

مرکز دینامیک بیماری های مسری، دانشکده بهداشت عمومی
تی. اچ. چان، دانشگاه هاروارد، بوستون.

این مقاله ترجمه ای است از:

Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us. Inga Holmdahl, S.M., and Caroline Buckee, D.Phil., The New England Journal of Medicine. May 15, 2020

روش های شهودی پیش بینی آن بسیار دشوار است. هر چند مدل ها مقید به دانش موجود و فرضیات هستند ولی استفاده متناسب از آنها و در نظر گرفتن محدودیت هایشان می تواند، و باید، ما را در طی این همه گیری یاری دهد.

تقدیم نامه نویسنده در پیوند NEJM.org در دسترس است.

منابع

1. Jewell NP, Lewnard JA, Jewell BL. Caution warranted: using the Institute for Health Metrics and Evaluation model for predicting the course of the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med* 2020 April 14 (Epub ahead of print).
2. Lu FS, Nguyen AT, Link N, Santillana M. Estimating the prevalence of COVID-19 in the United States: three complementary approaches. April 23, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20070821v1>). preprint.
3. Weinberger D, Cohen T, Crawford F, et al. Estimating the early death toll of COVID-19 in the United States. April 29, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066431v2>). preprint.
4. Lipsitch M. Opinion: who is immune to the coronavirus? *New York Times*. April 13, 2020 (<https://www.nytimes.com/2020/04/13/opinion/coronavirus-immunity.html>).
5. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* 2008; 5(3): e74.

نقش علوم داده در مواجهه با همه گیری کرونا

آرta امیر جمشیدی^{۱*} و محمد صدرا مدرسی^۲

^۱ تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده ریاضی آمار و علوم کامپیوتر، آزمایشگاه تحقیقاتی پیشرفته سیستم های زیستی و سرطان

^۲ تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، گروه بیوتکنولوژی

چکیده

همه گیری بیماری کرونا از کشور چین آغاز شده و به سرعت به تمام کشورهای دنیا سرایت کرده است. در حال حاضر این بیماری سلامت میلیون ها نفر و اقتصاد جهانی را نشانه رفته و اغلب دانشمندان و سیاستمداران را برای یافتن راه حل های مناسب درمانی و سیاست گذاری هوشمند جهت کاهش اثرات مخرب این همه گیری در کمترین زمان ممکن به تکاپو انداخته است. پیشرفت تکنولوژی باعث تولید میزان گسترده ای داده در حوزه های مختلف مرتبط با این بیماری از جمله در سطوح سلولی (ژنومیکس، پروتئومیکس، ترنسکریپتومیکس) و اپیدمیولوژی (تعداد افراد مبتلا، نحوه رفتار افراد در شرایط بحرانی) شده است. تحلیل این داده ها می تواند ما را در فهم بیماری، درمان و کنترل همه گیری آن هدایت کند. این مقاله قصد دارد علاوه بر مرور کلی حوزه های متنوع نقش آفرینی علوم داده در مورد این همه گیری، به بررسی محتوای فرکانسی داده های موجود از تعداد بیماران جدید در هر کشور بپردازد. مطالعه محتوای فرکانسی نقش تاخیرهای مهم را در همه گیری بیماری روشن می کند. بر اساس مطالعات انجام شده در این مقاله، به کمک محتوای فرکانسی می توان کشورهای مختلف درگیر با این بیماری را به چهار دسته تقسیم کرد.

کلیدواژگان: کووید-۱۹، کروناویروس، هوش مصنوعی، زیست شناسی سامانه ها، مدل اثر تأخیر شیوع

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: arta.jamshidi@ut.ac.ir

مقدمه

در پی دارد (۱). این بیماری در دسامبر سال ۲۰۱۹ برای اولین بار در ووهان چین مشاهده شده و به دلیل نرخ سرایت بالا در

بیماری کرونا^۱ توسط عاملی ویروسی به نام سارس-کو-۲^۲ بروز بروز کرده و علائمی از جمله سندرم دیسترس تنفسی حاد^۳ را در

^۳ Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

^۱ Covid-19
^۲ SARS-CoV-2

طی تقریباً ۴ ماه به تمام کشورهای جهان سرایت کرده است. یکی از مولفه‌های اساسی در مقابله با این تهدید جهانی تصمیم‌گیری سریع و بجا برای کنترل همه‌گیری این بیماری است. برای این منظور باید کارگروه‌هایی از متخصصین حوزه‌های مختلف از جمله زیست‌شناسی، ریاضی، علوم کامپیوتر، پزشکی و اپیدمیولوژی فعالیت داشته و با مطالعه بر روی بیماری، راهکارهای مناسب را ارائه دهند. در این میان ریاضیات و علوم کامپیوتر می‌توانند با تحلیل داده‌های پیچیده و عظیم به دست آمده از حوزه‌های مختلف به ارائه راهکارهای بهینه در کوتاه‌ترین زمان ممکن کمک کنند. در ابتدا راهکارهای مواجهه با این بیماری را از دیدگاه‌های هوش مصنوعی، زیست شناسی سامانه‌ها، بیوانفورماتیک و اپیدمیولوژی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

هوش مصنوعی: هوش مصنوعی با بررسی و تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده از مطالعات اپیدمیولوژی به همراه اطلاعات به دست آمده از رسانه‌ها و مدارک و گزارش‌های دولتی می‌تواند رفتار بیماری را از چند روز قبل پیش‌بینی کرده و نسبت به خطر شیوع آن هشدار دهد. یکی از شرکت‌های فعال در این حوزه، شرکت بلودات^۱ است، که با طراحی نرم افزارهای هوشمند احتمال ابتلا در نقاط مختلف شهر را اعلام می‌کند (۲).

هوش مصنوعی با به کارگیری الگوریتم‌های ریاضی می‌تواند به پزشکان در تشخیص زودهنگام و با دقت بیماری کمک کند. به عنوان مثال دقت الگوریتم‌های به کار گرفته شده در پردازش تصاویر پرتونگاری مقطعی محاسباتی^۲ و تشخیص بیماری بالای ۹۰٪ است، در حالی که روش رایج متکی بر نمونه برداری از حلق دقتی حدود ۷۱٪ دارد (۳ و ۴).

تلاش زیادی وجود دارد که ماشین‌های هوشمند، بسیاری از اعمال عادی انسان را انجام دهند تا میزان تماس فرد به فرد را به حداقل برسانند. برای این منظور پهادهایی برای جابجایی و تامین داروهای مورد نیاز و نمونه‌های آزمایشگاهی ساخته شده‌اند. علاوه بر این پهادهای می‌توانند محیط‌های عمومی را در شرایط قرنطینه کنترل کرده و دمای بدن انسان را از دور اندازه گیری کنند. ربات‌های هوشمند نیز می‌توانند به طور خودکار محیط را با پاشیدن محلول‌های ضدعفونی کننده و یا تابش امواج UV بر روی سطوح پاکسازی کرده و در فراهم ساختن تدارکات به تیم پزشکی کمک کنند (۵، ۶ و ۷).

