za modeliranje i analizu sistema i njihove dinamike. Od kada je 1962. godine *C. A. Petri* uveo koncept PM, razvijene su mnoge klase PM a najprimenjenija klasa su postale obojene PM. Vreme-

nom su, zbog potreba modeliranja, razvijena mnoga proširenja PN: hijerarhijske, vremenske, stohastičke, fazi PM itd, kao i veliki broj softvera za njihovo modeliranje i analizu sistema. PM su univerzalni alat koji se lako može koristiti u različitim oblastima: računarske mreže i protokoli, pouzdanost, saobraćaj, *workflows*, proizvodnja, vojna industrija itd.

Prve primene Petrijevih mreža u medicini se javljaju osamdesetih godina XX veka [5,21,25]. Interesovanje za ovu oblast se kontinuirano nastavilo do danas, a u poslednjih deset godina je objavljen veliki broj radova koji obuhvataju različite aspekte medicine. Jedan aspekt se odnosi na modeliranje i analizu organizacije i procesa u medicinskim ustanovama pomoću PM: proces prijema u institutu za mentalno zdravlje [13]; organizacija elektroradiografskog sistema za teledijagnostiku [12] sistem za alarmiranje i akcije koje preduzimaju medicinske sestre [8]; proces donošenja odluka u hitnoj službi [28]. Drugi pravac čine radovi koji se bave primenom PM u analizi rada medicinskih aparata: dijagnostikovanje kvarova srčanog pejsmejкера [30]; dijagnostikovanje začepjenja arterioveno-oznog šanta [3]; otkazna ponašanja uređaja za kontinuiranu infuziju insulina [16]. Najveći broj objavljenih istraživanja odnosi se na modeliranje i analizu biohemijskih procesa u organizmu pomoću PM: analiza metaboličkih poremećaja [2]; modeliranje odbrambenih mehanizama imunog sistema [20]; process homeostaze (vraćanja u ravnotežu) gvožđa [1,11,26]; modeliranje interakcija gena koje mogu izazvati različita genetska oboljenja [17]; simulacija procesa apoptoze (programirane ćelijske smrti) izazvane komponentom Cephalostatin 1 u lečenju leukemije [24]; analiza procesa oksidativnog stresa kod pacijenata oboljelih od ateroskleroze [12]; identifikacija paterna aritmije na osnovu EKG zapisa [4] itd.

Rad je podeljen u pet delova. U prvom delu objašnjeni su pojam i struktura obojenih Petrijevih mreža. Drugi deo rada se odnosi na epidemiologiju kardiovaskularnih bolesti, vrste kardiovaskularnih oboljenja, sa posebnim akcentom na koronarnu bolest srca (akutni koronarni sindrom). Takođe su detaljno objašnjeni činioci rizika koji dovode do kardiovaskularnih oboljenja i njihovi uticaji na ovu bolest. U trećem delu opisana je Framinghamska studija i rezultati koji proizilaze iz nje. Četvrti deo rada odnosi se na modeliranje rešenja dato opisom problema pomoću Petrijevih mreža u alatu *CPN tools* i detaljno je analiziran predlog rešenja kroz sve aspekte rizičnih faktora i samog napredovanja i razvijanja bolesti akutnog koronarnog sindroma. Peti deo predstavlja zaključak i prikazuje dobijene rezultate modeliranja, pogodnost rada u ovakvom okruženju, ograničavajuće faktore, kao i mogućnosti za nastavak istraživanja u budućem periodu.

2. OBOJENE PETRIJEVE MREŽE

Struktura PM je orijentisan, težinski, bipartitni graf koji se sastoji iz dve grupe čvorova [18,22]: prelaza (*transitions*), koji predstavljaju događaje koji treba da se odigraju ili operacije koje treba da se izvrše i mesta (*places*), koja predstavljaju uzrok i/ili posledicu događaja ili bafer u kome su smešteni resursi potrebni za izvršenje operacije. Svako mesto može da

sadrži jedan ili više žetona (*token*) koji omogućavaju modeliranje dinamike sistema. Osnovna odlika obojenih PM je da je svakom mestu pridružen tip podatka, koji određuje vrstu podatka koje to mesto može da sadrži. U nastavku je data formalna definicija obojenih PM [14].

Definicija: Obojena PM je devetorka $CPN=(\Sigma, P, T, A, N, C, G, E, M_0)$, gde je

- (i) Σ konačan skup tipova (boja),
- (ii) $P = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ konačan skup mesta,
- (iii) $T = \{t_1, t_2, \dots, t_q\}$ konačan skup prelaza,
- (iv) $A \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$ konačan skup grana takav da $P \cap T = P \cap A = T \cap A = \emptyset$,
- (v) $N: A \rightarrow (P \times T) \cup (T \times P)$ funkcija čvorova,
- (vi) $C: P \rightarrow \Sigma$ funkcija tipova (boja),
- (vii) *guard* funkcija čuvanja, takva da:
 $\forall t \in T: [\text{Type}(G(t)) = \mathbf{B} \wedge \text{Type}(\text{Var}(G(t))) \subseteq \Sigma]$,
- (viii) *E* opis grane, takav da:
 $\forall a \in A: [\text{Type}(E(a)) = C(p)_{MS} \wedge \text{Type}(\text{Var}(E(a))) \subseteq \Sigma]$,
- (ix) M_0 početna funkcija (markiranje), takva da:
 $\forall p \in P: [\text{Type}(M_0(p)) = C(p)_{MS}]$.