یکی از حوزه‌های بسیار مهم در شناخت ویروس، تعیین ساختار پروتئین‌های سطح ویروس می‌باشد که در ساخت واکسن می‌تواند بسیار کمک کند. در حال حاضر به دست آوردن

ساختارهای سه‌بعدی به شیوه‌های آزمایشگاهی زمان‌بر بوده و نیازمند روش‌هایی سریع‌تر هستیم. روش‌های مختلفی برای پیش‌بینی ساختار سوم پروتئین‌ها توسط روش‌های محاسباتی ارائه شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به مدل‌سازی با استفاده از الگو^۳ و مدل‌سازی بدون الگو^۴ اشاره کرد (۸). در مدل‌سازی بر پایه الگو از پروتئین‌های موجود در پایگاه داده که از نظر توالی همولوژی مناسبی را نشان می‌دهند به عنوان الگو برای بازسازی ساختار پروتئینی توالی‌های جدید استفاده می‌شود. مدل‌سازی بدون الگو با بهره‌گیری از روش‌های یادگیری عمیق^۵ در مدت زمان کمی ساختار سوم پروتئین را بدون هر گونه الگوی بازسازی می‌کند. یکی از زیرمجموعه‌های شرکت گوگل^۶ با استفاده از این روش سیستمی تحت عنوان آلفافولد را طراحی کرده است که می‌تواند ساختارهای پروتئینی را با دقت بسیار مناسبی حدس بزند (۹، ۱۰ و ۱۱). در همه‌گیری کرونا، سیستم آلفافولد با پیش‌بینی ساختار پروتئین‌های سطح ویروس کرونا از جمله پروتئین‌های 3a, Nsp2, Nsp4, Nsp6 و Papain-like Proteinase توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است (۱۲). البته باید توجه داشت که الگوریتم‌های ابداع شده توانایی پیش‌بینی ساختار توالی‌های بلند آمینواسیدی را ندارند.

یکی از پروتئین‌های سطحی بسیار مهم در سطح ویروس اسپایک^۷ است. این پروتئین‌ها با اتصال به گیرنده‌های سطحی سلول میزبان، ورود ویروس را تسهیل می‌کنند. در مطالعه‌ای با بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، ترکیب و توپولوژی آمینواسیدهای اسپایک بر پایه روش‌های یادگیری ماشین، ریسک انتقال و میزان پویایی تکاملی ویروس کرونا از گونه‌ای به گونه‌ای دیگر نشان داده شده است (۱۳).

زیست‌شناسی سامانه‌ها: یکی از روش‌های مهم در یافتن اهداف جدید دارویی بررسی شبکه پروتئینی ویروس کرونا، در کنار سیستم پروتئینی انسان است. برای بررسی شبکه زیستی درگیر شده به وسیله SARS-CoV-2 می‌توان از داده‌های به دست آمده از ویروس‌های مشابه دیگر مثل سارس-کو^۸ و یا مرس^۹ استفاده استفاده کرد (۱۴ و ۱۵). در مطالعه‌ای ۲۶ ژن از ۲۹ ژن پروتئین ویروسی در سلول انسانی کلون شده و پروتئین‌هایی از ویروس و انسان که به شکل فیزیکی با هم ارتباط دارند با روش خاصی از طیف‌سنجی جرمی^{۱۰} شناسایی شده‌اند. نتیجه بررسی‌ها ۳۳۲ برهمکنش پروتئینی بین انسان و ویروس را نشان می‌دهند که پس از مطالعات آماری غنی‌سازی هستی‌شناسی ژن^{۱۱} نقش هر

³ Template-based modelling

⁴ Free modelling

⁵ AlphaFold

⁶ Google DeepMind

⁷ Spike

⁸ SARS-CoV

⁹ MERS

¹⁰ Affinity-Purification Mass Spectrometry (AP-MS)

¹¹ Gene ontology enrichment

¹ Bluedot

² Computed tomography scan (CT scan)

علاوه بر کشف اهداف جدید درمانی، بررسی شبکه‌ی پروتئین-پروتئین سبب روشن شدن ابعاد جدیدی از فیزیولوژی ویروس کرونا از جمله تغییرات لیپیدی^۲ و نقل و انتقالات وزیکولی درون سلول شده است (۱۶).

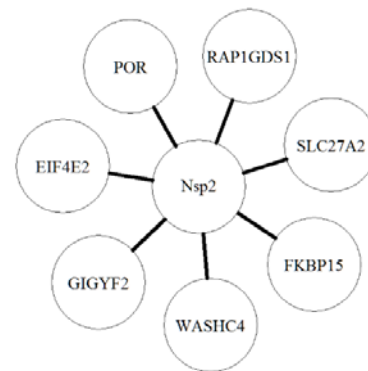
یکی از استراتژی‌های زیست شناسی سامانه‌ها برای یافتن دارو در کوتاه‌ترین زمان ممکن، سنجش اثر بخشی داروهای طراحی شده برای اهداف دیگر درمانی بر روی بیماری جدید است.^۳ در مطالعاتی با استفاده از همین روش شبکه‌ای از حدود ۲۰۰۰ داروی تایید شده توسط سازمان غذا و دارو آمریکا و اهداف درمانی که به آن شبکه هدف-دارو^۴ نیز گفته می‌شود ساخته شد. سپس شبکه‌های پروتئینی انسان-کرونا و هدف-دارو با روشی به نام مجاورت شبکه‌ای^۵، بر روی هم منطبق و ۱۶ کاندید جدید دارویی که قبلاً مورد تایید قرار گرفته‌اند از جمله ملاتونین^۶، مرکاپتوپورین^۷، سیرولیموس^۸ ارائه شد (۱۷).

مطالعاتی پایه‌ای بر روی شبکه‌های سیگنالینگ سلولی پس از حمله ویروس نشان داده است، این ویروس در فعال شدن و از کار انداختن بعضی از مسیرها نقش دارد. در این بیماری نیز ویروس کرونا با تأثیر بر روی مسیر ایترفرونی می‌تواند پاسخ-های ضد ویروسی را مختل کند. به عبارت دقیق‌تر این ویروس با اثر بر روی پروتئین STAT-1، یک پروتئین حیاتی در مسیر ایترفرونی، سبب جلوگیری از پاسخ ضد ویروسی می‌شود (۱۸).

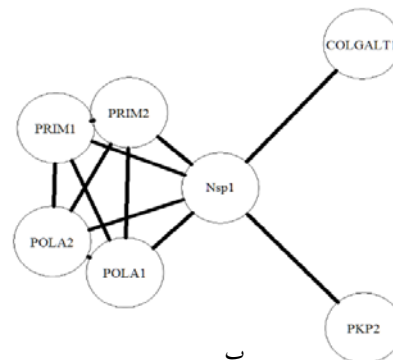
جنبه‌ی دیگری از مطالعات در حوزه زیست شناسی سامانه‌ها که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است استفاده از روش‌های یادگیری ماشین و داده‌های آمیک^۹ مرتبط با بیماری کرونا در کنار کنار یکدیگر در جهت شناخت بیشتر بیماری است (۱۹). در مطالعات ذکر شده تحلیل بر روی یک نوع شبکه انجام شده بود. اما این دیدگاه جدید سعی دارد ارتباطات و برهمکنش‌های شبکه‌های مختلف بیماری را با آنالیز داده‌های عظیم از جمله پروتئومیکس، ترنسکریپتومیکس، لیپیدومیکس و متابولومیکس مورد بررسی قرار دهد.

بیوانفورماتیک: به طور کلی داده‌ها در انجام تحقیقات زیست شناسی و زیست شناسی محاسباتی نقش مهمی ایفا می‌کنند. با توجه به اینکه زمان زیادی از شیوع بیماری کرونا نمی‌گذرد و وقت کافی برای انجام آزمایش‌های پایه‌ای و استخراج داده‌های مرتبط با ویروس کرونا وجود نداشته است میزان داده‌ها برای این بیماری بسیار محدود است.

کدام از پروتئین‌های ویروسی در مسیرهای سلولی مشخص شده است. تئوری گراف یکی از حوزه‌های علم ریاضی است که در مطالعه و بررسی شبکه برهمکنش بین پروتئینی کاربرد فراوان دارد. گراف شامل تعدادی نقطه یا گره^۱ می‌باشد که ارتباطات با با تعدادی خط که گره‌ها را به هم متصل می‌کند نشان داده می‌شود. در شبکه‌های پروتئینی، گره‌ها همان پروتئین‌ها بوده و ارتباطات بین پروتئین‌ها به وسیله خطوطی نمایش داده می‌شوند (شکل ۱). آنالیزهای صورت گرفته در این مطالعه بر روی گراف پروتئینی انسان-کرونا، ۶۶ هدف پروتئینی برای ساخت داروهای جدید در راستای از کار انداختن شبکه سلول‌های آلوده شده به ویروس کرونا را تعیین کرده است.



الف

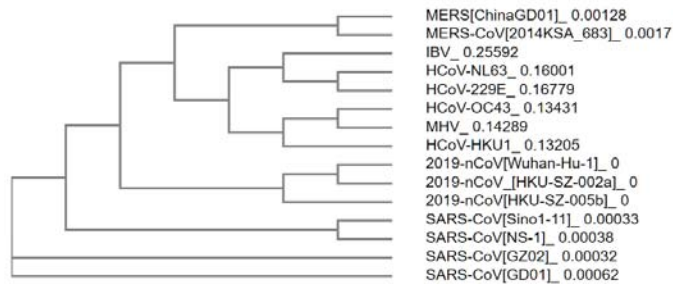


ب

شکل ۱- این دو گراف برهمکنش پروتئین‌های Nsp1 و Nsp2 ویروس کرونا را با پروتئین‌های انسانی نشان می‌دهد. الف) پروتئین Nsp2 در کنار پروتئین‌های انسانی نقش مهمی در رشد و سنتز RNA ویروسی ایفا می‌کند. ب) پروتئین Nsp1 نیز سبب افزایش بیان کموکاین‌های انتهایی از جمله CCL5 شده و بیان ژن سلول‌های میزبان را با اتصال به ریبوزوم و تغییر mRNA تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۶).

¹ Node

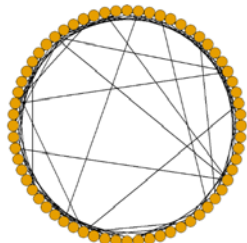
² Lipid modification
³ Drug repurposing
⁴ Drug-Target network
⁵ Network proximity
⁶ Melatonin
⁷ Mercaptopurine
⁸ Sirolimus
⁹ Omic



شکل ۲- درخت تبارزائی به دست آمده حاصل انطباق ژنگان کامل کرونا ویروس‌ها است. همان طور که مشاهده می‌شود ویروس کرونا جدید با ویروس سارس و مرس خویشاوندی بهتری در قیاس با بقیه گونه‌ها به نمایش می‌گذارد (۱۷). درخت حاصل با تکنیک HMM profile-profile و تحت نرم افزار آنالین Clustal Omega به دست آمده است.

معمولاً این داده‌ها توسط وزارت بهداشت هر کشور جمع‌آوری می‌شود. در ایران نیز علاوه بر بیمارستان‌ها و مراکز درمانی، سامانه خودارزیابی سلامت تحت نظر وزارت بهداشت در جمع‌آوری داده‌ها به شکل دقیق و شناسایی افراد مبتلا به کرونا نقش مهمی دارد (۲۱).

بررسی سیستم جامعه نیز همانند سیستم پروتئین‌ها به تئوری گراف نیازمند است. در سیستم جامعه، گره‌ها نشان دهنده افراد یک جامعه، شهرها و یا فرودگاه‌ها و یال‌ها نشانگر ارتباطات بین آنهاست. سیستم‌های اجتماعی به طور طبیعی ویژگی‌های متعددی از جمله پدیده جهان کوچک^۲ و ضریب خوشه بندی^۳ را نشان می‌دهند (۲۲ و ۲۳). به طور کلی در جامعه افرادی وجود دارند که ارتباطات زیادی با دیگر افراد جامعه دارند. این گونه افراد سبب می‌شوند که افراد دور از هم در جامعه نیز با هم ارتباط نزدیکتری برقرار کنند. در برخی از مطالعات نشان داده اند، هر دو فرد در جهان با ۶ واسطه به هم مرتبط می‌شوند که به این پدیده، تئوری جدایی ۶ درجه^۴ نیز گفته می‌شود (شکل ۳) (۲۳).



شکل ۳- این گراف پدیده جهان کوچک یا به عبارت دیگر تئوری جدایی ۶ درجه را نمایش می‌دهد. همان طور که می‌بینید گره‌های موجود در این گراف با گره‌های همسایه ارتباط بیشتری دارد. در این بین بعضی از گره‌ها علاوه بر همسایه‌ها با گره‌های غیرهمسایه نیز ارتباط برقرار می‌کنند. این پدیده سبب می‌شود شبکه فشرده‌تر شده و گره‌ها با حداکثر ۶ واسطه با یکدیگر ارتباط برقرار کنند.

در این شرایط علم بیوانفورماتیک راهکارهای مناسبی برای پر کردن این خلا ارائه می‌کند. برای مثال می‌توان با سنسجس میزان تشابه بین توالی ژنتیکی ویروس سارس-کو-۲ و توالی‌های موجود در پایگاه داده‌ها به گونه‌های مشابه از نظر تبارزائی رسید. نتایج اولیه نشان داد که این ویروس از نظر توالی نوکلئوتیدی به ویروس سارس-کو، عامل بیماری سارس^۱ در سال ۲۰۰۳، شباهت بسیار زیادی دارد (۱۴ و ۱۵). با این حساب نقص داده‌های ویروس کرونا جدید را می‌توان با اطلاعات حاصل از ویروس سارس جبران کرد (شکل ۲).

با فرض وجود شباهت‌هایی بین این دو گونه‌ی ویروسی، مطالعه‌ای با سنسجس پروتئین‌های سطحی ویروس سارس برای طراحی واکسن بر علیه پروتئین‌های سطحی ویروس کرونا جدید ارائه شده است. ویروس‌ها توانایی تشخیص تعداد زیادی از گیرنده‌های میزبان از جمله GRP78 را برای ورود به سلول دارند. از جمله نواحی بسیار مهم این ویروس که در اتصال به گیرنده‌های سلولی نقش مهمی را ایفا می‌کنند اسپایک‌ها هستند. با قطع یا محدود کردن ارتباط بین اسپایک و گیرنده GRP78 می‌توان تا حد مناسبی بیماری را کنترل کرد. برای این ویروس جدید نیز با طراحی واکسن‌های مناسب بر علیه بخش اسپایک می‌توان بیماری را تحت کنترل در آورد (۲۰).

اپیدمیولوژی: در این بخش قصد داریم به بررسی استراتژی‌های مختلف برای مطالعه اپیدمیولوژی بیماری کرونا بپردازیم. این بیماری تا زمان نگارش این مقاله، حدود ۱,۵۰۰,۰۰۰ نفر را مبتلا کرده است که از این تعداد ۱۱۵۰۰۰ نفر فوت کرده‌اند. بررسی رفتار شیوع این ویروس می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های کلان در راستای کنترل بیماری تأثیرگذار باشد. کنترل بیماری نیازمند بررسی‌های ریاضیاتی و آماری بر روی داده‌ها است.

² Small world phenomenon

³ Clustering coefficient

⁴ Six-degree separation

¹ Severe Acute Respiratory Syndrome

مدل‌های دیگری مثل مدل خودتنظیم میانگین متحرک تجمعی^۲ نیز توانسته گسترش کرونا در آینده را پیش‌بینی کند (۳۰). البته باید توجه داشت که مدل‌ها لزوماً دقیق نیستند و در بعضی از موارد با هم از نظر نتیجه اختلاف زیادی دارند. علت اصلی تفاوت در مدل‌ها، مدل سازی با استفاده از داده‌های ناقص می‌باشد. برای جلوگیری از خطاهای احتمالی در مدل سازی، شاخص‌هایی برای بررسی میزان صحت آن‌ها وجود دارد که می‌توان از جمله‌ی آن‌ها به معیار اطلاعاتی آکائیکه^۳ اشاره کرد (۳۱). در ادامه تحلیل فرکانسی داده‌های مربوط به تعداد مبتلایان جدید مورد مطالعه و بررسی قرار می‌گیرد.