Izraz (i) definiše tipove podataka, tj. boje sadržane u mreži; (ii - v) opisuju strukturu mreže; a (vi) funkciju kojom se svakom mestu pridružuje određeni tip podataka. Sa (vii) je definisana bulovska funkcija *guard* koja definiše dodatne uslove vezane za prelaze; (viii) je funkcija kojom se granama pridružuju tipovi podataka. (ix) predstavlja početno markiranje, odnosno početnu raspodelu žetona u PM.

Kada se modelira konkretan process, PM se ne opisuje na formalan način, već se direktno prikazuje grafom. Kada se obojena PM prikazuje grafički, ona se sastoji iz 3 dela: strukture mreže, odnosno grafom definisan sa (ii - v); deklaracije, kojom se opisuju promenljive, konstante i funkcije koji se koriste u mreži; i oznaka na mreži (tipovi mesta, opisi grana, uslovi paljenja prelaza i početno markiranje na mreži).

3. EPIDEMIOLOGIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Definicija [23]: Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju veliku i heterogenu grupu oboljenja, koje prema MKB10 (šifre I00 – I99)¹ obuhvataju sledeće poremećaje zdravlja: akutnu reumatsku groznicu, hronične reumatske bolesti srca, bolesti prouzrokovane povišenim krvnim pritiskom, ishemijsku bolest srca (koronarnu bolest srca), bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća, bolesti krvnih sudova mozga, bolesti arterija, malih arterija i kapilara, vena, limfnih sudova i limfnih čvorova i druge i neoznačene bolesti srca i krvotoka.

Tri glavna fizička ispoljavanja arteriosklerotičnih kardiovaskularnih bolesti su koronarna bolest, moždani udar i bolest perifernih krvnih sudova [19].

¹ Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema <http://www.mkb10.rs/grupa/15/bolesti-sistema-krvotoka>

Definicija [23]: Akutni koronarni sindrom (AKS) podrazumeva grupu različitih kliničkih stanja koja nastaju kao posledica akutne ishemije i/ili nekroze miokarda čiji je uzrok najčešće akutna koronarna lezija, nastala rupturom aterosklerotičnog plaka u koronarnoj arteriji sa pratećom trombozom, inflamacijom, vazokonstrikcijom i mikroembolizacijom. AKS može da se ispolji kao: nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda bez i sa elevacijom ST segmenta ili kao iznenadna srčana smrt.

Svi faktori rizika za kardiovaskularne bolesti se mogu podeliti na promenljive i nepromenljive faktore. U nepromenljive faktore spadaju godine, pol, nasleđe i rasa. U rizičnu grupu spadaju muškarci preko 35 i žene preko 45 godina života. Isto tako u zavisnosti od toga da li je jedan ili oba roditelja imao neku vrstu kardiovaskularne bolesti rizik se srazmerno povećava. Na ovu grupu rizičnih faktora se ne može uticati i značajno je razmatrati procenu za svakog bolesnika ponaosob.

U promenljive faktore spadaju:

1. Pušenje je jedan od tri najznačajnija faktora rizika. Tri do četiri puta se bolest javlja kod osoba koje redovno puše. Rizik je zavisao od doze. Za razliku od većine ostalih faktora pušenje se može sasvim odstraniti. Korist od prestanka je ogromna. Posle dve godine od prestanka pušenja rizik za dobijanje koronarne bolesti je na istom nivou kao kod nepušača.
2. Holesterol – povećan nivo holesterola u krvi predstavlja nezavisan činioc rizika od dobijanja KVB. Što je veća vrednost holesterola, rizik je veći. Može se donekle korigovati ishranom, mada je nivo holesterola i odraz genetskog obeležja. Rizik je značajno manji ukoliko je HDL (holesterol velike gustine, tzv. "dobar holesterol") na visokom nivou, kao i ukoliko je LDL (holesterol male gustine) zajedno sa ukupnim holesterolom nizak. Na nivo holesterola u krvi se takođe može uticati lekovima.
3. Hipertenzija – značajan činioc opasnosti za sve KVB. Nedvosmisleno je dokazana povezanost snižavanja visokog krvnog pritiska sa snižavanjem smrtnosti od KVB. Pritisak raste sa godinama, sa nezdravim navikama u ishrani i načinu života, nedovoljnom fizičkom aktivnošću i upotrebom alkohola. Danas na tržištu postoji veliki broj lekova koji uspešno mogu regulisati vrednosti visokog krvnog pritiska.
4. Fizička neaktivnost – osobe koje redovno vežbaju imaju bolju kondiciju pa samim tim i manji rizik od dobijanja KVB. Fizička neaktivnost direktno utiče na smanjenje krvnog pritiska, HDL holesterola i poboljšanu osetljivost na insulin. Fizička neaktivnost se danas smatra jednim od četiri najznačajnijih faktora rizika dobijanja KVB.
5. Dijabetes – Bolesnici sa tipom I i tipom II dijabetesa imaju povećan rizik za dobijanje KVB. U tipu II rizik se udvostučava kod muškaraca i učtvorostručava kod žena bez obzira na godine. U tipu I ovaj rizik može biti i veći. Održavanje nivoa šećera u krvi u normalnim vrednostima smanjuje rizik od dobijanja KVB. Danas farma-

ceutska industrija nudi širok dijapazon lekova za držanje šećerne bolesti pod kontrolom.

6. Gojaznost doprinosi povećanju rizika od KVB naglašavajući uticaje poznatih činilaca rizika kao što su hipertenzija, rezistencija na insulin, nizak HDL holesterol. Ona sama nezavisno doprinosi povećanju rizika. *Body mass index* (BMI) je dobar pokazatelj za pojavu KVB.