اثر تاخیر در شیوع بیماری

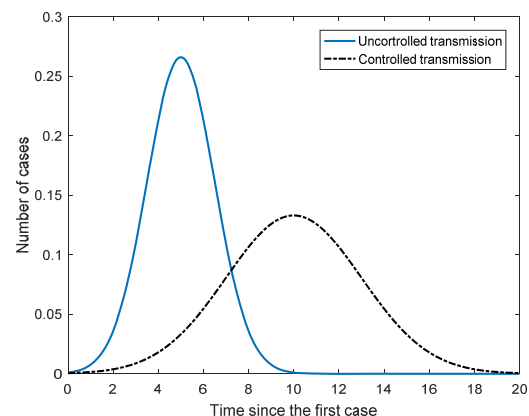
ویروس کرونا بین ۱ تا ۱۴ روز دوره نهفتگی دارد. بر این اساس بروز بیماری در یک فرد آلوده، ممکن است تا ۱۴ روز به تاخیر افتد. نقش این تاخیر در شناخت عملکرد ویروس، شیوع آن و سیاست گذاری در مقابله با آن بسیار مهم است. وجود تاخیر می‌تواند منجر به نوسان، ناپایداری و حتی رخداد آشوب در همه‌گیری بیماری شود. دانستن وجود تاخیر در فرآیند کافی نیست و لازم است که تا حد ممکن از ویژگی‌های کمی تأثیر آن آگاهی داشته باشیم تا بتوانیم در مقابله با شیوع بیماری از آن استفاده کنیم. تاخیر در این پدیده به دوره نهفتگی بیماری در افراد و نیز در مکان‌های مختلف مربوط می‌گردد. بنابراین داده‌های مکان‌ها و کشورهای مختلف از الگوهای متفاوتی پیروی می‌کنند. این الگوها می‌تواند اطلاعاتی در خصوص روش هماهنگی بین کشورها برای کنترل این بیماری و جلوگیری از انتقال آن بدست دهد. شکل ۴ نمایانگر تعداد مبتلایان در شیوع بیماری همه گیر بدون اعمال روشهای کنتری و مقایسه آن با اعمال روشهای کنتری در اجتماع جهت ایجاد تاخیر در شیوع بیماری است.

در این نمودار ملاحظه می‌شود ایجاد تاخیر در شیوع بیماری موجب کاستن مقدار حداکثری نمودار و افزایش عرض باند آن می‌شود.

در برخی از مدل‌های ساده نشان داده شده است که دوره تناوب نوسان حاصل از تاخیر، حدوداً ۴ برابر خود تاخیر است (۳۲). با توجه به طیف وسیع تاخیرهای مختلف در شیوع این بیماری می‌توان انتظار داشت که نوسان‌های بسیاری در شیوع این بیماری قابل رویت باشد. با توجه به اطلاعاتی که تا این زمان در دسترس است می‌توان الگوریتمی برای یافتن نقش تاخیر در این همه‌گیری یافت که تاکنون مورد توجه قرار نگرفته است. این

شهرهای نزدیک به هم به نسبت شهرهای دور، با یکدیگر رابطه بیشتری دارند که این نسبت با معیاری به نام ضریب خوشه‌بندی سنجیده می‌شود. به طور کلی اعضا موجود در خوشه‌ها ویژگی‌های مشترکی را از خود نشان داده و می‌توان استراتژی‌های مشابهی را برای آن‌ها اتخاذ کرد. با شناسایی شهرهای با درگیری بالا و اتخاذ تصمیمات محدود کننده بر روی گروه‌ها و یال‌ها می‌توان از سرایت هر چه بیشتر این بیماری به بقیه نقاط جلوگیری کرد (۲۴).

مدل سازی‌های ریاضیاتی نیز برای درک بهتر شیوع بیماری بسیار اهمیت دارند. تاکنون مدل‌های متعددی در رابطه با شیوع این بیماری ارائه شده است. در مطالعه‌ای با استفاده از داده‌ها و نحوه همه‌گیری آنفلوآنزای سال ۱۹۱۸ (۲۵) و در نظر گرفتن دو شاخص رفتار هر شخص در مقابله با این بحران و عملکرد دولت (از جمله افزایش تعطیلی‌ها، کنترل مسافرت‌ها، قرنطینه و ظرفیت بیمارستان‌ها) مدلی مفهومی ارائه شده است که می‌توان بر اساس آن رفتار اپیدمیولوژیک بیماری را پیش‌بینی کرد (۲۶). در چین دو مدل دینامیکی بر پایه‌ی تاخیر زمانی^۱ با نام‌های TDD-NCP و CDCC ارائه شده است. این مدل‌ها به شکل شفافی نشان می‌دهند که قرنطینه زود هنگام نقش بسیار مهمی برای جلوگیری از شیوع بیماری دارد (۲۷). مدل‌سازی‌های دینامیکی در برخی از کشورها از جمله چین، ایتالیا و فرانسه اطلاعات زیادی از جمله زمان اوج (peak) بیماری و تعداد بخش‌های ونتیلاتور مورد نیاز را پیش‌بینی کرده‌اند (۲۸). مطالعاتی دیگر با روش مدل سازی دینامیکی زمان کاهش و مهار بیماری کرونا در چین را بررسی کرده و تأثیر منفی سفرهای بین‌المللی بر شیوع دوباره بیماری را گوشزد کرده است (۲۹).



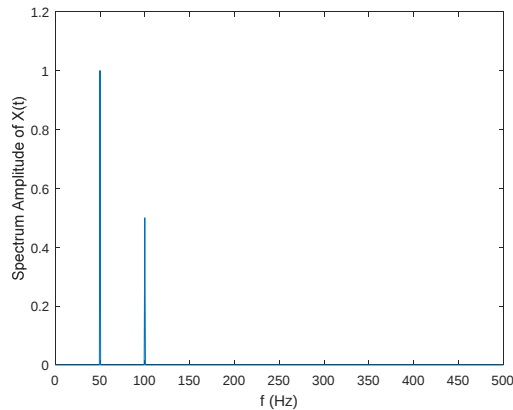
شکل ۴- نمودار تعداد موارد مبتلا شده در صورت کنترل و عدم کنترل بیماری همه‌گیر.

² Auto regressive integrated moving average (ARIMA)

³ Akaike information criterion (AIC)

¹ Time delay dynamic model

محتوای فرکانسی این سیگنال در شکل ۶ قابل مشاهده است.



شکل ۶- نمودار محتوای فرکانسی سیگنال شکل ۱.