Takođe, u promenljive faktore se mogu nabrojati i trombotični i fibrinolitični činioci, infekcije i upale, polni hormoni, preterana upotreba alkohola kao i psihosocijalni činioci poput ljutnje, anksioznosti, depresije i neprijateljstva. Najvažnija činjenica vezana za faktore rizika je njihova udruženost. Zapažena je smrtnost od KVB ljudi koji puše, imaju povišen nivo holesterola i visok krvni pritisak koja je dvostruko veća kada su ovi faktori udruženi [27].

4. FRAMIGHAMSKA STUDIJA

Identifikacija faktora rizika i procena apsolutnog kartkoročnog (najčešće desetogodišnjeg) i dugoročnog rizika za nastanak koronarne bolesti predstavlja prvi korak u primarnoj prevenciji. S obzirom da izračunavanje rizika dobijanja koronarne bolesti ne predstavlja jednostavan proces, rizik za dobijanje bolesti se procenjuje kompleksnim epidemiološkim studijama koje su prospektivne. Proces počinje tako što se izabere reprezentativna grupa koja se prati kroz dugi niz godina da bi se utvrdilo ko dobija određenu bolest, pri čemu nalazi među studijama variraju. Najpoznatija studija, na koju se poziva većina istraživača, je Framinghamska.

Cilj Framinghamske studije je da se identifikuju zajednički faktori ili osobine koje doprinose razvoju koronarne bolesti prateći njihov razvoj duži vremenski period sa velikim brojem ispitanika koji nisu imali nikakve simptome kardiovaskularnih obolenja niti su pretrpeli srčani udar ili šlog.

FHS je prospektivno pratila ukupno 5127 stanovnika Framinghama (2282 muškaraca, 2845 žena) starosti 30-62 godine na samom početku studije 1948. godine. Framingham (gradić oko 30 km zapadno od Bostona u državi Masačusets, SAD) je to vreme je imao ukupno 28000 stanovnika većinom evropskog porekla. Oko 10000 stanovnika je pripadalo starosnoj grupi 30-59 godina. Prosečno planirano vreme praćenja je bilo 20 godina. Od 1948, ispitanici su na svake dve godine dolazili na ispitivanje zarad detaljne anamneze, pregleda, i laboratorijskih testova, a 1971, studija upisuje drugu generaciju - 5124 osoba koje su obuhvatale odraslu decu ispitanika prve generacije i njihove supružnike koji su takođe bili podvrgnuti sličnim testovima.

1994. godine pojavila se potreba za novom studijom koja bi obuhvatila raznolikost opštine Framinghama pri čemu je upisana nova studija koja je obuhvatala sve stanovnike ovog grada i nazivala se Omni Framinghamska studija. U aprilu 2002. godine studija je ušla u novu fazu i upisana je treća generacija originalne studije koja je obuhvatala unuke ispitanika prve generacije, a 2003. je Omni grupa upisala svoju drugu generaciju učesnika. Danas, ova studija pored originalne namene

identifikovanja i praćenja rizika dobijanja koronarne bolesti ima više varijacija poput identifikacije i izračunavanja rizika dobijanja dijabetesa, hipertenzija, šloga, kongestivne srčane insuficijencije i tridesetogodišnjeg rizika dobijanja kardiovaskularne bolesti [9].

Izračunavanje desetogodišnjeg rizika dobijanja koronarne bolesti u FHS se zasniva na ispitivanju pojedinaca od 30 do 74 godine života, pri čemu su obuhvaćena oba pola i faktori rizika: pušenje, dijabetes, sistolni i dijastolni krvni pritisak, HDL holesterol i ukupni holesterol. Svaki od ovih faktora, uključujući i godine su korišćeni odvojeno i u zavisnosti od pola i izmerene vrednosti donosile su određeni broj rizičnih poena (BRP). U zavisnosti od broja poena koji se izražavaju zbirom svih rizičnih poena za određene faktore moguće je tabelarno prikazati i procenat rizika dobijanja koronarne bolesti.

Određivanje rizika dobijanja koronarne bolesti prema FHS i utvrđivanje konačnog rizika prikazane su tabelama 1-3 [9]:

Tabela 1. *Određivanje rizičnih poena*

Faktori rizika	Broj rizičnih poena	
	Muški pol	Ženski pol
Uzrast (godine)		
<35	- 1	- 9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8
Ukupni holesterol (mmol/l)		
<4.14	- 3	- 2
4.37-5.14	0	0
5.17-6.18	1	1
6.20-7.21	2	2
≥7.24	3	3
HDL holesterol (mmol/l)		

<0.90	2	5
0.90-1.13	1	2
1.16-1.26	0	1
1.29-1.52	0	0
≥1.55	-2	-3
Sistolni KP (mmHg)		
<120	0	-3
120-129	0	0
130-139	1	0
140-159	2	2
≥160	3	3
Dijabetes		
Ne	0	0
Da	2	4
Pušenje		
Ne	0	0
Da	2	2

Tabela 2. *Prikaz procentualnog konačnog rizika za muški pol*

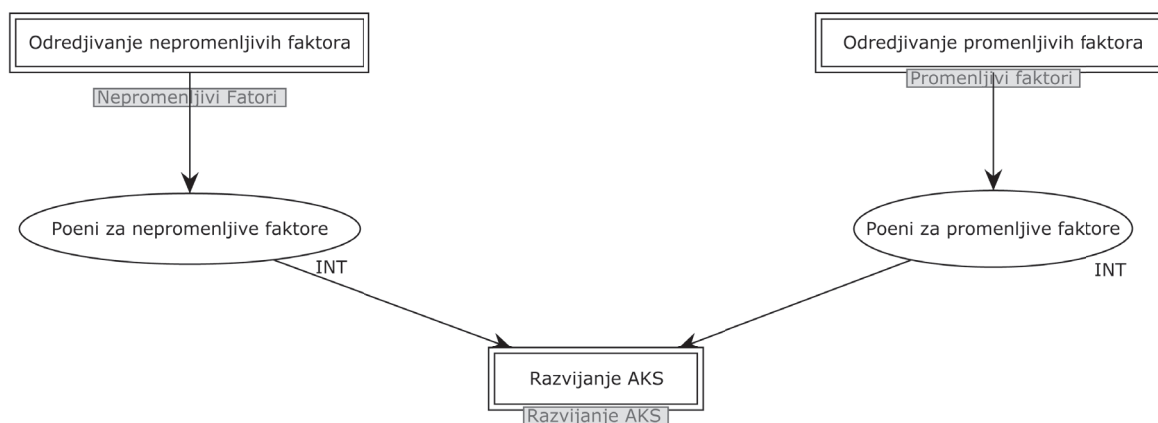
Zbir rizičnih poena	≤ -1	0,1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	≥14
Rizik [%]	2	3	4	5	7	8	10	13	16	20	25	31	37	45	≥53

Tabela 3. *Prikaz procentualnog konačnog rizika za ženski pol*

Zbir rizičnih poena	≤ -2	-1, 0, 1	2, 3	4, 5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Rizik [%]	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	13	15	18	20	24	>27

5. MODELIRANJE PROCENE RIZIKA POMOĆU OBOJENIH PM

Samo rešenje osmišljeno je tako da korisnik unese relevantne podatke u program, na osnovu čega bi se mogla utvrditi procena rizika, što podseća na neku vrstu elektronskog zdravstvenog kartona koji se danas koriste u većini bolnica i domova zdravlja. Unos ovih parametara se vrši u delu predviđenom za deklaracije u programu *CPN tools*.



Slika 1 - Prikaz hijerarhijske mreže

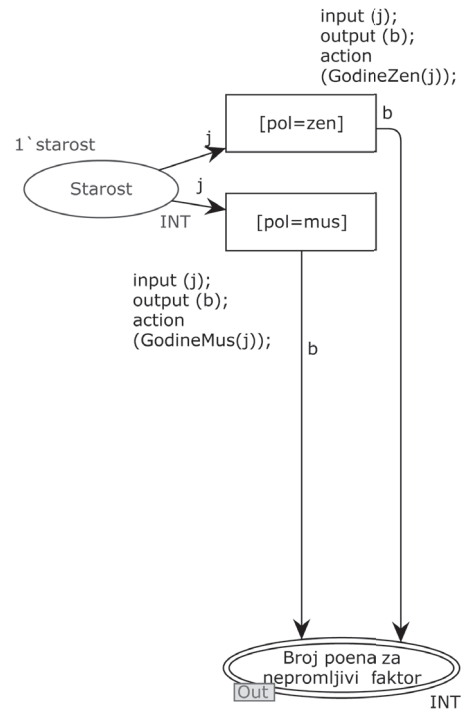
Na slici 1 prikazan je izgled hijerarhijske mreže koja se sastoji od tri grupe. Prva grupa, *Nepromenljivi faktori*, predstavlja prikaz rizičnih poena koji se odnose na nepromenljive faktore rizika, druga grupa, *Promenljivi faktori*, prikazuje poene koji se odnose na promenljive faktore rizika, dok treća grupa, *Razvijanje AKS*, obuhvata sam razvoj bolesti nakon što je ustanovljen desetogodišnji rizik. Mesta nazvana *Poeni za nepromenljive faktore* i *Poeni za promenljive faktore* prikazuju zbir poena za svaku od grupa kojim pripadaju, koji se kasnije koriste za analizu razvijanja AKS. Svaka od ovih grupa biće pojedinačno prikazana i analizirana.

Deklaracija koja je korišćena u Petrijevoj mreži prikazana je u Tabeli 4.