محتوای فرکانسی سیگنال به کمک تبدیل فوری به صورت زیر محاسبه می شود.

$$x(k) = \sum_{t=0}^{N-1} X(t) \left[\cos\left(\frac{2\pi}{N} kt\right) - i \sin\left(\frac{2\pi}{N} kt\right) \right]$$

تبدیل فوری، تصویر سیگنال ورودی روی سیگنال‌های تک فرکانسی پایه را بدست می‌آورد، این کار با محاسبه ضرب داخلی سیگنال ورودی با توابع پایه‌ای فرکانسی بصورت یک سری انجام می‌شود. با محاسبه این سری، ضریب وزنی مشارکت فرکانس‌های پایه در ترکیب سیگنال بدست می‌آید. عکس تبدیل فوری، مجموع مشارکت وزنی فرکانس‌های مختلف را جهت بازسازی سیگنال اصلی به صورت زیر محاسبه می‌کند.

$$X(t) = \sum_{k=0}^{N-1} x(k) \left[\cos\left(\frac{2\pi}{N} kt\right) + i \sin\left(\frac{2\pi}{N} kt\right) \right]$$

حال اگر به سیگنال بالا نویز با توزیع نرمال (میانگین ۰ و انحراف معیار استاندارد ۱) را که می‌تواند نشانگر خطایی محاسباتی باشد اضافه کنیم، می‌توانیم فرمول تولید کننده سیگنال را به صورت

$$X(t) = \sin(2\pi 50t) + 0.5\sin(2\pi 100t) + 2N(0,1).$$

بنویسیم. سیگنال نویزی (noisy signal) و طیف فرکانسی سیگنال تغییر یافته در شکل ۷ قابل مشاهده است.

جهت محاسبه سریع تبدیل فوری از روش FFT^۱ استفاده می‌شود. در این روش جملات فرد O(k) و زوج E(k) تبدیل

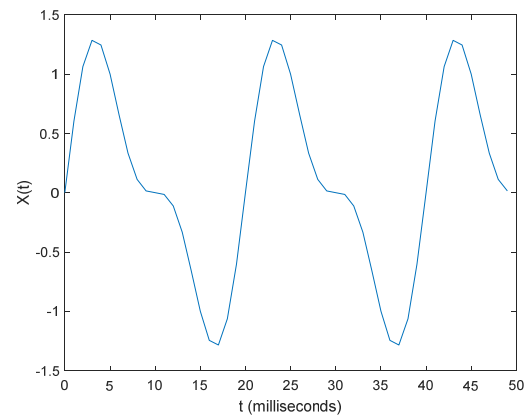
روش در قسمت بعدی مقاله ارائه و نتایج آن بر پایه نظریه پردازش داده‌ها بررسی شده است.

تحلیل داده های تعداد مبتلایان جدید

همگی تا حدودی با سری‌های زمانی و تحلیل زمانی و آماری آنها آشنایی داریم. در این بخش به محتوای فرکانسی سری‌های زمانی تعداد جدید مبتلایان به این بیماری می‌پردازیم. درمواجهه با یک سیگنال ورودی به طور ساده، دو کمیت بسیار مهم مورد بررسی قرار می‌گیرد. کمیت اول دامنه یا اندازه سیگنال در هر زمان است که به صورت عددی ارائه می‌گردد و اغلب با روش‌های آماری مدل می‌شود. شکل ۴ نشانگر این کمیت برای دو سیگنال کنترل شده و کنترل نشده است. این نمودارها به ترتیب از توزیع نورمال با میانگین ده و انحراف معیار سه و میانگین پنج و انحراف معیار یک و نیم تولید شده‌اند.

کمیت دوم فرکانس یا دوره تناوب اجزای اصلی تشکیل دهنده سیگنال است. فرکانس، طبیعت نوسانی داده‌ها را که ناشی از تاخیرهای متنوع در سیگنال است را به نمایش می‌گذارد. بدون اینکه به طور مستقیم به تاخیر و رابطه ریاضی آن اشاره کند. به طور معمول داده‌ها طیف وسیعی از فرکانس‌ها را دارند و تک فرکانس نیستند. در نظریه پردازش داده‌ها، روش‌هایی وجود دارد که به ما نشان می‌دهد کدام فرکانس‌ها مهم هستند و میزان تاثیر هر فرکانس مهم چیست. با بررسی فرکانس‌های مختلف تشکیل دهنده سری‌های زمانی بدست آمده از تعداد بیماران جدید کرونا می‌توانیم به نقش تاخیرهای مختلف زمانی در واگیر این بیماری پی ببریم.

در ابتدا در قالب مثالی ساده، تجزیه سیگنال به فرکانسهای تشکیل دهنده آنرا به کمک تبدیل فوری مرور می‌کنیم (33). شکل ۵ سیگنالی که از دو فرکانس تشکیل شده است را نشان می‌دهد. سیگنال رسم شده از فرمول $X(t) = \sin(2\pi 50t) + 0.5\sin(2\pi 100t)$ بدست آمده است.



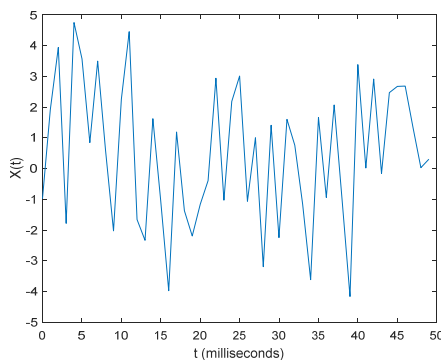
شکل ۵- نمودار سیگنال تشکیل شده از دو فرکانس مختلف.

¹ Fast Fourier Transform

شکل ۹ سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن را در ایران نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود سیگنال بدست آمده نویز کمی دارد و سه مؤلفه اصلی فرکانسی نقش مهم‌تری در ساختار سری زمانی ایفا می‌کنند. از آنجایی که هر تاخیر، نوسانی با دوره تناوب متناسب با خود را ایجاد می‌کند می‌توان به نقش تاخیرهای مختلف در ساختار این سری زمانی پی برد.

شکل ۱۰ سری زمانی تعداد بیماران جدید در افغانستان و طیف فرکانسی آن را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود خطای موجود در جمع آوری داده‌ها در این سری زمانی بیشتر است.

در ادامه سری‌های زمانی و طیف فرکانسی متناظر را در ۲۱ کشور که دارای مجموع تعداد مبتلایان بالا هستند و نیز چهار کشور همسایه‌های غربی و شرقی ایران را مورد مطالعه قرار می‌دهیم.



فوریه به تفکیک محاسبه می‌شوند و تبدیل فوریه بصورت زیر محاسبه می‌شود.

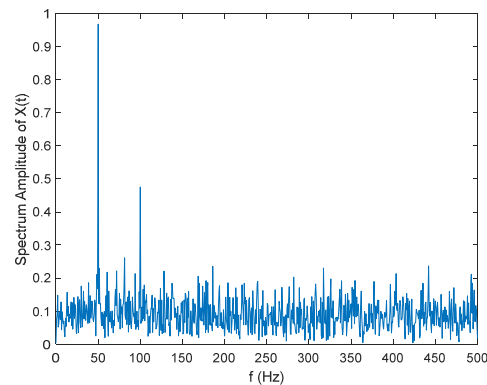
$$x(k) = E(k) + \left[\cos\left(\frac{2\pi}{N}kt\right) - i \sin\left(\frac{2\pi}{N}kt\right) \right] O(k)$$

با توجه به تناوبی بودن توابع سینوس و کسینوس تبدیل فوریه جملات $k + \frac{N}{2}$ را می‌توان به صورت زیر نوشت:

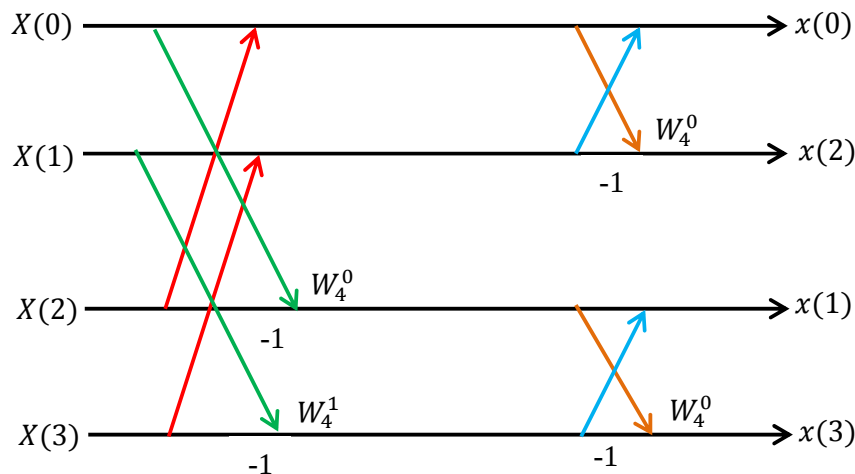
$$x\left(k + \frac{N}{2}\right) = E(k) - \left[\cos\left(\frac{2\pi}{N}kt\right) - i \sin\left(\frac{2\pi}{N}kt\right) \right] O(k)$$

در نتیجه تبدیل فوریه سیگنال به طول را میتوان بصورت بازگشتی با استفاده از تبدیل فوریه دو سیگنال که هر کدام نصف طول سیگنال اصلی مرحله قبل را دارند نوشت. شکل ۸ نحوه محاسبه سیگنالی بطول چهار را نشان می‌دهد.