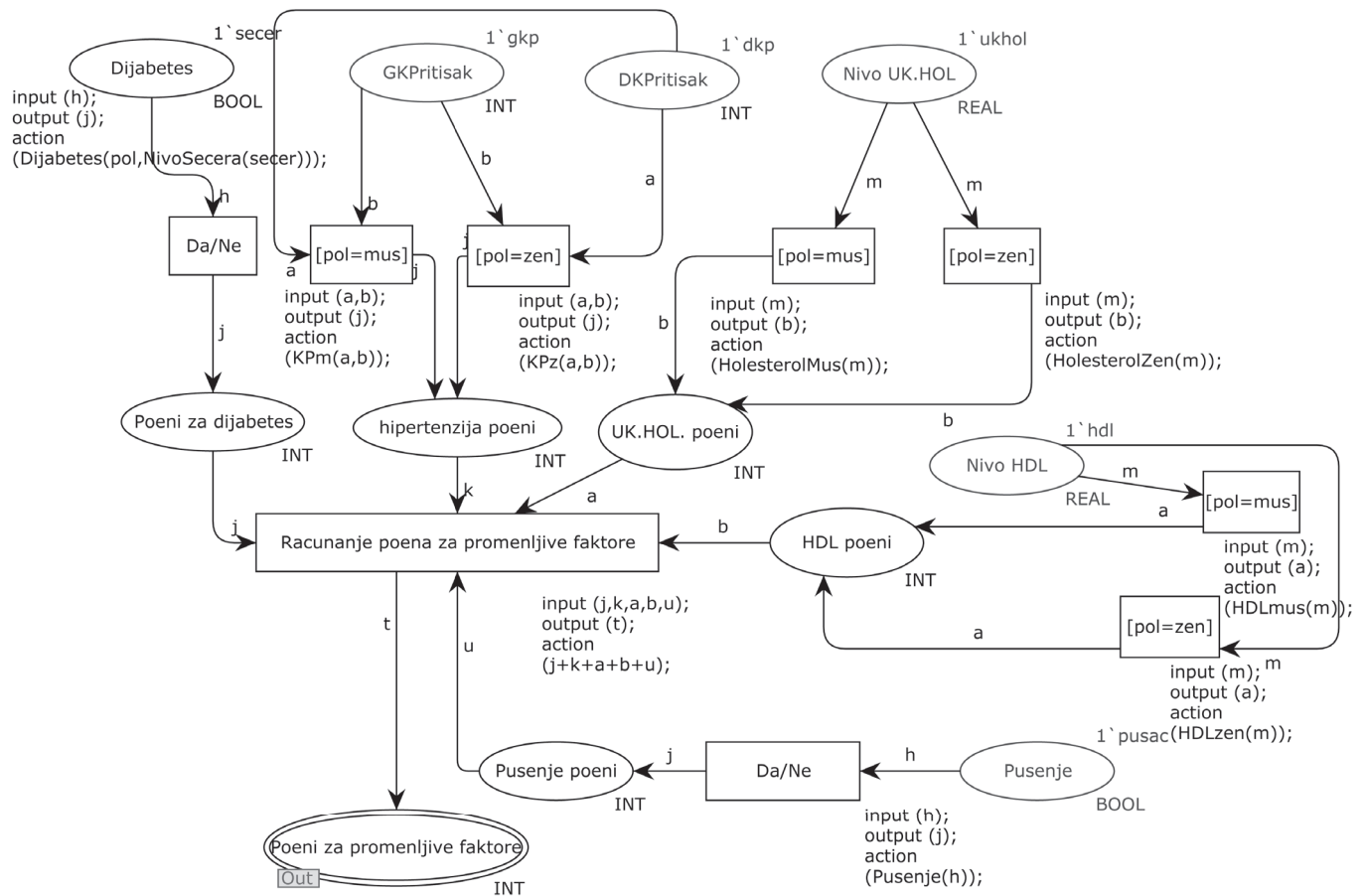
Tabela 4. Osnovni tipovi podataka i parametri

Tipovi podataka:	Vrednosti početnih markiranja:	
Colset BOOL = bool;	val pol=zen;	val dkp=80
Colset INT = int;	val starost=79;	val ukhol=6.2
Colset REAL = real;	val secer=true;	val hdl=1.1
Colset pol = with mus zen;	val gkp=120	val cigarete=true

Na slici 2 prikazana je mreža koja opisuje godine života kao nepromenljiv faktor rizika.



Slika 2 – Prikaz nepromenljivih faktora rizika



Slika 3 – Prikaz promenljivih faktora rizika

Mesto nazvano *Starost* na mreži nosi jedan žeton i predstavlja početak procesa, dok se vrednost, odnosno broj godina života određena osobe, koje predstavlja početno markiranje, unosi u deklaraciju.

Funkcije koje su korišćene u ovom delu Petrijeve mreže su:
 Fun *GodineZ(x)* – dodeljuje poene za faktor *godine starosti* ukoliko je osoba ženskog pola
 Fun *GodineM(x)* – dodeljuje poene za faktor *godine starosti* ukoliko je osoba ženskog pola
 Sve funkcije su tipa if-then-else ili case of.

Prelazi *[pol=mus]* i *[pol=zen]* sadrže funkciju dodatnog uslova paljenja prelaza (*guard* funkciju) čime se obezbeđuje proizvodnja odgovarajućeg tokena u mestu – *Broj poena za nepromenljivi faktor* u skladu sa poenima iz FHS (tabela 1).

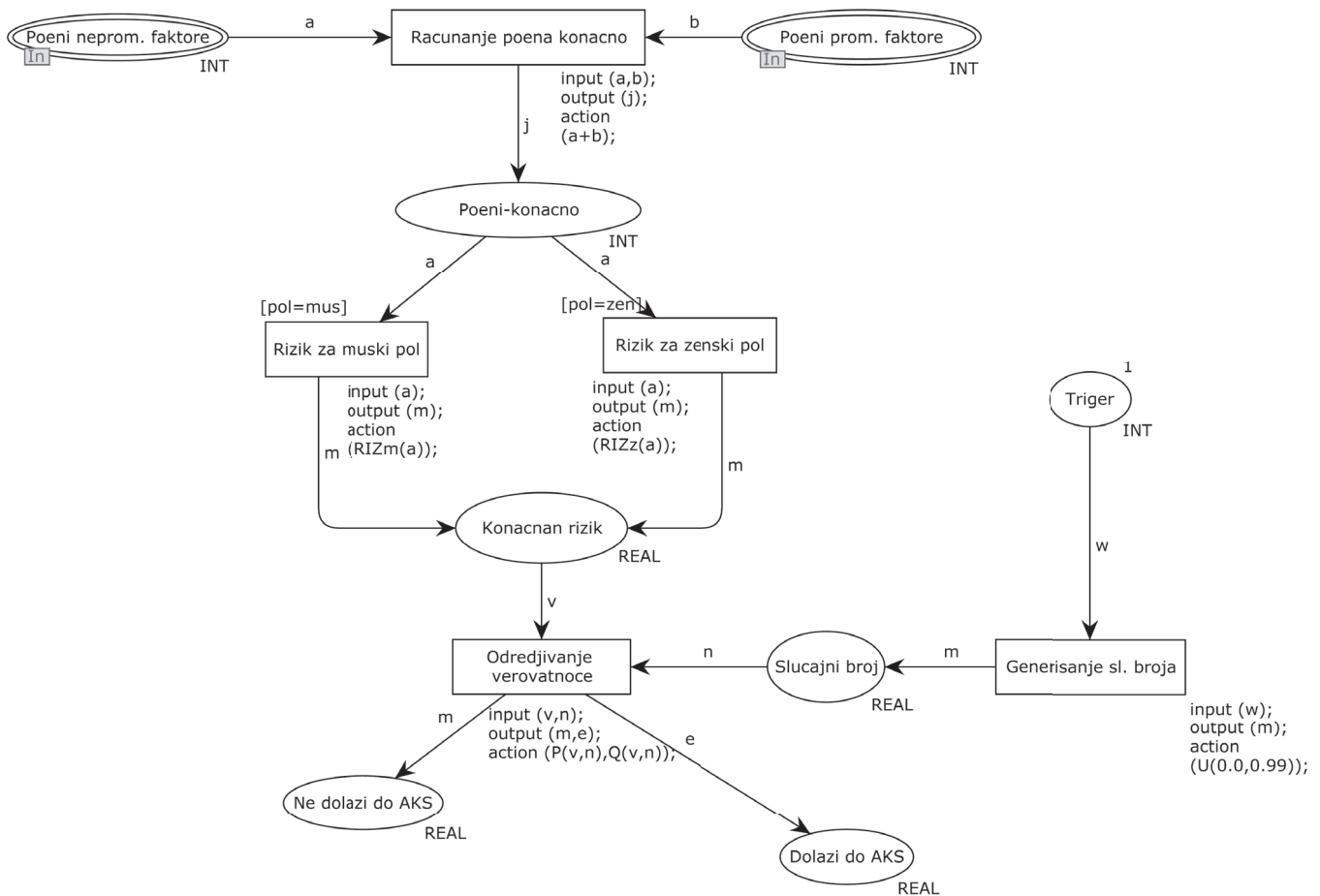
Na primer, ukoliko je u deklaraciji uneta osoba ženskog pola starosti 39 godina u mestu *Broj poena za nepromenljivi faktor* će se stvoriti žeton sa vrednošću, odnosno brojem rizičnih poena, -4.

Slika 3 predstavlja analizu promenljivih faktora rizika.

Slično analizi nepromenljivog faktora, prema rezultatima FHS, gde se, u zavisnosti od pola osobe, procenjuju različiti rizični poeni, prelazi *[pol=mus]* i *[pol=zen]* sadrže funkciju čuvanja gde postoji potreba za tim, dok se početna markira-

nja za promenljive faktore unose u deklaraciju i odnose se na: vrednosti sistolnog i dijasolnog krvnog pritiska, nivoa ukupnog i HDL holesterola kao i informacije da li je osoba pušač i da li boluje od dijabetesa prema FHS.

Funkcije korišćene u ovom delu Petrijeve mreže su:
 Fun *Pusenje(x)* – dodeljuje poene za faktor *pušenje*
 Fun *NivoSecera(x)* – određuje da li je osoba dijabetičar u odnosu na vrednost izmerenog šećera u krvi
 Fun *Dijabetes(x,y)* – dodeljuje poene u zavisnosti od pola osobe za faktor *dijabetes*
 Fun *KpritisakM(x,y)* – dodeljuje poene za faktor *hipertenzija* ukoliko je osoba muškog pola
 Fun *KpritisakZ(x,y)* – dodeljuje poene za faktor *hipertenzija* ukoliko je osoba ženskog pola
 Fun *HolesterolM(x)* – dodeljuje poene za faktor *holesterol* ukoliko je osoba muškog pola
 Fun *HolesterolZ(x)* – dodeljuje poene za faktor *holesterol* ukoliko je osoba ženskog pola
 Fun *HdlM(x)* – dodeljuje poene za faktor *HDL holesterol* ukoliko je osoba muškog pola
 Fun *HdlZ(x)* – dodeljuje poene za faktor *HDL holesterol* ukoliko je osoba ženskog pola
 Sve funkcije su tipa if-then-else ili case of.



Slika 4 – Prikaz razvoja akutnog koronarnog sindroma

Paljenjem prelaza *Racunanje poena za promenljive faktore* sabiraju se poeni određeni u mestima *Poeni za dijabetes, Hipertenzija poeni, Uk.Hol. poeni, HDL poeni i Pusenje poeni* i u mestu *Poeni za promenljive faktore*. Kao rezultat, dobija se konačan zbir rizičnih poena za promenljive faktore rizika, nakon čega se pristupa analizi razvijanja akutnog koronarnog sindroma.

Razvoj akutnog koronarnog sindroma prikazan je na slici 4.

Nakon što su određeni konačni poeni za promenljive i nepromenljive faktore pristupa se sabiranju ovih poena i na osnovu zbira se određuje procentualni rizik zasnovan na FHS.