همانطور که در شکل ۸ ملاحظه می‌شود، طیف فرکانسی سیگنال دارای مؤلفه‌هایی در فرکانسهای بالا می‌باشد که نشانگر وجود نویز در سیگنال است. الگوریتم ۱ مراحل مختلف بدست آوردن نتایج رسم شده را نشان می‌دهد.



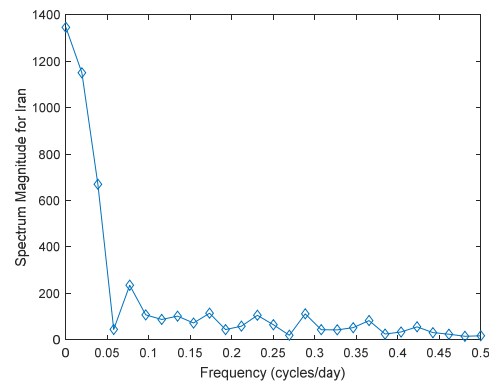
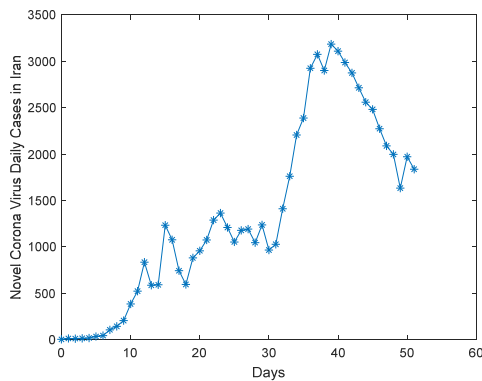
شکل ۷- نمودار سیگنال نویزی و طیف فرکانسی آن.



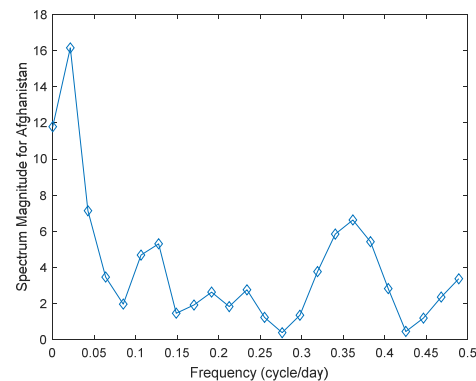
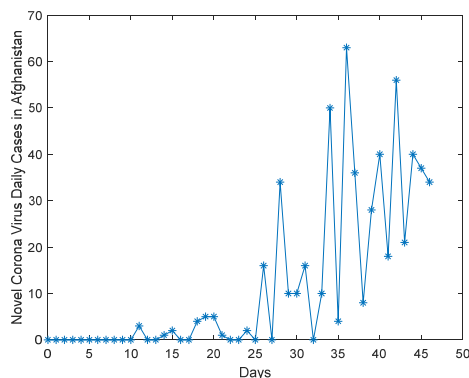
شکل ۸- نحوه محاسبه FFT سیگنالی بطول چهار، $W_4^k = \left[\cos\left(\frac{2\pi}{N}k\right) - i \sin\left(\frac{2\pi}{N}k\right) \right]$.

الگوریتم ۱- نحوه بدست آوردن محتوی فرکانسی سیگنال

- دریافت سری زمانی مورد نظر $X(t)$
- محاسبه تبدیل فوریه سیگنال $x(k) = \sum_{t=0}^{N-1} X(t) [\cos(\frac{2\pi}{N}kt) - i \sin(\frac{2\pi}{N}kt)]$
- محاسبه اندازه تبدیل فوریه $y = \|x\|_2^2$
- رسم سیگنال اصلی x و اندازه تبدیل فوریه y



شکل ۹- سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن در ایران.



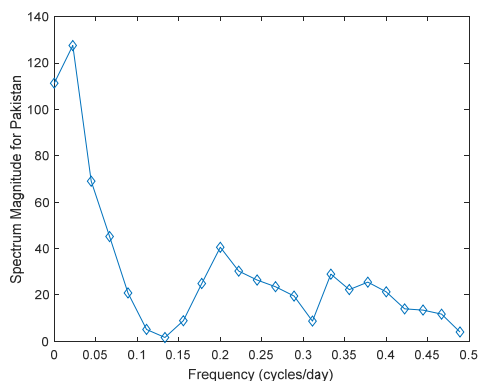
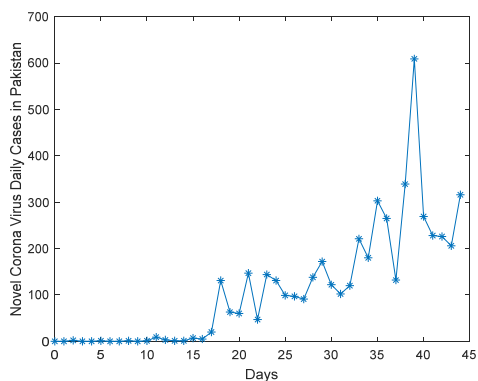
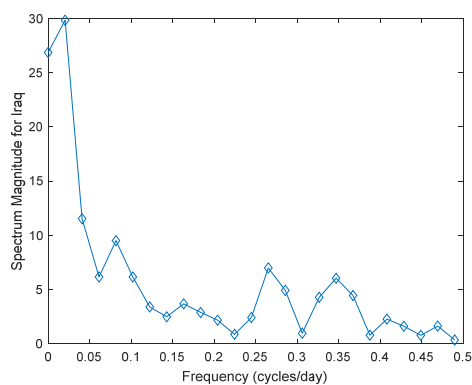
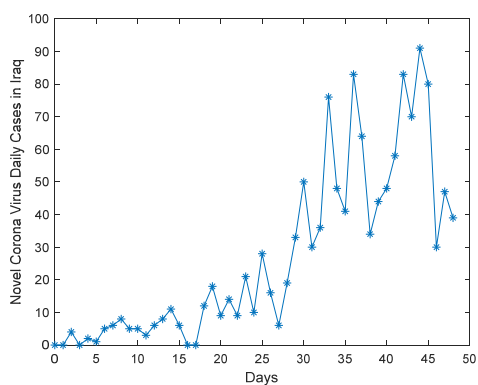
شکل ۱۰- سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن در افغانستان.

فرکانس های پایین نشاندهنده وجود عوامل تاخیر بلند مدت و فرکانس های بالا نشان دهنده خطا در اندازه گیری ها است.