Funcije korišćene u ovom delu Petrijeve mreže su:

Fun $RizikM(x)$ – određuje procentualni desetogodišnji rizik dobijanja koronarne bolesti kod osoba muškog pola

Fun $RizikZ(x)$ – određuje procentualni desetogodišnji rizik dobijanja koronarne bolesti kod osoba ženskog pola

Fun $U(x,y)$ – dodeljuje slučajni broj iz opsega (0.0-0.99)

Fun $P(x,y)$ – određuje da se bolest AKS neće manifestovati

Fun $Q(x,y)$ – određuje da će se manifestovati bolest AKS

Sve funkcije su tipa if-then-else.

Ukoliko postoji rizik dobijanja ove bolesti, ne mora nužno da znači da će do bolesti i doći. Da bi se uračunao faktor slučajnosti, uvodi se slučajni broj korišćenjem trigera. Korišćenjem unifromne raspodele obezbeđuju se podjednake verovatnoće dobijanja svake od stotinu mogućih vrednosti. Rezultat, odnosno kranje stanje u kome se žeton nalazi, dobija se poređenjem slučajne vrednosti i verovatnoće dobijene kao konačni rizik. Ukoliko je vrednost slučajnog broja manja ili jednaka vrednosti konačnog rizika, zaključuje se da će do bolesti AKS doći. Sa druge strane, ukoliko je vrednost slučajnog broja veća od konačnog rizika, zaključuje se da osoba nije obolela od AKS iako je postojao rizik.

Ovime se obezbeđuje učešće slučajnosti vezane za vrednost konačnog rizika. Zbog ovakvog načina primene dobija se direktno povezan rezultat sa verovatnoćom kao i faktor slučajnosti koji je uračunat pošto ni u realnosti sama verovatnoća neće prouzrokovati bolest ili garantovati zdravlje pacijenta.

6. ZAKLJUČAK

U ovom radu je prikazano kako se pomoću Petrijevih mreža može modelirati proces procene rizika od dobijanja kardiovaskularne bolesti na osnovu vrednosti zdravstvenih faktora rizika. Za klasifikaciju zdravstvenih faktora rizika i procenu rizika od dobijanja KVB korišćeni su rezultati FHS a za modeliranje i simulaciju su korišćene obojene PM i softver CPN Tools. Proces procene sastoji se u određivanju poena za svaki od faktora rizika i donošenja zaključka na osnovu agregirane ocene. Cilj je bio da se dobije alat kojim se, za konkretnog pacijenta, može odrediti rizik od dobijanja KBS u budućnosti kao i procena smanjenja tog rizika ako se utiče na promenljive zdravstvene faktore rizika. Nedostaci pristupa proističu iz nedostataka same Framinghamske studije koja zamenariju jedan broj važnih faktora rizika.

Formulisani model predstavljaće osnovu za nastavak istraživanja u kome će se pokušati da se, na osnovu statističkih podataka o zdravstvenim faktorima rizika određene populacije, proceni koliki deo populacije je izložen povećanom riziku od dobijanja KVB. Rezultati procene bi mogli da se koriste za proveru i planiranje resursa u zdravstvenim ustanovama koje se bave lečenjem i prevencijom ovog oboljenja.

LITERATURA

- [1] Blazewicz, J., Formanowicz, D., Formanowicz, P., Sackmann, A., Sajkowski, M. (2009) Modeling the process of human body iron homeostasis using a variant of timed Petri nets, *Discrete Applied Mathematics*, 157, pp. 2221-2231
- [2] Chen, M., Hofestadt, R. (2006) A medical bioinformatics approach for metabolic disorders: Biomedical data prediction, modeling, and systematic analysis, *Journal of Biomedical Informatics*, 39, pp 147-159
- [3] Chen, W.L., Kan, C.D., Lin, C.H., Chen, T. (2013) A Rule-Based Decision-Making Diagnosis System to Evaluate Arteriovenous Shunt Stenosis for Hemodialysis Treatment of Patients Using Fuzzy Petri Nets, *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 18(2), pp. 703 - 713
- [4] Chiang, H.S., Shih, D.H. Lin B., Shih, M.H. (2014) An APN model for Arrhythmic beat classification, *Bioinformatics*, 30(12), pp. 1739-1746
- [5] Chin, T. M., Willsky, A. S. (1989). Stochastic Petri net modeling of wave sequences in cardiac arrhythmias. *Computers and Biomedical Research*, 22(2), 136-159.
- [6] CPN, <http://cpntools.org/> (last accessed ** 2014).
- [7] Daničić L., Tomić S., Milutinović D. (2009) Faktori rizika u nastanku koronarne bolesti - mesto i uloga organizatora zdravstvene nege, *Medicina danas*, 8(10-12), pp. 381-385
- [8] Fanti, M.P., Mininel, S., Ukovich, W., Vatta, F. (2012) Modelling alarm management workflow in health care according to IHE framework by coloured Petri Nets, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 25, pp. 728-733
- [9] FHS - Framingham Heart Study, <http://www.framinghamheartstudy.org/> (last accessed **** 2015)
- [10] Formanowicz, D., Kozak, A., Formanowicz, P. (2012) A Petri Net Based Model of Oxidative Stress in Atherosclerosis, *Foundations of Computing and Decision Sciences*, 37(2), pp. 59-78
- [11] Formanowicz, D., Sackmann, A., Kozak, A., Blazewicz, J., Formanowicz, P. (2011) Some aspects of the anemia of chronic disorders modeled and analyzed by petri net based approach, *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 34, pp. 581-595
- [12] Hu, W., Li, M., Li, L. (2011) Modeling of Electrocardiograph Telediagnosing System Based on Petri Net, *International Conference on Physics Science and Technology (ICPST 2011)*, *Physics Procedia*, 22, pp. 651 - 655
- [13] Jansen, M.H., Vullers, H.A. Reijers (2005) Business process redesign at a mental healthcare institute: a coloured petri net approach. *The sixth Workshop on the practical use of coloured Petri nets and CPN tools (CPN 2005)* / Ed. K. Jensen. - Aarhus, Denmark pp. 21-38
- [14] Jensen, K. (1997) *Coloured Petri Nets. Basic Concepts, Analysis Methods and Practical Use*, Springer-Verlag, Heilderberg
- [15] Jensen, K., Kristensen, L.M. (2009) *Coloured Petri Nets. Modelling and Validation of Concurrent Systems*. Springer, Heidelberg
- [16] Majma, N., Babamir, S.M. (2014) Specification and Verification of Medical Monitoring System Using Petri-nets, *Journal of Medical Signals and Sensors*, 4(3), pp. 181-193.
- [17] Mayo, M., Beretta, L. (2011) Modelling epistasis in genetic disease using Petri nets, evolutionary computation and frequent itemset mining, *Expert Systems with Applications*, 38, pp. 4006-4013

- [18] Murata, T. (1989) "Petri Nets: Properties, Analysis and Applications", Proceedings of the IEEE, 77(4), pp 541-580
- [19] Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Ishemijska bolest srca, Beograd, 2012.
- [20] Park, I., Na, D., Lee, D., Lee, K.H. (2006) Fuzzy continuous petri net-based approach for modeling immune systems. Neural Nets. Springer Berlin Heidelberg, pp 278-285.
- [21] Pizzi, R., DeGaetano, A., Guadalupi, P., Chiara, O., Columbano, C., Sicurello, F. (1988). Prediction of MSOF evolution by means of nine vital systems trajectories. In Expert Systems and Decision Support in Medicine. Springer Berlin Heidelberg. pp. 213-217
- [22] Proth, J.M., X. Xie (1996) "Petri Nets: A Tool for Design and Management of Manufacturing Systems", John Wiley & Sons, New York:
- [23] Registar za akutni koronarni sindrom u Republici Srbiji, Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut, 2012.
- [24] Rodriguez, E. M., Rudy, A., del Rosario, R. C., Vollmar, A. M., Mendoza, E. R. (2011). A discrete Petri net model for cephalostatin-induced apoptosis in leukemic cells. Natural Computing, 10(3), pp. 993-1015.
- [25] Rothemund, M. (1984) Formal Descriptive Methods for Use in Cancer Follow-up Procedures. In Third International Conference on System Science in Health Care Springer Berlin Heidelberg. pp. 362-365
- [26] Sackmann, A., Formanowicz, D., Formanowicz, D., Blazewicz, J. (2009) New insights into the human body iron metabolism analyzed by a Petri net based approach, BioSystems, 96, pp. 104-113
- [27] Sesil, Udžbenik interne medicine, Slavjanskaja, Vojnoizdavački zavod, Beograd, 2007.
- [28] Shan, S., Wang, L., Li, L. (2012) Modeling of emergency response decision-making process using stochastic Petri net: an e-service perspective Information Technology and Management, 13, pp 363-376
- [29] WHO (2013) World Health Organization, Cardiovascular diseases, Fact sheet N0 317, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/> (last accessed **** 2015)
- [30] Yang, S. K. (2004) A Petri Net Approach to Remote Diagnosis for Failures of Cardiac Pacemakers Quality and Reliability Engineering International, 20, pp. 761-776



Hadžiahmetović Maja, Fakultet organizacionih nauka Univerziteta u Beogradu.

Kontakt: hadziahmetovic.maja@gmail.com

Oblasti interesovanja: operaciona istraživanja, Petrijeve mreže



Dr Dragana Makajić-Nikolić, docent na Fakultetu organizacionih nauka Univerziteta u Beogradu.

Kontakt: gis@fon.rs

Oblasti interesovanja: operaciona istraživanja, pouzdanost, upravljanje rizikom, Petrijeve mreže



UPUTSTVO ZA PRIPREMU RADA

1. Tekst pripremiti kao Word dokument, A4, u kodnom rasporedu 1250 latinica ili 1251 ćirilica, na srpskom jeziku, bez slika. Preporučeni obim – oko 10 strana, single prored, font 11.
2. Naslov, abstakt (100-250 reči) i ključne reči (3-10) dati na srpskom i engleskom jeziku.
3. Jedino formatiranje teksta je normal, bold, italic i bolditalic, VELIKA i mala slova (tekst se naknadno prelama).
4. Mesta gde treba ubaciti slike, naglasiti u tekstu (Slika1...)
5. Slike pripremiti odvojeno, VAN teksta, imenovati ih kao u tekstu, radi identifikacije, u sledećim formatima: rasterske slike: jpg, tif, psd, u rezoluciji 300 dpi 1:1 (fotografije, ekranski prikazi i sl.), vektorske slike – cdr, ai, fh,eps (šeme i grafikoni).
6. Autor(i) treba da obavezno priloži svoju fotografiju (jpg oko 50 Kb), navede instituciju u kojoj radi, kontakt i 2-4 oblasti kojima se bavi.
7. Maksimalni broj autora po jednom radu je 5.

Redakcija časopisa Info M