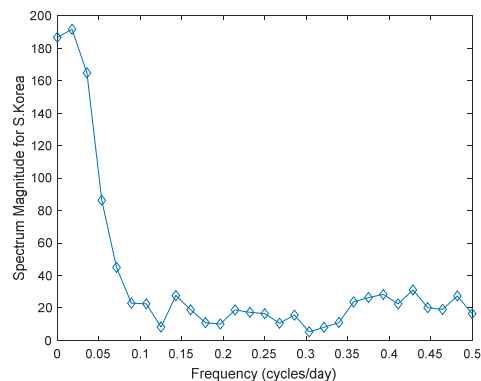
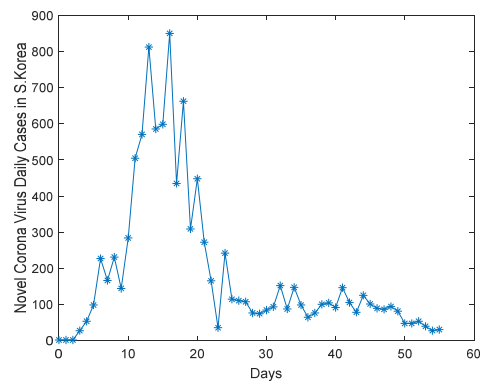
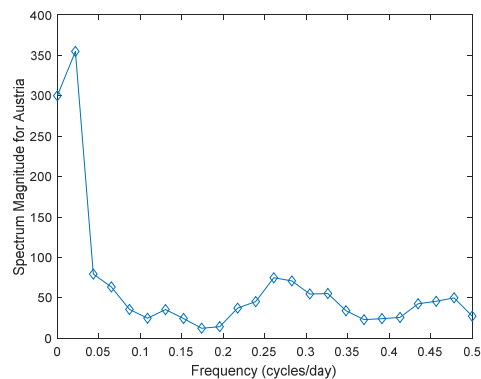
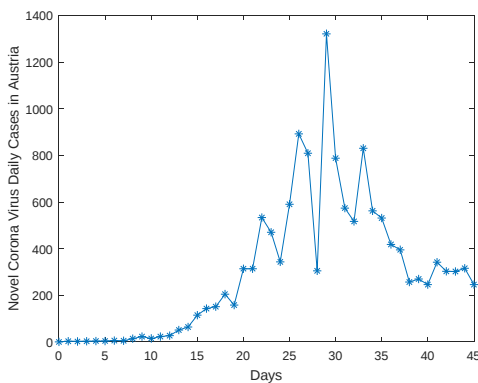
طیف فرکانسی دسته اول دارای مقادیر اولیه فرکانس با شیب ملایم کاهشی، همراه با دامنه های بزرگ در فرکانس های بالاتر است. کشورهای افغانستان، اتریش، فرانسه، عراق، پاکستان در این دسته قرار می گیرند.

شکل ۱۱ به تفکیک، داده های مشاهده شده و طیف فرکانسی آنها را در همسایگان غربی و شرقی ایران نشان می دهد.

با مطالعه طیف فرکانسی کشورهای مختلف مشاهده کردیم که طیف فرکانسی تمامی این کشورها قابل تفکیک به چهار دسته هستند. اشکال ۱۲ و ۱۳ به ترتیب نماینده های دسته های اول، دوم، سوم و چهارم سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آنها را نشان می دهند. محتوای فرکانسی زیاد در



شکل ۱۱- سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن در همسایگان غربی و شرقی ایران.



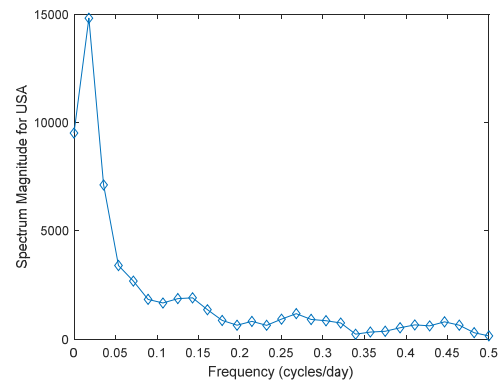
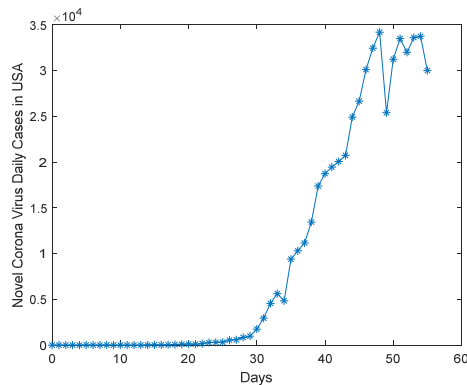
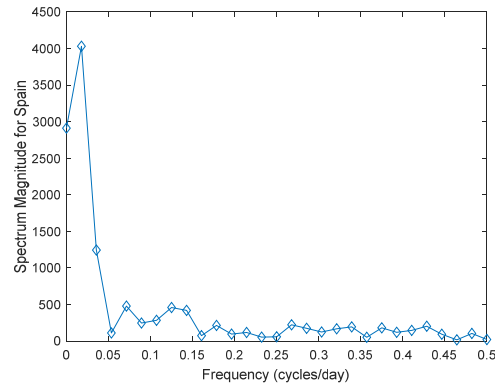
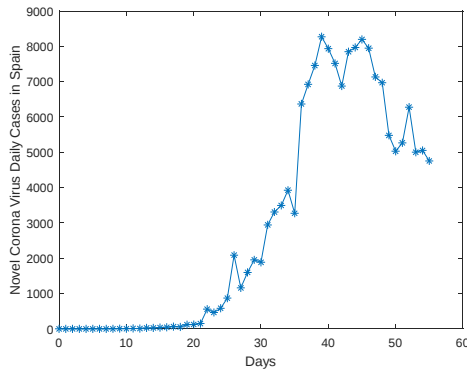
شکل ۱۲- نماینده دسته های اول و دوم سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن.

طیف فرکانسی دسته چهارم دارای مقادیر اولیه با شیب ملایم کاهشی همراه مقادیر کم در فرکانس‌های بالاتر است. کشورهای آمریکا، انگلستان، ترکیه، روسیه، پرتغال، هلند، کانادا، برزیل دارای مشخصه فرکانسی مشابه هستند.

شکل ۱۴ کلاس بندی همسایگان ایران را نشان می دهد.

طیف فرکانسی دسته دوم دارای مقادیر اولیه با شیب کاهشی به همراه مقادیر نسبتاً مشابه در فرکانس‌های بالاتر است. کشورهای سوئد، کره جنوبی، چین در این دسته قرار می گیرند.

طیف فرکانسی دسته سوم دارای مقادیر اولیه کاهشی با شیب تند به همراه مقادیر کم در فرکانس‌های بالاتر است. کشورهای اسپانیا، ایتالیا، ایران، آلمان، بلژیک متعلق با این دسته هستند.



شکل ۱۳- نماینده دسته های سوم و چهارم سری زمانی تعداد بیماران جدید و طیف فرکانسی آن.



شکل ۱۴- کلاس بندی شیوع بیماری کرونا در همسایگان ایران بر اساس معیار فرکانسی.

جهت تسهیل امور پزشکی و تدارکاتی بسیار مفید باشد. تحلیل داده های آمیک در قالب زیست شناسی سامانه ها می تواند نحوه عملکرد ویروس در بدن انسان را درک کرده و اهداف مناسب دارویی را پیشنهاد کند. بیوانفورماتیک با ذخیره سازی داده های زیستی و تحلیل اولیه آنها می تواند در فهم بهتر ویروس و همچنین یافتن گونه های نزدیک به ویروس کرونا به ما یاری رساند. همچنین استراتژی های مختلف مدل سازی بر مبنای معادلات دیفرانسیل، سری های زمانی و تئوری گراف می تواند در پیش بینی رفتار اپیدمیولوژیک بیماری مورد استفاده قرار گیرد. در این مقاله علاوه بر بررسی موارد فوق، جهت ترویج بیشتر نقش علوم داده در این حوزه، به نقش تأخیر در تحلیل داده های تعداد مبتلایان جدید ۲۱ کشور که دارای شیوع نسبی بیشتری هستند پرداختیم. از آنجایی که تأخیرهای مختلف تولید فرکانس های مختلف می کنند، بر مبنای رفتار در حوزه فرکانس کشورهای مورد مطالعه به چهار دسته اصلی که دارای مشابهت طیف فرکانسی هستند تقسیم شدند.

لازم به ذکر است تقسیم بندی و جمع آوری داده ها تا تاریخ ۲۳ فروردین ۱۳۹۹ انجام شده است. و در صورت تجمع داده های بیشتر می توان درباره این دسته بندی ها مطالب دقیق تری ارائه نمود.

نتیجه گیری

در حال حاضر بیماری کرونا یکی از بزرگترین معضلات بشری بوده که می بایست با واکنش سریع و محاسبه شده به مقابله با آن پرداخت. در شرایط فعلی برای کنترل شیوع این بیماری، مردم در کنار دولتمردان و دانشمندان نقش مهمی را ایفا می کنند. در این بین دانشمندان حوزه های مختلف می توانند با همکاری های بین رشته ای راهکارهای مناسبی را در حداقل زمان ممکن ارائه کنند تا از گسترش و افزایش خسارات جلوگیری شود. به طور خاص هوش مصنوعی می تواند از حوزه های ساخت دارو، پیش بینی ساختار پروتئین های سطحی ویروس، پیش بینی رفتار های اپیدمیولوژی تا ساخت ربات های همکار

منابع

- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(3):105924.
- Bluedot [Available from: <https://bluedot.global/>].
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;200642.
- inferVISION [Available from: <https://global.infervision.com/>].
- Terra Drone [Available from: <https://www.terra-drone.net/global/>].
- Blue Ocean Robotics [Available from: <https://www.blue-ocean-robotics.com/>].
- Robot Vehicles Make Contactless Deliveries Amid Coronavirus Quarantine [Available from: <https://spectrum.ieee.org/automaton/transportation/self-driving/robot-vehicles-make-contactless-deliveries-amid-coronavirus-quarantine>].
- Zhang Y. Progress and challenges in protein structure prediction. *Current opinion in structural biology*. 2008;18(3):342-8.
- Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. Protein structure prediction using multiple deep neural networks in the 13th Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP13). *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2019;87(12):1141-8.
- Yang J, Anishchenko I, Park H, Peng Z, Ovchinnikov S, Baker D. Improved protein structure prediction using predicted interresidue orientations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(3):1496-503.
- Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*. 2020;1-5.
- DeepMind [Available from: <https://deepmind.com/>].
- Qiang X-L, Xu P, Fang G, Liu W-B, Kou Z. Using the spike protein feature to predict infection risk and monitor the evolutionary dynamic of coronavirus. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):1-8.
- Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671-80.e2.
- Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, et al. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*. 2020;12(4):360.
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv*. preprint.
- Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*. 2020;6(1):1-18.
- Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, et al. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. 2020, preprint.
- Tárnok A. Machine Learning, COVID-19 (2019-nCoV), and multi-OMICS. *Cytometry Part A*. 2020;97(3):215-6.
- Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 Spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *Journal of Infection*. 2020, in press.
- سامانه خود ارزیابی بیماران کرونا [Available from: <https://salamat.gov.ir/>].
- Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *nature*. 1998;393(6684):440.
- Karim F. Chain-links. Everything is different. 1929
- Zhao PJ. A Social Network Model of the COVID-19 Pandemic. *medRxiv*. 2020, preprint.
- Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Science translational medicine*. 2019;11(502).
- Lin Q, Zhao S, Gao D, Lou Y, Yang S, Musa SS, et al. A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *International journal of infectious diseases*. 2020;93:211-6.
- Shao N, Zhong M, Yan Y, Pan H, Cheng J, Chen W. Dynamic models for Coronavirus Disease 2019 and data analysis. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. 2020;1-7.
- Fanelli D, Piazza F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;134:109761.
- Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The lancet infectious diseases*. 2020, in press.
- Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M. Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset. *Data in brief*. 2020:105340.
- Roda WC, Varughese MB, Han D, Li MY. Why is it difficult to accurately predict the COVID-19 epidemic? *Infectious Disease Modelling*. 2020;2468-0427
- Murray JD. *Mathematical biology: I. An introduction*. 3rd ed: Springer Science & Business Media; 2007.

The role of data science in encountering COVID-19 pandemic

Jamshidi A.A.¹ and Modaresi M.S.²

¹ School of Mathematics, Statistics and Computer Science, College of Science, University of Tehran

Advanced Systems Biology and Cancer Research Lab., Tehran, I.R. of Iran

² Biotechnology Department, College of Science, University of Tehran, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

The COVID-19 pandemic started in China and quickly spread throughout the world. This pandemic has affected the health of millions of people, the global economy and has challenged the majority of scientists and politicians to find effective medical treatments and intelligent policies to reduce the side effects of this pandemic as soon as possible. Technological advancements have enabled us to collect tremendous amount of data in various related areas that includes; cellular level data (genomics, proteomics and transcriptomics) and epidemiological data (number of patients, the behaviors of people in critical situations). The analysis of these data sets could help us better understand and cure this disease and control its transmission. In this paper, we provide a comprehensive overview of various areas of data science and their role in encountering COVID-19. In addition, we process the new daily cases of this disease in frequency domain. Frequency domain helps us understand the effect of various important delays in this pandemic. Based on the frequency content of daily new cases of the COVID-19, in the countries that are affected the most, we could classify various countries into four major classes.

Key words: Covid-19, SARS-CoV2, Artificial intelligence, system biology, Time delay dynamic model.

یک مدل ریاضی برای همه گیری

علی کمالی نژاد*

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده ریاضی آمار و علوم کامپیوتر، آزمایشگاه تحقیقاتی پیشرفته سیستم های زیستی و سرطان

چکیده

مدل سازی ریاضی به صورت فزاینده ای توسط پژوهشگران به عنوان یک ابزار تحقیقاتی مهم در کنترل بیماری های مسری مورد استفاده قرار می گیرد و در حال حاضر، مدل های ریاضی به طور گسترده ای برای ارزیابی اثربخشی راهبردهای کنترل بیماری کوید-۱۹ استفاده می شوند. هدف از این مقاله، مرور مختصر مدل همه گیری SIR است که یکی از مدل های بنیادی در نظریه ریاضی همه گیرشناسی است.

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: kamalinejad.a@ut.ac.ir

مقدمه

همه گیرشناسی از طریق مطالعه مختصر مدلی در این حوزه و ضرورت استفاده از مدل های کمی در تحلیل نحوه شیوع بیماری کوید-۱۹^۱ است.

به علاوه مدلی که انتخاب شده است، با وجود آن که مدلی کلاسیک محسوب می شود اما با تقریبی می توان از آن برای تحلیل ریاضی برخی جنبه های شیوع بیماری کوید-۱۹ نیز استفاده کرد.

این نوشتار مقدمه ای مختصر و کوتاه بر نظریه ریاضی همه گیرشناسی^۱ است.

پیش از آغاز لازم است تا بر نکته ای اساسی، تاکید شود. مطالبی که در ادامه خواهند آمد از بخش های کلاسیک نظریه ریاضی همه گیرشناسی است و می توانید این موضوعات را در (Bjørnstad, 2018)، (Brauer, 2019)، (Li, 2018)، (Martcheva, 2015) و (Yan, 2019) بیابید. به این ترتیب، اصولاً چرا چنین متنی نگاشته شده است؟ دلیل، معرفی مقدماتی نظریه ریاضی

² COVID-19

¹ Epidemiology